

# РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СОСУДОВ И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ФАРМАКОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ РАЗЛИЧНЫМИ СРЕДСТВАМИ

Е.Д. Голованова

Кафедра терапии Смоленской государственной медицинской академии

## Ремоделирование сосудов и вариабельность сердечного ритма при фармакотерапии артериальной гипертензии различными средствами

Е.Д. Голованова

Кафедра терапии Смоленской государственной медицинской академии

**Цель.** Изучить влияние длительной монотерапии артериальной гипертензии (АГ) индапамидом (Арифон Ретард, 1,5 мг/сут), метопролола тартратом (Эгилор Ретард, 50 мг/сут) и комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом (Нолипрел Форте 1 таб/сут: периндоприл 4 мг и индапамид 1,25 мг) на скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), индексы жесткости (CAVI) и активность симпатoadренальной системы.

**Материал и методы.** Обследовано 88 пациентов в возрасте 30-59 лет (32 пациентов с нормальным артериальным давлением и 56 – с АГ 1-2 ст.). Определялись биологический возраст (БВ) – методом линейной регрессии и возраст сосудистой стенки (БВС) с использованием объемной сфигмографии («VaSera-1000» фирмы Fucuda Denshi, Япония). Пациенты с АГ (n=39) были разделены на 3 группы с назначением исследуемых препаратов на 6 мес. Исходно и в конце периода наблюдения исследовали СРПВ, CAVI по сосудам эластического, мышечного и смешанного типов, а также артериальное давление (АД) в бассейнах верхних и нижних конечностей и вариабельность сердечного ритма (ВСР).

**Результаты.** У всех пациентов с АГ был повышен БВ и БВС. На фоне лечения арифоном-ретард отмечено значимое снижение СРПВ и CAVI по сосудам смешанного и эластического типов и увеличение ВСР. Монотерапия метопрололом в низких дозах значительно улучшала показатели ВСР, не оказывая значимого влияния на сосудистое ремоделирование. Нолипрел-форте достоверно снижал АД на верхних и нижних конечностях, уменьшал СРПВ и CAVI по сосудам всех типов, снижал БВС и усиливал парасимпатический тонус.

**Заключение.** Длительная терапия индапамидом и его комбинацией с периндоприлом приводит к уменьшению сосудистого ремоделирования и увеличению ВСР при выраженном антигипертензивном эффекте у пациентов с АГ. Терапия метопрололом в низких дозах приводит к гармонизации вегетативного тонуса вне зависимости от антигипертензивного действия препарата.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ремоделирование сосудов, вариабельность сердечного ритма, монотерапия, комбинированная терапия  
**РФК 2008;1:62-66**

## Vascular remodeling and heart rate variability in different antihypertensive therapies.

E.D. Golovanova

Department of Therapy, Smolensk State Medical Academy

**Aim.** To study the effect of the long-term antihypertensive monotherapy with indapamide (Arifon Retard, 1,5 mg/d), metoprolol tartrate (Egilok Retard, 50 mg/d) and combined therapy with indapamide and perindopril (Noliprel Forte, 1 tab/d: perindopril 4 mg and indapamide 1,25 mg) on pulse wave velocity (PWV), cardio-ankle vascular index (CAVI) and the sympathetic system activity.

**Material and methods.** 88 patients, aged 30-59 y.o. (32 normotensive patients, 56 with arterial hypertension [HT] of 1-2 grades) were examined. Biological age (BA) was determined by the linear regression and the vascular wall age (VWA) was estimated with the use of volume sphygmography ("VaSera-1000", "Fucuda Denshi", Japan). 39 patients with HT were randomized into 3 parallel groups with studied therapies lasted for 6 months. PWV, CAVI of the vessels of elastic, muscular and mixed types, blood pressure, measured in upper and lower extremities and heart rate variability (HRV) were determined before and at the end of the therapies.

**Results.** BA and VWA were elevated in all of patients with HT as compared with normotensive patients. The reduction in PWV and CAVI of the vessels of elastic and mixed types, HRV increase were found in patients with Arifon Retard monotherapy. Monotherapy with metoprolol significantly improved HVR without any influence on the vascular remodeling. Noliprel Forte significantly decreased in blood pressure in the upper and lower extremities, PWV and CAVI of the vessels of all types, decreased in VWA and increased in parasympathetic drive.

**Conclusion.** Long-term therapy with Arifon Retard and Noliprel Forte resulted in decrease in vascular remodeling and increase in HRV simultaneously with significant antihypertensive effect in patients with HT. Metoprolol low doses therapy resulted in normalization of autonomic drive independently on antihypertensive action.

**Key words:** arterial hypertension, vascular remodeling, heart rate variability, monotherapy, combined therapy

**Rational Pharmacother. Card. 2008;1:62-66**

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) во взрослой популяции в нашей стране достигает 40%. Многофакторный характер АГ позволяет выделить ключевые звенья ее патогенеза в различных возрастных группах. У лиц зрелого возраста – это гиперактивация симпато-адренальной системы на фоне генетически обусловленной ранней эндотелиальной дисфункции, приводящей к пролиферации гладкомышечных клеток и изменению структуры коллагена, следствием чего является ремоделирование сосудов.

Изменение структуры сосудистой стенки, нарушение функции эндотелия приводят к раннему поражению органов-мишеней (сердце, почки, головной мозг) за счет ускоренного ремоделирования их сосудов. Поэтому развитие АГ в молодом и зрелом возрасте – важный

предиктор «преждевременного старения» сосудистой стенки и всего организма [7].

Данные изучения вариабельности сердечного ритма (ВСР) подтверждают, что тонус симпатической нервной системы (СНС) повышен у больных АГ [1]. В зрелом возрасте это происходит за счет увеличения продукции и выброса катехоламинов, поэтому логичным является применение препаратов, подавляющих активность СНС. Роль селективных β-адреноблокаторов в снижении частоты внезапной смерти у больных с постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью доказана во многих исследованиях [11], однако влияние этих средств на ремоделирование сосудов и гипертрофию левого желудочка изучалось, в основном, на примере атенолола [3, 13, 14]. Из-

менение структуры сосудистой стенки приводит к повышению ее жесткости и увеличению скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), что снижает способность артерий поглощать гемодинамический удар [8,10]. Применение препаратов, способных влиять на процессы ремоделирования сосудистой стенки за счет изменения структуры коллагена, является важным звеном в сдерживании темпов «преждевременного старения сосудов». Среди таких препаратов можно отметить ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и тиазидоподобные диуретики, причем их фиксированные комбинации считаются наиболее рациональным вариантом терапии АГ в любом возрасте. Терапия  $\beta$ -адреноблокаторами, диуретиками, иАПФ и их комбинациями может в разной степени влиять на основные патогенетические механизмы формирования АГ в зрелом возрасте.

Цель настоящего исследования состояла в сравнительном изучении влияния ретардных форм индапамида и метопролола, а также комбинированного препарата нолипрел-форте (периндоприл + индапамид) на структурно-функциональные изменения стенки сосудов и ВСР при длительной терапии пациентов зрелого возраста с АГ.

## Материал и методы

Обследована организованная группа работников предприятия – 88 мужчин в возрасте от 30 до 59 лет. Основную группу составили 56 пациентов с систоло-диастолической АГ I-II ст. в возрасте  $45,9 \pm 7,7$  лет. Среднее систолическое АД (САД) у пациентов основной группы составило  $153,7 \pm 13,1$  мм рт.ст., среднее диастолическое (ДАД) –  $95,1 \pm 7,7$  мм рт.ст.; длительность АГ – от 4 до 12 лет, средний индекс массы тела (ИМТ) –  $29,2 \pm 3,6$  кг/м<sup>2</sup>, уровень глюкозы натощак –  $5,0 \pm 0,4$  ммоль/л, общий холестерин –  $5,7 \pm 2,0$  ммоль/л. У 32-х человек контрольной группы (средний возраст –  $46,6 \pm 7,8$  лет) определены нормальные цифры АД (САД –  $126,4 \pm 10,9$  мм рт.ст., ДАД –  $78,8 \pm 6,6$  мм рт.ст.), уровень глюкозы  $4,7 \pm 0,5$  ммоль/л, холестерин  $5,0 \pm 0,9$  ммоль/л. Офисное АД вычисляли как среднее из 3-х измерений на каждой руке в положении сидя после 15 мин отдыха.

Оценка показателей структурно-функционального состояния сосудов (степени ремоделирования) проводилась с помощью объемной сфигмографии лодыжечно-плечевым методом на аппарате «VaSera-1000» (фирмы Fucuda Denshi, Япония). Регистрировали САД, ДАД, пульсовое (ПАД), и среднее (СрАД) АД на верхних и нижних конечностях. Также определялись СРПВ и индексы CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index), позволяющие оценивать истинную «жесткость» сосудов смешанного (CAVI R и L) и эластического типов (CAVI 2) вне зависимости от уровня АД [9]. Показатели СРПВ позво-

ляют судить о состоянии сосудов преимущественно мышечного типа (плечевая артерия), смешанного типа (магистральные артерии нижних конечностей) и эластического типа (аорта, сонная артерия).

«Биологический возраст сосудов» (БВС) определялся по графику с учетом значений СРПВ между правым плечом и правой и левой голенями, а также календарного возраста пациента, введенного в меню программы и стандартного статистического отклонения СРПВ. «Интегральный биологический возраст» (ИБВ) определялся по методике Киевского НИИ геронтологии с использованием стандартного набора маркеров методом линейной регрессии. Комплекс тестов для оценки ИБВ включал систолическое АД, задержку дыхания после выдоха, статическую балансировку на левой ноге, субъективную оценку здоровья в баллах с помощью анкеты из 29 вопросов.

Состояние вегетативной нервной системы оценивалось неинвазивным методом с использованием временного анализа ВСР. Применяли метод кардиоинтервалографии на электрокардиографе FX-7202 CARDIMAX при подключении программного картриджа PC-7403 (фирма Fucuda Denshi, Япония) при записи 5-мин участков ЭКГ утром в состоянии покоя. Рассчитывали следующие показатели ВСР: ЧСС ср. – средняя частота сердечных сокращений, RR-ср. – среднее значение длительности кардиоциклов, CV% – коэффициент вариации ЧСС, SDNN мсек – среднеквадратичное отклонение длительности кардиоциклов (дисперсия), MxDMn – разница между максимальным и минимальным значениями кардиоциклов (вариационный размах – dX в анализе по Баевскому), MxRMn – отношение максимального и минимального значений длительностей кардиоциклов (Xmax/Xmin).

Из основной группы были отобраны 39 пациентов с АГ II степени, с которыми было подписано информированное согласие и проведено открытое нерандомизированное динамическое исследование сравнительной эффективности представителей 3-х классов антигипертензивных препаратов. Группы пациентов были сопоставимы по исходным клинико-физиологическим (средний возраст, АД, ЧСС, ИМТ) и биохимическим (глюкоза, холестерин) параметрам (табл. 1). Не выявлено статистически значимых различий между группами по БВС и ИБВ, которые были значительно выше календарного возраста пациентов во всех исследуемых группах.

Критериями исключения служили вторичные формы АГ, острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда в течение последних 6 мес, хроническая сердечная недостаточность III-IV ФК, мерцательная аритмия, нарушение функции печени и почек, сахарный диабет I и II типов. До включения в исследование 85% пациентов получали антигипертензивную

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп больных АГ до лечения (M±SD)

Показатель	Группа терапии		
	Арифон-ретард (n=13)	Метопролол-ретард (n=13)	Нолипрел-форте (n=13)
Возраст, лет	44,7±10,1	47,3±8,0	48,1±9,0
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,7±3,1	29,4±3,3	27,8±2,6
АД сист., мм рт.ст.	155,0±14,5	151,8±7,2	154,5±10,1
АД диаст., мм рт.ст.	97,0±11,2	96,5±8,3	96,3±4,5
ЧСС, уд/мин	69,5±13,6	65,1±9,7	66,9±9,4
Глюкоза, ммоль/л	5,2±0,2	5,08±0,41	5,1±0,5
Холестерин, ммоль/л	5,17±1,03	4,86±1,17	5,1±1,5
БВ интегральный, лет	53,6±6,9	56,3±10,5	58,9±5,5
БВ сосудов, лет	58,1±15,3	58,4±5,8	59,4±9,7

Нолипрел-форте – комбинация периндоприла 4 мг и индапамида 1,25 мг. БВ – биологический возраст

терапию (атенолол, спазмолитики, гипотиазид, нифедипин короткого действия), однако 65% из них принимали препараты нерегулярно, из-за чего показатели АД у них были выше «целевых» цифр. Предшествующая терапия была отменена за 2 нед до исследования.

В I-й группе (n=13) был назначен арифон-ретард в дозе 1,5 мг в сутки, во II-ой (n=13) – метопролол-ретард в дозе 50 мг в сутки, в III-й группе (n=13) – нолипрел-форте (периндоприл 4 мг + индапамид 1,25 мг) 1 таб. в сутки. Каждый из препаратов назначался сроком на 6 мес. Перед началом и по окончании исследования проводилось определение ВСР, СРПВ, индексов САVI. Если АД не достигало целевого уровня, то в конце исследования назначалась комбинированная терапия или увеличивалась доза принимаемого препарата.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statgraphics Plus 5.0. Данные представлены в виде M±SD. Применялись параметрические и непараметрические методы статистической обработки. Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

## Результаты и обсуждение

У лиц с АГ по сравнению с контрольной группой был значимо выше как БВ сосудов (56,0±11,4 против 45,5±9,4 лет; p<0,05), так и интегральный БВ (56,9±8,9 против 49,4±9,8 лет; p<0,05). Это может указывать на раннее ремоделирование сосудистой стенки и ускорение темпа биологического старения у пациентов с АГ, поскольку календарный возраст в обеих группах был практически одинаковым (45,9±7,7 – у больных АГ и 46,6±7,8 лет в контроле; p>0,05).

Показатели объемной сфигмографии, характеризующие САД, ДАД, ПАД, СрАД на конечностях после 6 мес лечения исследуемыми препаратами изменились в разной степени. Монотерапия арифон-ретард значимо снижала САД и ДАД (p<0,05) на верхних конечностях, но не до целевых цифр, а также САД и ПАД (p<0,01) на нижних конечностях. Монотерапия метопрололом-

ретард в дозе 50 мг вызывала недостоверное снижение САД, ДАД, ПАД, СрАД. Целевых уровней АД удалось достичь в дальнейшем у 5-ти пациентов при увеличении дозы препарата до 100 мг, а 8-ми пациентам были назначены гипотензивные препараты других групп. J. Wikstrand и др. [15] показали, что терапия метопрололом в дозах больше и меньше 100 мг снижает ЧСС в одинаковой степени; это указывает на высокую чувствительность больных к низкой дозе β-адреноблокаторов. Снижение смертности также было сопоставимым при разных дозах, тогда как для достижения целевых уровней АД у больных АГ умеренной степени требуется доза не менее 100 мг [2].

При терапии нолипрелом-форте (комбинация периндоприла 4 мг и индапамида 1,25 мг) наблюдалось достоверное снижение САД (p<0,001), ДАД (p<0,05), ПАД (p<0,01), СрАД (p<0,01) практически во всех сосудистых бассейнах правых и левых конечностей, а при офисном измерении АД отмечено достижение целевых уровней (130,5±10,5 и 88,0±2,1 мм рт.ст.). Выраженное снижение АД на нижних конечностях свидетельствует о благоприятном влиянии комбинированной терапии иАПФ + диуретик на структурно-функциональное состояние сосудистой стенки в этом бассейне, особенно у лиц с ранним ремоделированием. Хорошо известно, что процессы облитерирующего атеросклероза затрагивают у мужчин, в первую очередь, сосудистые бассейны нижних конечностей, тем более что в основной группе исследуемых с АГ БВ сосудов, по данным объемной сфигмографии, был выше в среднем на 10,5 лет по сравнению с пациентами, имеющими нормальное АД.

Анализ влияния моно- и комбинированной терапии на показатели ВСР (табл. 2) показал, что арифон-ретард увеличивал только MxDMn и MxRMn. В другом исследовании [5] не выявлено значимого влияния монотерапии арифон-ретард в течение 6 нед на ЧСС. В группах пациентов, получавших метопролол-ретард и нолипрел-форте, получены значимые различия в пока-

Таблица 2. Показатели variability сердечного ритма до и после лечения (M±SD)

Показатель	Группа терапии					
	Арифон-ретард (n=13)		Метопролол-ретард (n=13)		Нолипрел-форте (n=13)	
	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес
ЧСС, уд/мин	69,5±13,6	66,9±13,3	68,7±8,1	64,4±9,5	66,4±9,4	60,5±5,9
RR ср., мс	887,5±174	922,0±169	938,7±126	948,5±134	913,7±136	986,6±96
MxDMn (dX), мс	133,8±8,05	182,1±104,6 <sup>c</sup>	107,3±47,0	172,4±74,4 <sup>c</sup>	125,4±67,1	264,9±103,9 <sup>c</sup>
MxRMn, мс	115,5±8,5	121,1±10,1 <sup>a</sup>	111,1±4,8	120,5±8,9 <sup>c</sup>	115,2±6,7	132,4±14,3 <sup>c</sup>
SDNN, мс	28,6±14,7	35,5±20,4	22,9±10,1	40,2±16,9 <sup>c</sup>	29,5±11,4	50,6±13,7 <sup>c</sup>
CV, %	3,08±1,36	3,66±1,8	2,4±0,99	4,06±2,0 <sup>c</sup>	3,2±1,3	5,1±1,5 <sup>c</sup>

a-p<0,05; b-p<0,01; c-p<0,001; ЧСС – средняя частота сердечных сокращений, RR-ср. – среднее значение длительности кардиоциклов, MxDMn – разница между максимальным и минимальными значениями кардиоциклов (соответствует dX в анализе по Баевскому.), MxRMn – отношение максимального и минимального значений длительностей кардиоциклов (Xmax/Xmin), SDNN – среднеквадратичное отклонение длительности кардиоциклов, CV% – коэффициент вариации ЧСС

зателях MxDM, MxRMn, SDNN и CV, что свидетельствует о благоприятном действии этих препаратов на ВСР (в плане повышения парасимпатического тонуса). Некоторые авторы отмечают, что при равном гипотензивном эффекте влияние иАПФ на ВСР может быть даже сильнее, чем β-адреноблокаторов, особенно в области прироста высокочастотного спектра, характеризующего парасимпатический тонус [1]. Следует отметить, что метопролол-ретард в низкой дозе (50 мг) положительно влиял на показатели ВСР вне зависимости от выраженности антигипертензивного эффекта.

В табл. 3 представлены данные о влиянии проводимой терапии на показатели жесткости сосудов смешанного и эластического типов. Арифон-ретард продемонстрировал высокую эффективность в плане уменьшения жесткости сосудов смешанного (R и L CAVI) и эластического (CAVI 2) типов, причем БВ сосудов также снизился на 5,2 года.

В исследовании Ж.Д. Кобалава с соавт. [8] монотерапия арифоном-ретард в течение 12 нед у лиц с АГ старше 80 лет не привела к снижению показателей жесткости, что свидетельствует о необратимости этого процесса у лиц старческого возраста. Положительный результат монотерапии арифоном-ретард в течение 6 мес у пациентов с АГ в зрелом возрасте доказывает обратимость процессов ремоделирования сосудистой стенки, как минимум, до 60-летнего возраста. Нолипрел-форте оказал аналогичный эффект на жесткость сосу-

дов смешанного типа, причем биологический возраст сосудов снижался на 5 лет, как и после приема арифона. Монотерапия метопрололом-ретард в дозе 50 мг также снижала индексы жесткости, однако это снижение было незначительным. Используемая в нашем исследовании низкая доза метопролола не привела к достижению целевых уровней АД, что может указывать на тесную связь между уменьшением ремоделирования сосудов и антигипертензивным эффектом препарата. В исследовании COMPLIOR [12] применение периндоприла, индапамида и их сочетания приводило к снижению каротидно-фemorальной СРПВ при достижении целевых уровней АД, однако авторы делают заключение о существовании независимого от АД механизма улучшения эластических свойств артерий. В некоторых исследованиях отмечено слабое действие β-адреноблокаторов на структурные изменения сосудов: атенолол не влиял на ремоделирование и эндотелиальную дисфункцию мелких артерий и только при добавлении блокатора рецепторов ангиотензина-II произошло снижение толщины мышечной оболочки артерий [16]. Изучение влияния длительной терапии селективными β-адреноблокаторами на растяжимость аорты с использованием метода магнитно-резонансной томографии не выявило достоверных изменений в группе метопролола [4].

На рис. 1-3 представлена динамика изменения скорости пульсовой волны по сосудам различных типов.

Таблица 3. Показатели жёсткости сосудов смешанного и эластического типов до и после лечения (M±SD)

Показатель	Группа терапии					
	Арифон-ретард (n=13)		Метопролол-ретард (n=13)		Нолипрел-форте (n=13)	
	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес
R-CAVI	9,42±1,36	7,8±0,58 <sup>c</sup>	8,96±1,15	8,74±1,32	8,96±1,03	7,93±0,82 <sup>c</sup>
L-CAVI	9,2±1,2	8,03±0,9 <sup>c</sup>	8,89±1,24	8,78±1,37	8,91±1,01	7,74±0,52 <sup>c</sup>
CAVI-2	8,25±1,58	6,96±0,71 <sup>a</sup>	7,39±1,25	7,0±1,27	8,03±1,19	7,0±0,07
БВ сосудов	58,1±15,3	52,9±12,3 <sup>a</sup>	56,3±10,5	56,2±9,2	59,4±1,7	54,5±9,3 <sup>b</sup>

a-p<0,05; b-p<0,01; c-p<0,001; R-CAVI – индекс жесткости магистральных сосудов правой нижней конечности, L-CAVI – индекс жесткости магистральных сосудов левой нижней конечности, CAVI-2 – индекс жесткости аорты, БВ сосудов – биологический возраст сосудов

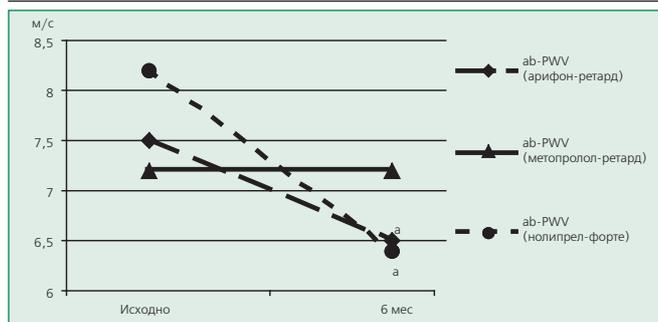


Рисунок 1. Динамика показателей СРПВ по сосудам мышечного типа на фоне 6 мес терапии ab-PWV – суммарное значение СРПВ по правой (B-PWV) и левой (LB-PWV) плечевым артериям, а –  $p < 0,05$

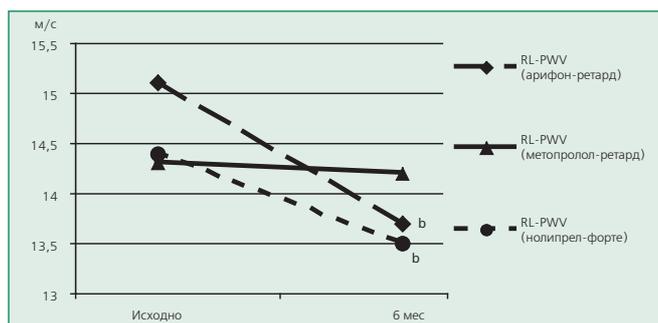


Рисунок 2. Динамика показателей СРПВ по сосудам смешанного типа (магистральные артерии нижних конечностей) на фоне 6 мес терапии RL-PWV – суммарное значение СРПВ между правым плечом и правой и левой голени, b –  $p < 0,01$ .

Терапия нолипрелом-форте и арифоном-ретард в течение 6 мес. снижала СРПВ по сосудам всех типов, однако наибольший эффект отмечен в сосудах смешанного и эластического типов ( $p < 0,01$ ). Раннее ремоделирование сосудов эластического типа проявляется увеличением АД на ногах, причем этот процесс может предшествовать системному повышению АД [6]. Поэтому

## Литература

- Алиева А.М., Кисляк О.А. Возможности применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла для лечения артериальной гипертонии у пожилых больных. РМЖ 2005;13(11):8-11.
- Леонова М.В., Демонина А.В., Белоусов Ю.Б. Гипотензивная эффективность метопролола по данным суточного мониторирования артериального давления. Артериальная гипертония 2000;(3):22-6.
- Мазур Н.А. Старческий возраст и особенности фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. РМЖ 1996;4(8):3-5.
- Мартынов А.И., Терновой С.К., Остроумова О.Д. и др. Особенности изменения растяжимости аорты у пожилых больных на фоне длительной терапии различными классами гипотензивных средств (по данным магнитно-резонансной томографии). Кардиология 2001;(8):43-6.
- Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., Якусевич В.В. Изучение эффективности и переносимости препарата индапамид в сравнении с препаратами арифон и арифон ретард у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией, назначаемых как в виде монотерапии, так и в комбинации с ингибиторами АПФ. Многоцентровое, открытое, рандомизированное перекрестное исследование. Росс кардиол журн 2006;(2):73-7.
- Милягина И.В., Милягин В.А., Грекова М.В., Коптева В.В. Роль раннего ремоделирования сосудов в генезе артериальной гипертонии у молодых. Кардиоваск тер профилакт 2006;(4):14-21.
- Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Особенности артериальной гипертонии в старческом возрасте. Consilium medicum 2004;6(12):888-93.
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Маркова М.А., Виллевалде С.В. Высокое систолическое давление: акцент на эластические свойства артерий. Кардиоваск тер профилакт 2006;(6):10-6.

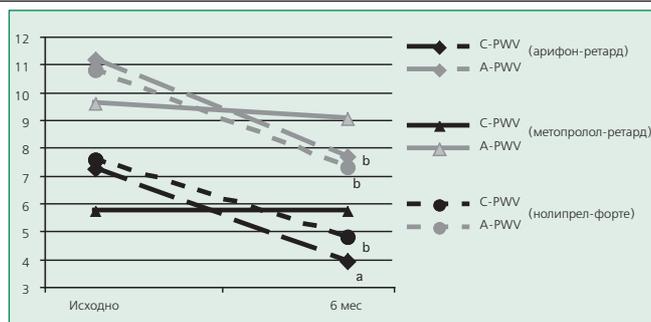


Рисунок 3. Динамика показателей СРПВ для сосудов эластического типа на фоне 6 мес терапии C-PWV – СРПВ по правой сонной артерии, A-PWV – СРПВ по аорте, а –  $p < 0,05$ ; b –  $p < 0,01$ .

снижение СРПВ по сосудам смешанного и эластического типов является важным фактором в сдерживании темпов преждевременного старения сосудистой стенки у пациентов с АГ зрелого возраста. Монотерапия метопрололом-ретард в дозе 50 мг не повышала СРПВ по сосудам всех типов, что свидетельствует о безопасности его применения в низких дозах у пациентов зрелого возраста с начинающимся процессом ремоделирования сосудов нижних конечностей.

## Заключение

Длительная терапия тиазидоподобными диуретиками и их комбинацией с иАПФ приводит к уменьшению сосудистого ремоделирования и увеличению ВСП у пациентов с АГ зрелого возраста. Однако этот процесс достаточно тесно связан с выраженностью антигипертензивного действия препаратов. Терапия метопрололом-ретард в низких дозах приводит к гармонизации вегетативного тонуса при отсутствии достижения целевых уровней АД.

- Олейников В.Э., Матросова И.Б., Томашевская Ю.А., Герасимова А.С. Влияние ингибитора АПФ квадроприла на структурно-функциональные свойства сосудистой стенки при метаболическом синдроме и эссенциальной гипертонии. Росс кардиол журн 2006;(2):36-41.
- Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции. Сердце 2006;5(2):65-68.
- Терещенко С.Н., Акимова О.С. Бета-адреноблокаторы у больных с относительными противопоказаниями к их применению. Лечащий врач 2003;(6):32-5.
- Asmar R Topouchian J Pannier B et al. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. J Hypertens 2001;19(4):813-8.
- Carlberg B., Samuelsson O., Lindholm L. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet 2004;364:1684-9.
- Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P. et al. A metaanalysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. Am J Med 2003;115:41-6.
- Wikstrand J., Hjalmarson A., Waagstein F. et al. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). J Am Coll Cardiol 2002;40:491-8.
- Schiffriin EL., Park J.B., Pu Q. Effect of crossing over hypertensive patients from a beta-blocker to an angiotensin receptor antagonist on resistance artery structure and on endothelial function. J Hypertens 2002;20:71-8.