Влияние фиксированной комбинации валсартан/амлодипин на уровень артериального давления и параметры жесткости сосудов у пациентов с эссенциальной гипертонией 1-2 степени

Екатерина Викторовна Борисова[1,2], Алексей Иванович Кочетков[1], Ольга Дмитриевна Остроумова[1]*

[1] Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Россия, 127423, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

[2] Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина. Россия, 111399, Москва, Федеративный проспект, 17

Цель. Изучить влияние фиксированной комбинации (ФК) валсартан/амлодипин (В/А) на уровень артериального давления (АД) в течение суток и показатели артериальной ригидности у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертонией (АГ) II стадии 1-2 степени.

Материал и методы. Ретроспективно была сформирована группа пациентов с АГ II стадии 1-2 степени, ранее не получавших регулярную антигипертензивную терапию (n=38, возраст 49,7±7,0 лет), у которых в результате терапии ФК В/А был достигнут целевой уровень АД по рутинному измерению (<140/90 мм рт.ст.), и у которых через 12 нед после достижения целевого АД была проведена оценка эффективности терапии ФК В/А и параметров жесткости сосудов (общеклинические данные, суточное мониторирование АД, объемная сфигмография, эхокардиография). Также была сформирована контрольная группа из здоровых людей с нормальным уровнем АД (n=86; возраст 48,8±5,8 лет), сопоставимая с пациентами основной группы по возрасту и полу.

Результаты. Через 12 нед терапии ФК В/А статистически значимо (p<0,001) снизились систолическое, диастолическое и пульсовое АД по данным суточного мониторирования. По данным объемной сфигмографии отмечено снижение CAVI справа с 8,9±1,3 до 7,3±1,4 (p=0,021), а также количества пациентов со значением CAVI более 9,0 справа и/или слева с 31,6 до 10,5% (p=0,049). По данным оценки ригидности артерий в результате терапии ФК В/А на 23,6±8,6% снизился индекс аугментации с -23,0±17,1 до -28,9±18,7 (p=0,034). По данным трансторакальной эхокардиографии у пациентов, получавших лечение ФК В/А, снизилась эффективная артериальная эластичность с 1,73±0,35 до 1,60±0,32 мм рт.ст. (p=0,016) и увеличился артериальный комплаенс с 1,30±0,38 до 1,43±0,34 мм рт.ст./мл (p=0,049).

Заключение. У нелеченых пациентов 40-65 лет с АГ II стадии 1-2 степени терапия ФК В/А обеспечивает эффективный контроль АД в течение суток и улучшает упруго-эластические свойства магистральных артерий.

Ключевые слова: артериальная гипертония, жесткость артерий, суточное мониторирование артериального давления, объемная сфигмография, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, валсартан, амлодипин.

Для цитирования: Борисова Е.В., Кочетков А.И., Остроумова О.Д. Влияние фиксированной комбинации валсартан/амлодипин на уровень артериального давления и параметры жесткости сосудов у пациентов с эссенциальной гипертонией 1-2 степени. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(6):831-839. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-831-839

The Impact of Valsartan/Amlodipine Single-Pill Combination on Blood Pressure and Vascular Stiffness in Patients with Grade 1-2 Essential Arterial Hypertension

Ekaterina V. Borisova[1,2], Alexey I. Kochetkov[1], Olga D. Ostroumova[1]

[1] A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

[2] E.O. Mukhin Municipal Clinical Hospital. Federativnii prospekt. 17, Moscow, 111399 Russia

Aim. To investigate the impact of valsartan/amlodipine single-pill combination (V/A SPC) on arterial stiffness parameters and 24-hours blood pressure (BP) level in the middle-aged patients with stage II grade 1-2 essential arterial hypertension (HT).

Material and methods. A group of patients with stage II grade 1-2 HT who had not previously received regular antihypertensive therapy (n=38, age 49.7±7.0 years) was retrospectively formed. All the patients were treated with V/A SPC and all of them achieved target office BP (<140/90 mm Hg). 12 weeks after reaching the target BP the assessment of V/A SPC therapy effectiveness and vascular stiffness (general clinical data, ambulatory BP monitoring, volume sphygmography, echocardiography) were performed in all included HT patients. Sex- and age-matched healthy people with normal BP (n=86, age 48.8±5.8years) and in whom similar clinical and vascular stiffness data were available represented a control group.

Results. According to the ambulatory BP monitoring data systolic, diastolic and pulse BP significantly (p<0.001) decreased after the treatment with V/A SPC. Volume sphygmography has showed significant decrease in right-CAVI value from 8.9±1.3 to 7.3±1.4 (p=0.021) as well as a reduction the number of patients with a right- and/or left-CAVI>9.0 from 31.6 to 10.5% (p=0,049). According to an assessment of arterial stiffness the augmentation index decreased significantly by 23.6±8.6% from -23.0±17.1 to -28.9±18.7 (p=0.034. Transthoracic echocardiography data has demonstrated decrease in effective arterial elastance from 1.73±0.35 to 1.60±0.32 mm Hg (p=0.016) and increase in the arterial compliance – from 1.30±0.38 to 1.43±0.34 mm Hg/ml (p=0.049).

Conclusions. In naive patients 40-65 years old with stage II grade 1-2 HT antihypertensive therapy with V/A SPC provides effective 24 hours BP control and improves arterial stiffness parameters.

Keywords: arterial hypertension, arterial stiffness, ambulatory blood pressure monitoring, volumetric sphygmography, cardio-ankle vascular index (CAVI), single pill combination of antihypertensive drugs, valsartan, amlodipine.

For citation: Borisova E.V., Kochetkov A.I., Ostroumova O.D. The Impact of Valsartan/Amlodipine Single-Pill Combination on Blood Pressure and Vascular Stiffness in Patients with Grade 1-2 Essential Arterial Hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):839-847. (In Russ). DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-839-847

Received / Поступила: 19.11.2018
Accepted / Принята в печать: 26.11.2018

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ostroumova.olga@mail.ru

В 2018 г. были приняты новые Европейские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии (АГ) [1], в которых постулируется, что в настоящее время доминирующей стратегией лечения АГ является применение у подавляющего большинства пациентов фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов (АГП). В качестве комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) первой линии в рекомендациях указаны комбинации блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например, блокаторов рецепторов 1 типа к ангиотензину II) с антагонистами кальция (АК) или тиазидными/тиазидоподобными диуретиками.

В связи с этим возрастает необходимость еще более активного изучения влияния разных ФК АГП на риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и состояние органов-мишеней АГ. До настоящего времени этот вопрос изучался лишь в единичных исследованиях, центральным из которых является исследование ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events in Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [2-4]. Хорошо известно, что наличие маркеров поражения органов-мишеней (ПОМ) АГ увеличивает сердечно-сосудистый риск [1]. К таким маркерам относят и маркеры субклинического поражения сосудов – увеличение жесткости магистральных артерий, снижение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), повышение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий, кальцификация коронарных артерий и др. [1, 5].

В связи с высокой прогностической значимостью показателей артериальной ригидности у пациентов с АГ [6,7] вопрос о возможностях их улучшения с помощью АГТ крайне актуален как с научной, так и с практической точки зрения. Хотя в настоящее время уже проведен ряд исследований, направленных на изучение влияния АГП на показатели жесткости сосудистой стенки, влияние ФК АГП на параметры, ее характеризующие, представлены в единичных исследованиях [8, 9].

В связи с этим целью настоящего исследования было изучение влияния ФК валсартан/амлодипин на уровень артериального давления (АД) в течение суток и на показатели артериальной ригидности у пациентов среднего возраста с эссенциальной АГ II стадии 1-2 степени.

Материал и методы

Этические аспекты

Протокол исследования был утвержден Межвузовским комитетом по этике Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, протокол №04-18 от 19.04.2018 г. Все исследования были проведены в соответствии с утвержденными руководящими принципами проведений клинических исследований МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Пациенты

Ретроспективно были проанализированы данные историй болезни пациентов, проходивших обследование на кафедре факультетской терапии и профболезней МГМСУ им А.И. Евдокимова за период с 01 января 2017 г. по 31 декабря 2017 г. С учетом ретроспективных данных была сформирована группа больных АГ (n=38), у которых на фоне медикаментозной АГТ ФК валсартан/амлодипин (В/А) (Вамлосет®, ООО "КРКА-РУС") был достигнут целевой уровень АД по рутинному измерению (менее 140/90 мм рт.ст.), и у которых через 12 нед после достижения целевого АД была проведена оценка эффективности АГТ (общеклинические данные, результаты суточного мониторирования АД (СМАД), объемной сфигмографии, трансторакальной эхокардиографии). Также по данным историй болезни была сформирована группа здоровых людей с нормальным уровнем АД (n=86) – контрольная группа.

Критерии включения в группу пациентов с эссенциальной АГ: пациенты с эссенциальной АГ II стадии, в возрасте 40-65 лет; офисное систолическое АД (САД) 140-179 мм рт.ст. и/или офисное диастолическое АД (ДАД) 90-109 мм рт.ст. на момент первого визита; отсутствие регулярной медикаментозной АГТ. Критерии включения в контрольную группу: практически здоровые мужчины и женщины в возрасте от 40 до 65 лет. Основные критерии невключения в исследование: ожирение III степени; беременность, лактация; клинически значимое заболевание сердца (в том числе – стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда любых сроков давности, хроническая сердечная недостаточность), печени, почек (в том числе – хроническая болезнь почек 4-5 ст.), органов дыхания; клинически значимое эндокринное заболевание, включая сахарный диабет; психические заболевания и расстройства, деменция, зависимость от лекарственных препаратов или алкоголя; клинически значимые неврологические заболевания (в том числе – острое нарушение мозгового кровообращения и транзиторная ишемическая атака в анамнезе любой давности, стеноз одной или обеих сонных артерий 50% и более); нарушение пациентом процедур плана обследования и лечения; не достигнуто целевое АД по данным рутинного измерения отсутствие результатов наблюдения (через 12 нед после достижения целевого АД) – данных СМАД, объемной сфигмографии, трансторакальной эхокардиографии.

Table 1. Characteristics of the surveyed individuals
Таблица 1. Характеристика обследованных лиц

Параметр	Контрольная группа (n=86)	Пациенты с АГ (n=38)
Пол: муж/жен, n (%)	28/58 (32,6/ 67,4)	19/19 (50,0/50,0)
Курильщики, n (%)	17(19)	10 (26,3)
Возраст, лет	48,8±5,8	49,7±7,0
ИМТ, кг/м^2	26,0±4,0	30,3±4,7***
Окружность талии у мужчин, см	95,0±13,4	107,6±10,6**
Окружность талии у женщин, см	84,1±12,0	96,7±12,1***
Длительность АГ, лет	-	5,2±4,6
Впервые выявленная АГ, n (%)	-	10 (26,4)
Степень 1 АГ, n (%)	-	29 (76,3)
Степень 2 АГ, n (%)	-	9 (23,7)
Офисное САД, мм рт.ст.	122,2±9,5	150,7±11,7***
Офисное ДАД, мм рт.ст.	75,8±6,2	86,1±9,5***
Частота сердечных сокращений, уд.в мин	68,8±9,7	69,3±9,8
Общий холестерин, ммоль/л	5,5±1,1	5,6±1,1
ХС-ЛПНП, ммоль/л	4,2±1,1	4,3±1,0
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,8±0,5	1,5±0,4***
Триглицериды, ммоль/л	1,4±0,7	2,1±1,5*
Глюкоза, ммоль/л	5,3±0,4	5,6±0,6***
Креатинин, мкмоль/л	85,7±13,0	88,7±14,3
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73 м^2	77,5±11,2	76,3±14,5
Количество пациентов с СКФ 59-30 мл/мин/1,73 м^2, n (%)	0 (0)	6 (15,8)
ТИМ ОСА, мм	0,7±0,4	0,8±0,2

Количественные показатели представлены в виде M±SD

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе

АГ – артериальная гипертония, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, CKD-EPI – Chronic Kidney Desease Epidemiology Collaboration, ТИМ – толщина интима/медиа, ОСА – общая сонная артерия

Характеристика обследованных лиц представлена в табл. 1. По сравнению со здоровыми лицами, включенными в контрольную группу, у пациентов с АГ были статистически значимо выше средний индекс массы тела, средняя окружность талии (у женщин и у мужчин), средние значения офисного САД, ДАД, пульсового АД (ПД). В группе пациентов с АГ статистически значимо были выше уровни глюкозы, триглицеридов, а уровень холестерина липопротеинов высокой плотности – статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой.

Методы исследования

Всем обследуемым проводили клинический осмотр, СМАД (монитор БиПиЛаб Н ВР2005-01.04.00.2540; Петр Телегин, Россия) согласно Европейским рекомендациям по проведению СМАД [10] с использованием программного пакета Vasotens 24 для оценки артериальной жесткости, объемную сфигмографию (сфигмометр VaSera VS-1500N; Fukuda Denshi Co. Ltd, Япония), трансторакальную эхокардиографию (аппарат Vivid 7 Dimension; GE, Норвегия).

Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводили с использованием пакетов статистических программ STATISTICA 10.0 и SPSS v.17.0. Нулевая гипотеза о соответствии распределения нормальному закону проверялась с использованием теста Шапиро-Уилка. Для непрерывных переменных, имеющих нормальное распределение, рассчитывалось среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD). Сравнение количественных переменных между двумя независимыми группами проводили при помощи теста Манна-Уитни. Качественные данные представлены в виде абсолютных чисел и относительных частот. Для проверки гипотез о качественных данных применялся критерий хи-квадрат Пирсона. Различия считали статистически значимыми при уровне p<0,05.

Результаты

По данным рутинного измерения согласно протоколу исследования все 38 пациентов достигли целевых значений АД (менее 140/90 мм рт.ст.): 16 человек (42,1%) получали ФК В/А в дозе 5/80 мг, 15 человек (39,5%) – в дозе 5/160 мг, 7 человек (18,4%) – в дозе 10/160 мг. На фоне лечения ФК В/А в конце периода наблюдения статистически значимо снизились уровни САД, ДАД, ПД, тогда как уровень частоты сердечных сокращений не изменился (табл. 2). По данным СМАД на фоне лечения ФК В/А отмечено статистически значимое снижение САД, ДАД, ПД в дневные и ночные часы, а также в целом за 24 ч (табл. 3).

В конце периода наблюдения на фоне лечения ФК В/А целевых цифр среднедневного САД (<135 мм рт.ст.) достигли 30 больных (78,9%), среднедневного ДАД (<85 мм рт.ст.) – 29 пациентов (76,3%). Целевые значения средненочного САД (<120 мм рт.ст.) зафиксированы в 65,8% случаев (25 больных), средненочного ДАД – в 47,4% случаев (18 больных).

По данным объемной сфигмографии у обследованных пациентов с АГ статистически значимо снизился показатель CAVI (cardio-ankle vascular index – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс) справа (с 8,9±1,3 до 7,3±1,4; p=0,021), в отношении показателя CAVI слева наблюдалась сходная тенденция

Table 2. The change in blood pressure according to routine measurement during the study (n=38)
Таблица 2. Динамика АД по данным рутинного измерения во время исследования (n=38)

Параметр	Исходно	В конце периода наблюдения	Средняя дельта, мм рт.ст.
Офисное САД, мм рт.ст	150,7±11,8	126,8±6,9***	-23,9±12,6
Офисное ДАД, мм рт.ст	86,1±9,5	74,2±3,2***	-11,9±9,6
Офисное ПД, мм рт.ст.	64,6±12,5	52,7±7,5***	-11,9±12,1
ЧСС уд. в мин	69,3±9,8	70,1±9,7	0,9±8,8

Количественные показатели представлены в виде M±SD

***p<0,001 по сравнению с исходным значением

ДАД – диастолическое артериальное давление, ПД – пульсовое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Table 3. The change in blood pressure according to the daily monitoring of blood pressure during the study (n=38)
Таблица 3. Динамика АД по данным СМАД во время исследования (n=38)

Параметр	Исходно	В конце периода наблюдения	Средняя дельта, мм рт.ст.
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	143,6±12,4	123,0±8,0***	-20,7±12,6
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	91,8±8,9	76,8±6,5***	-15,0±8,0
Среднесуточное ПД, мм рт.ст.	50,8±11,5	46,4±7,4**	-4,5±9,9
Среднедневное САД, мм рт.ст.	147,5±12,5	126,7±8,2***	-20,8±12,1
Среднедневное ДАД, мм рт.ст.	95,2±9,2	79,2±6,9***	-16,1±8,4
Среднедневное ПД, мм рт.ст.	52,2±10,1	47,5±7,8**	-4,7±9,0
Средненочное САД, мм рт.ст.	132,9±16,1	115,6±11,4***	-17,3±17,7
Средненочное ДАД, мм рт.ст.	82,8±11,3	71,2±7,8***	-11,6±10,6
Средненочное ПД, мм рт.ст.	50,0±11,0	44,3±8,7**	-5,7±10,7

Количественные показатели представлены в виде M±SD

**p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с исходным значением

ДАД – диастолическое артериальное давление, ПД – пульсовое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление

(с 7,8±1,3 до 7,3±1,3; p=0,064), что статистически значимо не отличалось от показателя CAVI у обследованных здоровых лиц (CAVI справа – 7,6±0,9, слева – 7,5±0,9).

Количество пациентов со значением CAVI более 9,0 справа и/или слева составило 6 человек в контрольной группе (7,0%) и 12 пациентов (31,6%) в группе ФК В/А (исходно). В конце периода наблюдения на фоне лечения ФК В/А количество пациентов со значением CAVI более 9,0 справа и/или слева статистически значимо (p=0,049) уменьшилось – 4 пациента (10,5%).

По данным оценки ригидности артерий с помощью программного пакета Vasotens 24 на фоне терапии ФК В/А статистически значимо (0,034) снизился индекс аугментации (AIx) с -23,0±17,1 до -28,9±18,7 (на 23,6±8,6%), достигнув значений у здоровых лиц контрольной группы (-25,0±19,0%, различия статистически не значимы). По данным трансторакальной эхокардиографии у пациентов, получавших лечение ФК В/А, снизилась эффективная артериальная эластичность – с 1,73±0,35 мм рт.ст. до 1,60±0,32 мм рт.ст. (p=0,016) и увеличился артериальный комплаенс – с 1,30±0,38 мм рт.ст./мл до 1,43±0,34 мм рт.ст./мл (p=0,049). Для сравнения – соответствующие показатели у здоровых лиц контрольной группы составляли 1,60±0,33 мм рт.ст. и 1,57±0,41 мм рт.ст./мл.

Отмечена хорошая переносимость ФК В/А: у единичных пациентов эпизодически отмечались слабость, головная боль, однако данные побочные эффекты были редкими, не влияли на качество жизни больных, не были в прямой связи с приемом препарата, не требовали отмены или снижения дозы ФК В/А. Других побочных эффектов, в том числе, отеков лодыжек и стоп, тахикардии, не зарегистрировано.

Обсуждение

На сегодняшний день доказано, что у пациентов с АГ увеличение жесткости артериального русла представляет собой новый фактор ССО [6-7]. Это, в частности, записано в новых Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2018) [1]. В этой связи заслуживает особого внимания исследование S. Laurent и соавт. [7], в котором изучалась взаимосвязь жесткости аорты, оценивавшейся по скорости распространения каротидно-феморальной пульсовой волны ($СРПВ_{КФ}$), с общей и сердечно-сосудистой смертностью у 1980 пациентов среднего возраста (50±13 лет) с АГ. Период наблюдения равнялся 112±53 мес, за это время произошло 107 фатальных ССО. По данным одномерного логистического регрессионного анализа $СРПВ_{КФ}$ статистически значимо ассоциировалась с общей и сердечно-сосудистой смертностью – отношение шансов на каждые 5 м/с увеличения $СРПВ_{КФ}$ составляло, соответственно, 2,14 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,71-2,61; p<0,0001) и 2,35 (95%ДИ 1,76-3,14; p<0,0001). При многофакторном регрессионном анализе $СРПВ_{КФ}$ оставалась статистически значимо взаимосвязана с общей и кардиовас-

кулярной смертностью, причем, независимо от возраста, наличия в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета.

Следует указать, что морфологической основой поражения артериального русла при АГ служит артериолои атеросклероз, обуславливающий увеличение жесткости артерий эластического типа, которое, в свою очередь, приводит к аугментации повреждающего эффекта САД, уменьшению коронарного резерва и ишемии миокарда вследствие закономерного снижения уровня ДАД, нарушению процессов релаксации миокарда и в финале – к падению насосной функции сердца [5].

Таким образом, для эффективного снижения сердечно-сосудистого риска и улучшения прогноза необходимо изучение не только антигипертензивных свойств препаратов, применяемых для контроля АД, но и их возможных органопротективных влияний, в частности, снижения жесткости артерий, поскольку сосудистая ригидность является важным звеном в патогенезе «гипертонического сердца» и обладает предиктивной значимостью в отношении развития ССО. С другой стороны, в обновленных Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2018 г.) [1] еще более существенный акцент по сравнению с предыдущими редакциями сделан на необходимости назначения ФК АГП у большинства пациентов с АГ, в том числе – на старте лечения. На сегодняшний день в свете опубликованных результатов многоцентровых рандомизированных клинических исследований (ACCOMPLISH [11], VALUE [12], EXCITE [13]) большой интерес вызывают схемы АГТ, основанные на блокаде системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС) с использованием препаратов из класса блокаторов рецепторов ангиотензина.

Принимая во внимание указанные выше факты, нами было проведено исследование с целью изучить антигипертензивные свойства и влияние на жесткость магистральных артерий ФК В/А у пациентов среднего возраста с неосложненной АГ, не получавших ранее регулярную АГТ.

В качестве главного параметра, характеризующего жесткость магистральных артерий, в настоящей работе использовался сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI), который, в отличие от СРПВ, практически не зависит от величины АД, и благодаря этому служит более точным и объективным показателем истинной артериальной жесткости [5]. Согласно исследованиям пороговым значением CAVI является 9 [5]. При CAVI более 9 в артериях эластического типа жесткость стенки нарастает до того уровня, который ведет к нарушению демпфирующей функции, а также к уменьшению ДАД. Помимо этого, при CAVI более 9 увеличивается риск атеросклероза коронарных артерий [5].

Другим параметром, который мы оценивали в настоящем исследовании для характеристики жесткости артериальной стенки, являлся индекс аугментации. В аппарате VaSera VS-1500N для расчета индекса аугментации пульсовой волны на плечевой артерии используется контурный анализ волн. В общем виде данный параметр вычисляется как разница между вторым и первым систолическими пиками, выраженная в процентах по к пульсовому АД в аорте. Индекс аугментации дает оценку отраженной пульсовой волны из артериального русла нижней половины тела, он также тесно взаимосвязан со степенью аугментации центрального АД и отражает величину аугментации пульсовой волны в аорте [5]. Индекс аугментации в норме при сохранности эластических свойств сосудов имеет отрицательную величину, положительная динамика на фоне терапии проявляется уменьшением этого показателя [14].

В нашем исследовании также оценивалась эффективная артериальная эластичность. Данный параметр представляет собой меру общей нагрузки на артериальную систему, объединяющий в себе средний и пульсативный компонент АД [15]. Эффективная артериальная эластичность также отражает системную сосудистую жесткость, характеризует сопряжение «артериальное русло-левый желудочек» и дает представление о нагрузке на левый желудочек [16]. Оптимальное артериально-желудочковое сопряжение можно описать в виде двух положений. Первое – это поддержание должного уровня доставки крови от сердца к периферическим тканям без избыточного повышения АД. Второе – это наличие сохранного резерва кровотока в сердечно-сосудистой системе без нарушений АД [16]. Эффективная артериальная эластичность преимущественно определяется системным сосудистым сопротивлением, но также зависит и от жесткости артерий, повышение которой увеличивает пульсативный компонент данного параметра. Поскольку эффективная артериальная эластичность определяется соотношением САД и ударного объема сердца, то в ситуации, когда имеет место увеличение несоответствия между САД и средним АД (например, при росте жесткости сосудистого русла), будет наблюдаться повышение этого показателя. Следует также указать, что эффективная артериальная эластичность прямо пропорциональна системному сосудистому сопротивлению и обратно – артериальному комплаенсу [16].

Нами также рассчитывался общий артериальный комплаенс, представляющий собой отношение ударного объема к пульсовому давлению и отражающий изменение объема сосудистого русла при данном изменении давления [17], и по своей сути являющийся характеристикой растяжимости и податливости арте-

риального русла [18]. Артериальный комплаенс уменьшается по мере повышения жесткости стенок сосудов (например, по мере старения, а также при наличии АГ [19]).

В настоящей работе ФК В/А продемонстрировала высокую антигипертензивную эффективность – в конце периода наблюдения по результатам СМАД произошло статистически значимое снижение САД, ДАД, ПД в дневные и ночные часы, а также в целом за сутки. Это хорошо согласуется с имеющимися литературными данными о выраженных антигипертензивных свойствах ФК В/А. Здесь необходимо привести результаты Российского наблюдательного исследования ЭКСТРА-2 (Эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертонии в условиях реальной клинической практики) [20]. В работу включены 2824 пациента с АГ в возрасте 24-84 лет (средний возраст 55,7±10,1 лет). На момент включения средний уровень АД составлял 167,5±16,2/100,1±9,2 мм рт.ст. Больным назначалась ФК В/А в дозе 5/80, 5/160 и 10/160 мг вместо ранее применяемой АГТ или в качестве впервые используемых АГП (у ранее нелеченых лиц). Следует отметить, что приблизительно 40% больных имели также ишемическую болезнь сердца, а около 20% – сахарный диабет и/или хроническую сердечную недостаточность. Другим важным аспектом служит факт того, что 89,7% пациентов, вошедших в исследование, ранее уже получали АГТ, которая, однако, не обеспечивала должного контроля АД. По результатам работы ФК В/А продемонстрировала высокую антигипертензивную эффективность – в конце периода наблюдения у пациентов с 1-й степенью АГ снижение офисного САД/ДАД составило, соответственно, -25,3/15,9 мм рт. ст., у больных с исходной 2-й степенью АГ – -36,8/19,2 мм рт.ст., с 3-й степенью – -55,9/23,9 мм рт. ст.

В другом исследовании J. Sung и соавт. [21] проводили сравнительный анализ антигипертензивной эффективности и безопасности ФК В/А в дозе 160/5 мг и монотерапии амлодипином в дозе 10 мг у 221 пациента с АГ (средний возраст 54±11 лет). Период наблюдения после рандомизации составлял 8 нед, по его завершению вновь повторяли СМАД. Исходное среднесуточное САД и ДАД, соответственно, в группе ФК В/А составило 143±12/92±10 мм рт.ст, в группе монотерапии амлодипином – 142±11/93±17 мм рт.ст. По результатам исследования установлено, что на фоне терапии ФК В/А по сравнению с монотерапией амлодипином имеет место более выраженное снижение среднедневного САД (-13,6±10,6 и -8,5±8,9 мм рт.ст, соответственно, p<0,001) и ДАД (-9,9±8,2 и -5,9±6,8 мм рт.ст., соответственно, p<0,001), средненочного САД (-11,9±14,6 и -7,8±8,9 мм рт.ст., соответственно, p=0,02) и среднесуточного САД (-13,1±10,2 и -7,6±8,3 мм рт.ст., соответственно, p<0,001) и ДАД (-9,3±7,7 мм рт.ст. и -5,3±5,8 мм рт.ст., p<0,001). Кроме того, обе схемы терапии продемонстрировали хороший профиль безопасности.

В нашей работе также было выявлено, что лечение ФК В/А приводит к статистически значимому улучшению упруго-эластических свойств артерий – в конце периода наблюдения снизилось число пациентов с CAVI>9, уменьшился индекс аугментации при расчете его с помощью программного пакета Vasotens 24, а также улучшились расчетные ультразвуковые параметры состояния сосудистого русла. Такие результаты находятся в соответствии с рядом доступных литературных данных. Так, M. Munakata с соавт. [22] выполняли сравнительное исследование влияния валсартана и нифедипина пролонгированного действия на плече-лодыжечную СРПВ, оценивавшуюся посредством объемной сфигмографии. В работу был включен 41 больной с АГ, в последующем они рандомизировались на две лечебные группы: в первой назначался валсартан в дозе 80 мг/сут, во второй – нифедипин в дозе 12 мг/сут. Период наблюдения составлял 12 нед. По результатам исследования оба препарата оказали выраженный антигипертензивный эффект, но при этом статистически значимое снижение плече-лодыжечной СПВ наблюдалось только на фоне терапии валсартаном. Еще в одной работе [23] сравнивали долгосрочное влияние контроля АД с помощью валсартана и амлодипина в течение суток на состояние сосудистого русла у нелеченных пациентов с АГ (n=100; средний возраст 54 года; среднесуточное АД 150±1/93±1 мм рт.ст.) Пациенты были рандомизированы на две группы по 50 человек в каждой. В первой группе назначался валсартан в стартовой дозе 40 мг/сут, во второй – амлодипин 2,5 мг/сут. Период наблюдения составил 12 мес. В качестве параметров, характеризующих состояние артериального русла, использовалась плече-лодыжечная СРПВ и толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий. В конце периода наблюдения в обеих группах статистически значимо снизилось САД и ДАД (офисное, среднесуточное, среднедневное и средненочное), и также в обеих группах произошло сходное статистически значимое снижение СРПВ.

Следует также упомянуть исследование J. Karalliedde и соавт. [24], в котором 6-месячная АГТ, основанная на валсартане, в сравнении с лечением амлодипином привела к статистически значимо более выраженному уменьшению аортальной СРПВ у пациентов с сахарным диабетом и АГ при сходном уровне снижения плечевого и центрального аортального АД.

Отдельного внимания заслуживает международное многоцентровое открытое рандомизированное проспективное исследование VICTORY (The efficacy and

safety of valsartan and combination of valsartan and hydrochlorothiazide in the treatment of patients with mild to moderate arterial hypertension) [3, 25]. В данной работе оценивали эффективность и безопасность монотерапии валсартаном (препарат Вальсакор®) и его ФК с гидрохлоротиазидом (препарат Вальсакор® Н) в условиях реальной клинической практики у больных с АГ 1-2 степени (n=365; средний возраст 54,6±12,0 лет; 54% женщин). Начальная доза валсартана составляла 80 мг (в Российской Федерации –160 мг). Через 4 нед терапии в случае, если АД было выше 140/90 мм рт.ст (или более 130/80 мм рт. ст. у пациентов высокого риска) дозу повышали до 160 мг (в Российской Федерации дозу увеличивали до 320 мг, или назначали ФК Вальсакор® Н 160). В случае, если по прошествии еще четырех недель АД вновь не достигало целевых значений, дозу валсартана или ФК валсартан/гидрохлоротиазид повышали до 320 или 160/12,5 мг, соответственно. Если еще через четыре недели АД не достигало целевых значений, дозу ФК увеличивали до 320/12,5 мг. Центральная геодинамика и СРПВ оценивалась исходно и через 16 нед терапии с помощью аппланационной тонометрии на аппарате SphygmoCor® (AtCor Medical). Первичная конечная точка включала в себя антигипертензивную эффективность валсартана и его ФК с гидрохлоротиазидом; их влияние данных на жесткость аорты, центральное АД и индекс аугментации в аорте. Динамика СРПВ и центрального АД анализировалась в подгруппе из 74 пациентов. По итогам исследования среднее снижение САД и ДАД составило 26,6±10,4 и 14,8±7,6 мм рт. ст. Уменьшение САД и ДАД между последовательными визитами было статистически значимым (p<0,0001). У 90,6% больных был достигнут целевой уровень АД – у 98% пациентов на фоне монотерапии валсартаном и у 84% при лечении ФК валсартан/ гидрохлоротиазид. Валсартан и его комбинация с гидрохлоротиазидом эффективно снижали центральное АД. Среднее снижение центрального САД и ДАД к 16-й нед составило 19,7±12,9 мм рт. ст. и 13,9±8,5 мм рт. ст., соответственно (p<0,0001). На 16-й нед исследования отмечено статистически значимое (p<0,0001) снижение СРПВ. Среднее значение индекса аугментации аорты значимо не изменилось (p=0,855). Терапия изучаемыми препаратами показала хороший профиль безопасности – у 92,8% пациентов нежелательные явления не возникали в принципе. Наиболее часто больные отмечали головную боль (1,9%), головокружение (1,6%), слабость (1,6%). Ни у кого из пациентов не развилось серьезных нежелательных явлений.

В другой работе [26] сравнивалось влияние двух режимов комбинированной АГТ (валсартаном/амлодипином в стартовой дозе 80/5 мг и атенололом/амлодипином в стартовой дозе 50/5 мг) на центральную гемодинамику и СРПВ$_{КФ}$. Исследование по дизайну было многоцентровым, проспективным, рандомизированным в параллельных группах со слепыми конечными точками. В работу включены 393 пациента с АГ (средний возраст около 57 лет; средний индекс массы тела 28 г/м^2; приблизительно 40% имели абдоминальное ожирение и более половины ранее получали АГП). Посредством аппланационной тонометрии исходно, на 8 и 24 нед комбинированного лечения оценивалось центральное САД, индекс аугментации и СРПВ$_{КФ}$. В конце периода наблюдения (на 24-й нед) в группе валсартана/амлодипина по сравнению с группой атенолола/амлодипина было отмечено более выраженное снижение центрального САД (-13,70±1,15 мм рт.ст., p<0,0001 и -9,70±1,10 мм рт.ст., p<0,0001, соответственно), различие между группами составило -4,00 мм рт.ст. (95%ДИ -7,10 – -0,90 мм рт.ст.; p=0,013). Кроме того, в группе валсартана/амлодипина произошло статистически значимо большее снижение индекса аугментации как в общем виде (на -6,5% [95%ДИ -8,3 – -4,7%; p<0,0001]), так и при его поправке на ЧСС – -2,8% (95%ДИ -4,92 – -0,68%; p<0,01). Также на фоне обоих режимов лечения сходным образом статистически значимо уменьшилась СРПВ$_{КФ}$.

Что касается патогенетической основы благоприятного влияния ФК В/А на жесткость артерий, то здесь следует сказать о потенциальных механизмах действия валсартана и амлодипина на состояние сосудистого русла. Валсартан через блокаду РААС снижает выраженность окислительного стресса, подавляет провоспалительные сигналы ангиотензина II, способствует нормализации состояния эндотелия и обеспечивает должный уровень вазодилатации, а это, в свою очередь, тормозит ремоделирование и соединительнотканную перестройку сосудистой стенки [27]. Кроме того, как показано в экспериментальных исследованиях, АГП, блокирующие РААС, обладают способностью снижать объем фибонектина и рецепторов интегрина в экстрацеллюлярном матриксе, а также ингибировать коллагенообразование [28]. Доказано [29], что при наличии циклических (например, пульсативных) деформаций происходит увеличение количества фибронектина во внеклеточном пространстве, которое инициирует один из мощнейших промитогенных ответов в гладких миоцитах стенок артерий. В дополнение к этому накопление фибронектина может способствовать увеличению численности сайтов «сшиваний» компонентов экстрацеллюлярного матрикса с волокнами коллагена в медии, которое ведет к росту ригидности сосудов.

Говоря о возможных механизмах положительного влияния амлодипина на ригидность артерий, следует

упомянуть о способности ряда антагонистов кальция, конкретно – амлодипина обеспечивать антиоксидантную защиту и улучшать эндотелиальную функцию посредством увеличения синтеза NO в эндотелии [30]. Помимо этого, ряд антагонистов кальция могут блокировать [31] N-кальциевые каналы, локализующиеся в окончаниях симпатических нервов, что оказывает местный симпатолитический эффект и подавляет отрицательное влияние андренергической системы на сосуды. Еще одним механизмом может служить уменьшение базального тонуса гладкомышечных клеток, а это, в свою очередь, снижает ригидность артериальной стенки благодаря угнетению ее тонического компонента и уменьшению энергопотребления миоцитов, и, как следствие, торможению их гипертрофии в дальнейшем, что также не позволяет увеличиваться жесткости стенки сосуда [31].

Заключение

Таким образом, у пациентов среднего возраста с эссенциальной АГ 1-2 степени применение ФК В/А (Вамлосет®, ООО "КРКА-РУС") обеспечивает высокоэффективное снижение АД, в том числе – в течение суток (в дневные и в ночные часы), позволяет в большом проценте случаев достигнуть целевых значений АД по СМАД, улучшает показатели артериальной ригидности. Отмечена также хорошая переносимость лечения. Полученные результаты могут свидетельствовать в пользу того, что выявленные свойства ФК В/А помогут достигнуть выраженного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений в будущем.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией КРКА, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by KRKA, but it did not affect own opinion of the authors.

References / Литература

1. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
2. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med. 2008;359(23):2417-28. doi:10.1056/NEJMoa0806182.
3. Chazova I.E., Martynyuk T.V. Accetto R. et al. The results of the international clinical study VICTORY: efficacy and safety of antihypertensive monotherapy with valsartan (Valsacor®) and its fixed combination with hydrochlorothiazide (Valsacor® H) in routine clinical practice in patients with grade 1 and grade 2 hypertension. Systemic Hypertension. 2017;14(2):80-9. (In Russ.) [Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Accetto R. и др. Итоги международного клинического исследования VICTORY: эффективность и безопасность антигипертензивной монотерапии валсартаном (Вальсакор®) и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом (Вальсакор® Н) у пациентов с артериальной гипертонией 1-2-степени. Системные Гипертензии. 2017;2:80-9]. doi:10.26442/2075-082X_14.2.80-89.
4. Lins R., Aerts A., Coen N. et al. Effectiveness of amlodipine-valsartan single-pill combinations: hierarchical modeling of blood pressure and total cardiovascular disease risk outcomes (the EXCELLENT study). Ann Pharmacother. 2011;45(6):727-39. doi:10.1345/aph.1P663.
5. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016:15(2):4-19. (In Russ.) [Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2016;15(2):4-19]. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.
6. Boutouyrie P., Tropeano A.I., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. Hypertension. 2002;39(1):10-5.
7. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. Hypertension. 2001;37(5):1236-41.
8. Ghiadoni L., Magagna A., Kardasz I. et al. Fixed dose combination of perindopril and indapamide improves peripheral vascular function in essential hypertensive patients. Am J Hypertens. 2009;22(5):506-12. doi:10.1038/ajh.2009.31.
9. Radchenko G.D., Mushtenko L.O., Sirenko Y.M. Influence of fixed-dose combination perindopril/amlodipine on target organ damage in patients with arterial hypertension with and without ischemic heart disease (results of EPHES trial). Vascular Health and Risk Management. 2018;14:265-78. doi:10.2147/VHRM.S163608.
10. O'Brien E., Parati G., Stergiou G. et al. on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Guidelines European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Journal of Hypertension. 2013;31:1731-68. doi:10.1097/HJH.0b013e328363e964.
11. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. for the Accomplish trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med. 2008;359:2417-28. doi:10.1056/NEJMoa0806182.
12. Julius S., Weber M.A., Kjeldsen S.E. et al. The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) trial: outcomes in patients receiving monotherapy. Hypertension. 2006;48(3):385-391. doi:10.1161/01.HYP.0000236119.96301.f2.
13. Assaad-Khalil S.H., Najem R., Sison J. et al. Real-world effectiveness of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in high-risk patients and other subgroups. Vascular Health and Risk Management. 2015;11:71-8. doi:10.2147/VHRM.S76599.
14. Egorkina N.V., Gorbunov V.M., Abirova E.S. Influence of antihypertensive drugs on arterial stiffness in patients with arterial hypertension. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2009;5:67-72. (In Russ.) [Егоркина Н.В., Горбунов В.М., Абирова Э.С. Влияние различных групп антигипертензивных препаратов на показатели артериальной ригидности у пациентов с артериальной гипертонией. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2009;5:67-72]. doi:10.20996/1819-6446-2009-5-5-67-72.
15. Borlaug B.A., Redfield M.M., Melenovsky V. et al. Longitudinal changes in left ventricular stiffness: a community-based study. Circ Heart Fail. 2013;6(5):944-52. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000383.
16. Borlaug B.A., Kass D.A. Ventricular-vascular interaction in heart failure. Heart Fail Clin. 2008;4(1):23-36. doi:10.1016/j.hfc.2007.10.001.
17. Shang Q., Tam L.S., Sanderson J.E. et al. Increase in ventricular-arterial stiffness in patients with psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2012;51(12):2215-23. doi:10.1093/rheumatology/kes213.
18. DeLoach S.S., Townsend R.R. Vascular stiffness: its measurement and significance for epidemiologic and outcome studies. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(1):184-92. doi:10.2215/CJN.03340807.
19. Borlaug B.A., Melenovsky V., Redfield M.M. et al. Impact of arterial load and loading sequence on left ventricular tissue velocities in humans. J Am Coll Cardiol. 2007;50(16):1570-7. doi:10.1016/j.jacc.2007.07.032.
20. Karpov Y.A., Chazova I.E., Vyhdorchyk A.V. on behalf of the research team. The efficacy and safety of fixed combination of amlodipine and valsartan in the treatment of arterial hypertension in real clinical practice: results of the Russian observational study EXTRA-2. Systemic Hypertension. 2010;10:14-21. (In Russ.) [Карпов Ю.А., Чазова И.Е., Вигдорчик А.В. от лица исследовательской группы. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертонии в условиях реальной клинической практики: результаты Российского наблюдательного исследования ЭКСТРА-2. Системные Гипертензии. 2010;10:14-21].
21. Sung J., Jeong J.O., Kwon S.U. et al. Valsartan 160 mg/Amlodipine 5 mg Combination Therapy versus Amlodipine 10 mg in Hypertensive Patients with Inadequate Response to Amlodipine 5 mg Monotherapy. Korean Circ J. 2016;46(2):222-8. doi:10.4070/kcj.2016.46.2.222.
22. Munakata M., Nagasaki A., Nunokawa T. et al. Effects of valsartan and nifedipine coat-core on systemic arterial stiffness in hypertensive patients. Am J Hypertens. 2004;17(11 Pt 1):1050-5. doi:10.1016/j.amjhyper.2004.06.028.
23. Ichihara A., Kaneshiro Y., Takemitsu T., Sakoda M. Effects of amlodipine and valsartan on vascular damage and ambulatory blood pressure in untreated hypertensive patients. J Hum Hypertens. 2006;20(10):787-94. doi:10.1038/sj.jhh.1002067.
24. Karalliedde J., Smith A., DeAngelis L. et al. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. Hypertension. 2008;51(6):1617-23. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.111674.
25. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Accetto R. et al. The influence of antyhypertensive therapy of valsartan and fixed combination with hydrochlorothiazide use on pulse-wave velocity and centralarterial pressure in patients with arterial hypertension of 1-2 stages in international VICTORY clinical trial. Systemic Hypertension. 2018;15(2):6-13. (In Russ.) [Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Accetto R. и др. Влияние антигипертензивной терапии валсартаном и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом на скорость пульсовой волны и центральное артериальное давление у пациентов с артериальной гипертонией 1-2-й степени по результатам международного клинического исследования VICTORY. Системные Гипертензии. 2018;15(2):6-13]. doi:10.26442/2075-082X_2018.2.6-13.

26. Boutouyrie P., Achouba A., Trunet P., Laurent S., EXPLOR Trialist Group. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. Hypertension. 2010;55(6):1314-22. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148999.
27. 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;15(3):272-89. doi:10.2174/138161209787354186.
28. Safar M.E. Effect of angiotensin II blockade on central blood pressure and arterial stiffness in subjects with hypertension. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2010;3:167-73. doi:10.2147/IJNRD.S6664.
29. Wilson E., Sudhir K., Ives H.E. Mechanical strain of rat vascular smooth muscle cells is sensed by specific extracellular matrix/integrin interactions. J Clin Invest. 1995;96(5):2364-72. doi:10.1172/JCI118293.
30. Mason R.P., Walter M.F., Trumbore M.W. et al. Membrane antioxidant effects of the charged dihydropyridine calcium antagonist amlodipine. J Mol Cell Cardiol. 1999;31(1):275-281. doi:10.1006/jmcc.1998.0867.
31. Takami T., Shigemasa M. Efficacy of various antihypertensive agents as evaluated by indices of vascular stiffness in elderly hypertensive patients. Hypertens Res. 2003;26(8):609-614. doi:10.1291/hypres.26.609.

About the Authors:
Ekaterina V. Borisova *– MD, Cardiologist, Cardiology Department N1, E.O. Mukhin Municipal Clinical Hospital*
Alexey I. Kochetkov *– MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry*
Olga D. Ostroumova *– MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry*

Сведения об авторах:
Борисова Екатерина Викторовна *– врач-кардиолог, кардиологическое отделение №1, ГКБ им. Е.О. Мухина*
Кочетков Алексей Иванович *– к.м.н., ассистент, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова*
Остроумова Ольга Дмитриевна *– д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова*