

Сосудистая жесткость у больных артериальной гипертензией: возможности антигипертензивной терапии

О.Д.Остроумова^{1,2}, А.И.Кочетков¹, М.В.Лопухина³

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1;

²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

³ГБУЗ Городская клиническая больница им. Е.О.Мухина Департамента здравоохранения Москвы. 111399, Россия, Москва, Федеративный просп., д. 17

В статье обсуждаются факторы, повышающие жесткость сосудистой стенки: уровень артериального давления, атеросклероз, курение, сахарный диабет, возраст. Приведены данные о том, что скорость пульсовой волны и ряд других показателей, которые отражают состояние сосудистой стенки, являются маркерами повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Рассмотрено влияние антигипертензивных препаратов разных групп на жесткость сосудистой стенки, особое внимание уделено эффектам лекарственных средств из группы диуретиков. Обсуждаются возможные механизмы влияния индапамида ретард на эластические свойства сосудов. Подчеркивается, что влияние на жесткость артерий разных антигипертензивных медикаментов, даже относящихся к одному классу, отличается, что обусловлено различием в фармакокинетических свойствах.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, жесткость сосудистой стенки, скорость пульсовой волны, антигипертензивные препараты, диуретики, индапамид ретард.

✉ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Лопухина М.В. Сосудистая жесткость у больных артериальной гипертензией: возможности антигипертензивной терапии. Системные гипертензии. 2016; 13 (2): 17–23.

Vascular stiffness in patients with arterial hypertension: possible antihypertensive therapy

O.D.Ostroumova^{1,2}, A.I.Kochetkov¹, M.V.Lopukhina³

¹A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaya, d. 20, str. 1;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2;

³E.O.Mukhin City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 111399, Russian Federation, Moscow, Federativnyi prosp., d. 17

The article discusses the factors that increase the arterial stiffness: the blood pressure, atherosclerosis, smoking, diabetes, age. Given evidence that pulse wave velocity and a number of other indicators that reflect the state of the vascular wall, are markers for increased risk of cardiovascular complications and mortality. The influence of antihypertensive drugs of different groups on the stiffness of the vascular wall, with particular attention paid to the effects of drugs from group of diuretics. We discuss possible mechanisms of the influence of indapamide retard on the elastic properties of vessels. It is emphasized that the influence on the stiffness of the arteries of different antihypertensive medicines, even belong to the same class, is different, due to differences in pharmacokinetic properties.

Key words: arterial hypertension, arterial stiffness, pulse wave velocity, antihypertensive drugs, diuretics, indapamide retard.

✉ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Lopukhina M.V. Vascular stiffness in patients with arterial hypertension: possible antihypertensive therapy. Systemic Hypertension. 2016; 13 (2): 17–23.

Одним из органов-мишеней артериальной гипертензии (АГ) являются сосуды [1, 2]. При поражении сосудов меняется состояние (анатомически и/или функционально) стенки артериальных сосудов, прежде всего эластические свойства. Артериальная система обладает двумя основными функциями: проводящей и демпфирующей [3, 4]. Демпфирующая функция обеспечивает сглаживание осцилляций давления, обусловленных циклическим выбросом крови из левого желудочка и превращения пульсирующего артериального кровотока в непрерывный. Эта способность зависит от эластических свойств артериальной стенки [5, 6]. Снижение демпфирующей функции артериальной системы возникает при снижении растяжимости (эластичности) артериальной стенки, т.е. увеличении ее жесткости. В этой ситуации развивается ряд нежелательных феноменов. Во-первых, происходит пиковое повышение систолического артериального давления (САД) за счет того, что кинетическая энергия потока крови из левого желудочка в аорту не переходит в потенциальную энергию растягивающейся стенки аорты, а реализуется в артериальном давлении (АД). Это, в свою очередь, приводит к увеличению постнагрузки на левый желудочек и развитию в последующем гипертрофии миокарда, повышению потребности миокарда в кислороде, нарушению диастолической функции [7, 8]. Во-вторых, уменьшение диастолической отдачи стенки

аорты и смещение возвращения возвратной волны из диастолы в позднюю систолу приводят к снижению диастолического АД (ДАД). Учитывая, что уровень ДАД определяет расширение коронарного кровотока и коронарную перфузию, при его снижении может возникнуть недостаточность коронарного кровообращения [5–7]. В-третьих, повышение САД и пульсового АД (ПАД), в свою очередь, ускоряет повреждение артерий, формируя «порочный круг», и ответственно за развитие разрывов стенок сосудов с формированием острых окклюзий или геморрагий [8–10]. Следовательно, нарушение эффективности функционирования сердечно-сосудистой системы за счет увеличения жесткости артерий приводит к поражению других органов-мишеней АГ (гипертрофия миокарда левого желудочка), развитию коронарной недостаточности, нарушению диастолической функции левого желудочка и, таким образом, к увеличению сердечно-сосудистого риска и сердечно-сосудистой смертности.

Установлено и нашло отражение в рекомендациях по диагностике и лечению АГ (как российских, так и европейских), что аортальная жесткость обладает независимой прогностической значимостью в отношении фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, а также общей смертности у больных АГ [1, 2, 11, 12]. Имеются данные, что жесткость сосудистой стенки (по показателю скорости пульсовой волны – СПВ) является

более сильным предиктором фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, чем курение, уровень глюкозы, общий холестерин и некоторые другие биологические маркеры [13].

Для оценки жесткости сосудистой системы предложены методы изучения системной, локальной и региональной жесткости [14]. Оценка **системной** артериальной жесткости основана на определении системного артериального комплаенса – податливости (изменения абсолютного диаметра или площади сечения сосудов при определенном уровне давления) [14]. Неинвазивно с помощью специальных приборов определяют набор гемодинамических параметров на основе анализа формы волны давления, полученной при помощи пьезоэлектрического датчика давления, расположенного на запястье правой руки над лучевой артерией, и полупроводникового датчика в манжете, размещаемой на левом предплечье. В основе метода лежит аналогия с моделью электрической цепи с последовательным соединением емкости и сопротивления. Среди определяемых параметров: емкостный артериальный комплаенс, осцилляторный/рефлективный артериальный комплаенс, системное сосудистое сопротивление, общий сосудистый импеданс [15]. Эти методы определения системной артериальной жесткости основываются на теоретических предпосылках, которые имеют еще недостаточную доказательную базу [14]. Существует целый ряд технических и практических ограничений для использования этих методов в широкой клинической практике [16]. При длительных исследованиях не получено доказательств, что системная жесткость артерий является независимым предиктором сердечно-сосудистых катастроф [17].

Методы определения **локальной** жесткости сосудов дают возможность прямого измерения жесткости сосудистой стенки [14]. С этой целью используются визуализирующие методы, которые позволяют измерять пульсовые изменения диаметра артерий в ответ на пульсовое изменение давления. Ультразвуковое исследование в настоящее время является основным методом неинвазивного определения эластических свойств артериальной стенки. Особый интерес в этом плане представляет исследование сонных артерий. Для измерения диаметра сосуда, толщины комплекса интима–медиа могут использоваться все классические двумерные ультразвуковые системы, но большинство из них ограничено в точности измерений, так как в них используется анализ видеоизображения [14].

Для определения пульсовых изменений диаметра артерий, толщины комплекса интима–медиа с целью изучения ригидности сосудов используются эхо-трекинг-системы, в которых точность определения составляет 1 микрон, в то время как в системах видеоизображения – 150 микрон [18]. Эхо-трекинг-системы позволяют вычислить локальную СПВ, установить кривую изменения диаметра артерии под действием давления, вычислить эластический модуль Юнга [18–20]. Важность определения этого показателя состоит в том, что он оценивает эластические свойства материала стенки артерии [14].

Для измерения максимальной и минимальной площади поперечного сечения аорты на протяжении сердечного цикла с целью определения растяжимости аортальной стенки, других показателей ригидности важное значение имеет магнитно-резонансная томография (МРТ) [14]. Метод обладает высокой точностью, позволяет не только определить показатели аортальной жесткости, но и исследовать влияние медикаментозной терапии на сосудистую ригидность [21]. Однако высокая стоимость этого метода и большие затраты времени на проведение обследования не позволяют использовать его в широкой врачебной практике.

Из методов определения **региональной** ригидности кровеносных сосудов в настоящее время наиболее доступными являются косвенные, в первую очередь метод определения СПВ по магистральным сосудам пульсовой волны давления [14].

Исходя из известной формулы Moens–Korteweg:

$$\text{СПВ} = \frac{Eh}{2\rho r},$$

где E – модуль упругости Юнга, h – толщина стенки сосуда, ρ – плотность потока крови, r – внутренний радиус сосуда, СПВ зависит от ригидности сосудистой стенки: чем выше ригидность сосуда, толще стенка сосуда и меньше его диаметр, тем быстрее распространяется по нему пульсовая волна [14, 22, 23]. Эластические особенности крупных артерий неодинаковы: более эластичны проксимальные артерии, а дистальные артерии – более жесткие [14]. Это определяется соотношением эластических и коллагеновых, мышечных волокон в артериальной стенке [24, 25]. У человека наиболее эластична аорта, поэтому она обладает выраженными демпфирующими свойствами, в ней самая низкая СПВ (4–5 м/с в восходящей аорте и 5–6 м/с в абдоминальной части) [14, 26]. СПВ в подвздошной и бедренной артериях составляет 8–9 м/с [26].

Кроме того, степень увеличения жесткости сосудистой стенки с возрастом и при разных патологических состояниях и заболеваниях максимально выражена в аорте [27], поэтому возвращение отраженных волн к основанию аорты и аугментация центрального давления в большей степени определяются временем движения пульсовых волн именно в аорте [14]. Демпфирование пульсовой волны и явление аугментации в значительной степени формируют в аорте центральный уровень АД (центральное АД), который определяет кровоснабжение сердца, мозга, почек, поэтому крайне важно определение жесткости именно аорты [14, 25, 28].

Для оценки жесткости аорты обычно используется каротидно-феморальная СПВ [14]. Скорость каротидно-феморальной пульсовой волны – это «золотой стандарт» измерения аортальной жесткости [1, 2, 25]. Хотя связь между аортальной жесткостью и клиническими событиями носит непрерывный характер, в Европейских рекомендациях по артериальной гипертензии (2007 г.) было предложено пороговое значение более 12 м/с в качестве показателя значительных нарушений функции аорты у больных АГ [29]. В специальном согласительном заявлении это пороговое значение было скорректировано до 10 м/с [30] с учетом непосредственного расстояния от сонных до бедренных артерий и принимая во внимание на 20% более короткое истинное анатомическое расстояние, которое проходит волна давления (т.е. $0,8 \times 12$ или 10 м/с). Эти же значения приведены и в последних российских (2013 г.) и европейских (2013 г.) рекомендациях по АГ [1, 2].

Изменения сосудистой стенки регистрируются у пациентов с АГ уже на ранних стадиях заболевания [31, 32]. По мере прогрессирования АГ сила связи жесткости артерий с уровнем АД увеличивается [33, 34]. Нами обследованы 44 больных (22 мужчины и 22 женщины) с нелеченой АГ II стадии 1–2-й степени в возрасте 45–65 лет (средний возраст $53,5 \pm 0,92$ года), из них 36,4% были курильщики. АГ 1-й степени имели 52,3%, 2-й – 47,7%, исходное офисное АД составило $153,98 \pm 2,30/97,02 \pm 1,04$ мм рт. ст. В контрольную группу вошли 44 здоровых человека (21 мужчина, 23 женщины) того же возрастного диапазона (средний возраст $51,5 \pm 0,99$ года), из них 18,2% – курильщики. Уровни общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности достоверно не различались между группами. Показатели жесткости сосудов, СПВ рассчитывали по данным эхокардиографии с оценкой продольной деформации миокарда левого желудочка по технологии Speckle Tracking и по данным триплексного ультразвукового сканирования общих сонных артерий, общих бедренных артерий и абдоминального отдела аорты (аппарат Vivid 7 Dimension, GE). Согласно полученным результатам, учитывая целый ряд показателей (см. таблицу), жесткость сосудистой стенки всего артериального русла у больных АГ среднего возраста была достоверно больше, чем у здоровых лиц, сопоставимых по полу, возрасту, статусу курения и показателям липидного спектра.

Таким образом, АГ является одним из основных факторов, повышающих жесткость сосудистой стенки. Помимо АГ, большое влияние на снижение эластических свойств крупных артерий оказывают возраст, курение, сахарный диабет, гиперхолестеринемия [35–42]. Практически все исследования показывают, что такой маркер артериальной жесткости, как СПВ, достоверно увеличивается с возрастом [35, 36]. Сосудистая жесткость повышается при сахарном диабете типа 1 и 2 [37, 38]. Негативно влияет на показатели эластичности сосудов и курение: СПВ и индекс жесткости стойко повышены у хронических курильщиков, причем влияние курения на эти показатели является дозозависимым [39, 40]. В ряде исследований представлены данные о связи артериальной жесткости с гиперхолестеринемией [41, 42]. Помимо влияния классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на сосудистую жесткость, на сегодня большой интерес вызывает эффект новых потенциальных кардиоваскулярных детерминант, таких как маркеры воспаления, метаболические нарушения, уровни оксидантной/антиоксидантной активности и др. Так, в отдельных работах показана связь артериальной жесткости с гиперомоцистемией [43], повышенным уровнем С-реактивного белка и т.д. [44, 45].

Необходимо указать на важность определения СПВ в реальной практике. В ряде исследований было количественно оценено значение СПВ в дополнение к традиционным факторам риска, включая SCORE и Фремингемский балл риска [46, 47]. По результатам измерения жесткости артерий значительная часть больных из группы среднего риска была реклассифицирована в группу более высокого сердечно-сосудистого риска [46–48]. А как известно, все пациенты высокого риска, согласно рекомендациям по диагностике и лечению АГ, должны уже на старте лечения получать комбинированную медикаментозную антигипертензивную терапию, тогда как больные из группы среднего риска могут лечиться только немедикаментозно и/или им может быть назначена монотерапия [1, 2]. Поэтому в рекомендациях записано, что для оценки жесткости крупных артерий целесообразно измерение каротидно-феморальной СПВ – уровень доказанности IIa (B) [2].

В клинических исследованиях представлены доказательства о снижении артериальной жесткости под влиянием эффективной антигипертензивной тера-

пии [49–52]. При этом существуют свидетельства того, что эффект гипотензивных препаратов в отношении жесткости артерий не связан напрямую со снижением АД или связан не только с этим [49]. Классическим метаанализом на эту тему является метаанализ S.Delerme и соавт. [49], в который были включены исследования, выполненные с использованием сопоставимых методик измерения СПВ за 7 лет (1987–1994 гг.). В анализ были включены только рандомизированные плацебо-контролируемые двойные слепые с параллельными группами исследования по изучению влияния как краткосрочной (менее 28 дней), так и длительной антигипертензивной терапии (28 дней и более) на каротидно-феморальную СПВ. Результаты данного метаанализа продемонстрировали независимое от степени снижения АД уменьшение СПВ на фоне антигипертензивной терапии по сравнению с плацебо. Снижение СПВ было более выраженным при терапии свыше 28 дней (по сравнению с острой фармакологической пробой и краткосрочной терапией). Однако свойство снижать жесткость сосудистой стенки выявлено не у всех антигипертензивных препаратов [49–52]. Другими словами, у отдельных антигипертензивных лекарственных средств имеются, по-видимому, дополнительные свойства помимо антигипертензивных.

Наибольшее число исследований посвящено изучению влияния блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на артериальную жесткость. В большинстве проведенных рандомизированных клинических исследований было показано, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) снижают центральное АД и ПАД, СПВ, и это можно расценивать как класс-эффект [53]. Возможные механизмы позитивного влияния на артериальный комплаенс у данной группы антигипертензивных препаратов включают снижение окислительного стресса, воспаления и вазодилатацию за счет ингибирования ангиотензина II, что вызывает расслабление гладких мышц и ремоделирование сосудистой стенки [53]. Хотя, по-видимому, несмотря на наличие класс-эффекта, препараты внутри класса ИАПФ могут отличаться по выраженности влияния на жесткость артерий, и этот вопрос требует дальнейшего изучения. В 2011 г. был опубликован специальный метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, в котором оценивали влияние ИАПФ на СПВ и аугментацион-

Показатели жесткости сосудов у больных 45–65 лет с АГ 1–2-й степени и здоровых лиц			
Параметр, M±m	Группа	Контроль (n=44)	Больные АГ (n=44)
Каротидно-феморальная СПВ, м/с		7,37±0,25	9,46±0,37*
Артериальный комплаенс, мм рт. ст./мл		1,87±0,13	1,59±0,11
Индекс жесткости β общих сонных артерий		3,71±0,16	4,53±0,21*
Индекс жесткости β общих бедренных артерий		2,70±0,25	3,84±0,27*
Индекс жесткости β абдоминального отдела аорты		2,66±0,25	3,67±0,27*
Коэффициент эластичности общих сонных артерий, мм ² /мм рт. ст.		0,157±0,01	0,131±0,007*
Коэффициент эластичности общих бедренных артерий, мм ² /мм рт. ст.		0,305±0,018	0,217±0,012*
Коэффициент эластичности абдоминального отдела аорты, мм ² /мм рт. ст.		1,406±0,106	1,113±0,104*
Коэффициент растяжимости общих сонных артерий, мм рт. ст. ⁻¹		0,0062±0,0003	0,0042±0,0003*
Коэффициент растяжимости общих бедренных артерий, мм рт. ст. ⁻¹		0,0097±0,006	0,0056±0,0004*
Коэффициент растяжимости абдоминального отдела аорты, мм рт. ст. ⁻¹		0,0096±0,0008	0,0055±0,0004*
Эластический модуль Петерсона общих сонных артерий, мм рт. ст.		369,92±18,20	582,65±34,90*
Эластический модуль Петерсона общих бедренных артерий, мм рт. ст.		269,21±26,72	489,30±43,16*
Эластический модуль Петерсона абдоминального отдела аорты, мм рт. ст. (среднее ± m)		266,10±21,25	473,39±40,90*
Модуль Юнга общих сонных артерий, мм рт. ст./мм (среднее ± m)		619,29±33,95	804,40±46,13*
Модуль Юнга общих бедренных артерий, мм рт. ст./мм (среднее ± m)		474,75±51,72	767,14±83,36*

*p<0,05 между группами.

ный индекс (AIx) по сравнению с плацебо (или без лечения), а также в сравнении с блокаторами рецепторов к ангиотензину II (БРА), антагонистами кальция (АК), β -адреноблокаторами и диуретиками [54]. В 5 исследованиях (469 больных) лечение ИАПФ ($n=227$) vs плацебо ($n=216$) привело к достоверному снижению СПВ ($-1,69$, 95% доверительный интервал – ДИ $-2,05$ – $-1,33$; $p<0,00001$). Однако результаты 9 исследований (378 больных) не выявили достоверных различий по влиянию ИАПФ на СПВ по сравнению с другими антигипертензивными препаратами – БРА, АК, β -адреноблокаторы, диуретики ($-0,19$, 95% ДИ $-0,59$ – $-0,21$; $p=0,36$). Влияние ИАПФ на AIx по сравнению с плацебо изучено в 7 исследованиях, и было выявлено, что ИАПФ достоверно его снижают ($-3,79$, 95% ДИ $-5,96$ – $-1,63$; $p=0,0006$). Сходные данные получены и при сравнении эффекта ИАПФ по сравнению с другими антигипертензивными препаратами ($-1,84$, 95% ДИ -3 – $-0,68$; $p=0,002$), однако достоверным данный эффект был только в отношении β -адреноблокаторов ($-1,6$, 95% ДИ $-2,84$ – $-0,36$; $p=0,01$) [54]. Данный метаанализ также выявил, что способность ИАПФ снижать жесткость сосудистой стенки (СПВ) не зависит от антигипертензивного эффекта.

БРА также снижают жесткость артерий, наличие у них класс-эффекта обсуждается [54, 55]. Механизм влияния БРА на структуру и комплаенс сосудистой стенки в общих чертах аналогичен таковому у ИАПФ. В рандомизированных клинических исследованиях были оценены эффекты некоторых АК (амлодипин, фелодипин, нитрендипин) на центральное АД и жесткость артерий и было обнаружено, что АК (особенно амлодипин) положительно влияют на сосудистый комплаенс [54, 56, 57].

Эффекты **β -адреноблокаторов** на артериальную жесткость значительно отличаются, если оценивать атенолол и другие представители данного класса [50, 53, 57–60]. Имеются результаты ряда исследований о неблагоприятном влиянии атенолола на сосудистый комплаенс [54, 58–60]. Так, в исследовании REASON (REgression of Arterial Stiffness in a contrOLled double-blinD) [53, 58] в подгруппе пациентов, получавших атенолол 50–100 мг/сут, через 1 год лечения отмечены увеличение центрального САД (на 2,3 мм рт. ст.) и повышение аортальной жесткости (AIx повысился на 2,5%). Результаты двух двойных слепых перекрестных рандомизированных клинических исследований дали возможность их авторам сделать сходные выводы [57, 59]. Однако имеются данные о положительном влиянии высокоселективных β -адреноблокаторов, например бисопролола, метопролола, на параметры сосудистой жесткости [50, 60]. Следовательно, эффекты разных β -адреноблокаторов значительно варьируют в зависимости от структуры их молекул, но по степени снижения аортальной жесткости они, как правило, уступают ИАПФ, БРА и АК [54].

Данные о влиянии **диуретиков** также сильно разнятся в зависимости от конкретного препарата [57, 61–67]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что гидрохлоротиазид (ГХТ) не оказывает влияния на параметры жесткости сосудов [57, 61–65]. Так, в рандомизированном перекрестном исследовании длительностью 4 нед, проведенном Т.Морган и соавт. [57], у ранее не леченных больных АГ не было выявлено достоверного влияния ГХТ в дозах 25 и 50 мг/сут на AIx.

В ряде исследований сравнивали влияние на показатели жесткости ГХТ и тиазидоподобного диуретика индапамида ретард [61–65]. Особого внимания заслуживает серия работ, выполненная под руководством С.В.Недогоды [61–63]. В частности, было обнаружено, что при лечении больных с изолированной систолической АГ в течение 52 нед индапамид ретард в достоверно большей степени, чем ГХТ, снижает СПВ [61]. В другой работе было показано, что индапамид ретард (Арифон ретард) существенно превосходит Индап, Индапамид, Акрипамид по степени снижения СПВ [62]. Наконец, были оценены возможности индапамида ретард в ангиопротекции у паци-

ентов с метаболическим синдромом после терапии тиазидсодержащими комбинациями [63]. В открытом проспективном контролируемом исследовании авторы изучили возможность индапамида ретард после перевода с комбинированной терапии производными комбинациями ИАПФ/сартанами и ГХТ (блокаторы РААС + ГХТ) в отношении коррекции метаболических параметров, преждевременного сосудистого старения и сосудистой эластичности у пациентов с метаболическим синдромом. В исследовании приняли участие 50 пациентов с метаболическим синдромом, достигших АД $<140/90$ мм рт. ст. на протяжении 3 мес на терапии блокаторами РААС + ГХТ (12,5 мг) с переводом на блокаторы РААС + индапамид ретард (1,5 мг) в течение 12 нед. У пациентов в том числе оценивали показатели сосудистой эластичности и возраста в момент перевода с тиазидсодержащей комбинации на индапамид ретард и через 12 нед после этого. Среди показателей эластичности сосудов произошли статистически значимые изменения: СПВ уменьшилась на 16,1%, центральное САД – на 10,4%, центральное ПАД – на 26,4%, AIx – на 21,1% (для всех показателей $p<0,05$). Согласно полученным данным авторы сделали вывод о том, что перевод с комбинированной тиазидсодержащей антигипертензивной терапии пациентов с метаболическим синдромом на терапию с использованием индапамида ретард положительно влияет на эластичность сосудов [63].

Целью исследования А.А.Семенкина и соавт. [64] было прямое сравнение сосудистых и метаболических эффектов комбинации периндоприла аргинина с индапамидом ретард или ГХТ при лечении больных эссенциальной АГ. В исследование были включены 40 больных, получавших терапию периндоприлом аргинином в дозе 5–10 мг/сут в сочетании с индапамидом ретард в дозе 1,5 мг/сут ($n=20$) или с ГХТ в дозе 25 мг/сут ($n=20$) в течение 6 мес. На фоне терапии степень снижения АД была сходной в обеих группах. Однако СПВ в большей степени снизилась на фоне комбинации периндоприл аргинин + индапамид ретард, чем периндоприл аргинин + ГХТ [$-13,4\%$ ($p<0,001$) против $-9,8\%$ ($p<0,01$) соответственно]. Следовательно, несмотря на сходную степень снижения АД, комбинация ИАПФ периндоприла аргинина с индапамидом ретард обеспечивает более благоприятные сосудистые эффекты, чем комбинация с ГХТ [64]. Исследование с похожим дизайном также в 2014 г. опубликовали и зарубежные авторы [65]. В этом рандомизированном исследовании сравнивали эффективность двух разных двухкомпонентных режимов лечения больных АГ и сахарным диабетом типа 2. Пациенты получали другой ИАПФ – квинаприл в комбинации либо с индапамидом ретард, либо с ГХТ. Также были выявлены преимущества комбинации ИАПФ с индапамидом ретард на фоне лечения которой в большей степени, чем при использовании комбинации с ГХТ, улучшилась эндотелиальная функция (на 19%), уменьшилась микроальбуминурия (на 30%) и снизилась СПВ (на 4%) [65].

Также в нескольких исследованиях влияние индапамида ретард на жесткость артерий сравнивали с антигипертензивными препаратами других групп [21, 66, 67]. В этом аспекте центральным, безусловно, является рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование X-CELLENT (NatriliX SR versus CandE Sartan and amLodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients study) [66]. В нем принимали участие 389 центров из 3 стран Европы (Франция, Испания, Германия). Оценивали эффективность фиксированных доз диуретика Индапамида SR, БРА кандесартана и АК амлодипина у больных АГ без поражения органов-мишеней. Всего в исследование были включены 2418 пациентов с АГ (в группе Индапамида SR было 440, кандесартана – 435, амлодипина – 444 и плацебо – 439 пациентов), длительность лечения составила 3 мес. Средний возраст пациентов был около 60 лет, и по своим демографическим характеристикам 4 сравниваемые группы не различались между собой. Сравнение антигипертензивной эффектив-

ности показало практически одинаковую способность Индапамида SR, кандесартана и амлодипина снижать САД, в том числе по данным суточного мониторирования АД. Однако индапамид ретард достоверно лучше влиял на эластичность крупных сосудов (жесткость аорты, индекс Buckberg) по сравнению с амлодипином, кандесартаном и плацебо (см. рисунок) [66].

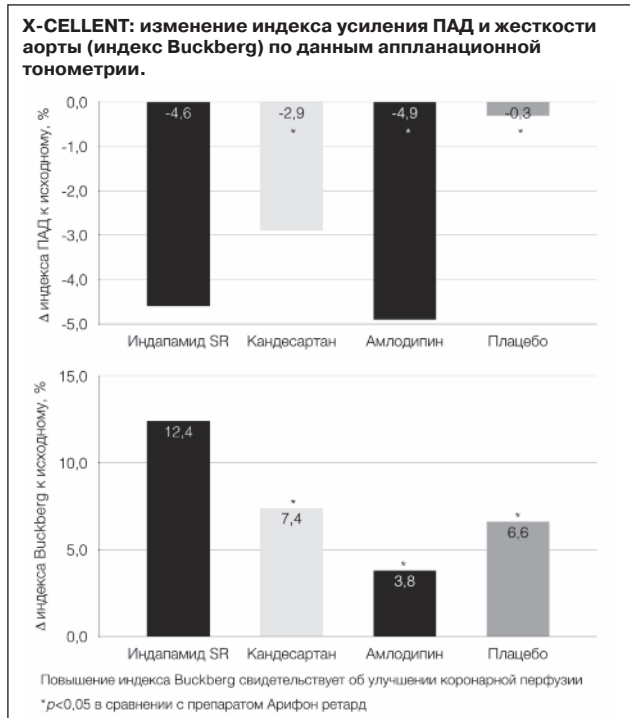
В исследование А.И.Мартынова и соавт. [21] были включены 40 больных (10 мужчин, 30 женщин) в возрасте 60–75 лет (средний возраст $65,4 \pm 2,7$ года) с нелеченой или неэффективно леченной АГ 1–2-й степени, из них 25 пациентов с изолированной систолической и 15 – с систоло-диастолической АГ. Средняя длительность АГ составила $15 \pm 4,3$ года. Больные в качестве монотерапии получали фозиноприл в дозе 10–40 мг/сут (10 человек), амлодипин 5–10 мг/сут (9 человек), индапамид ретард (Арифон ретард, фармацевтическая группа «Сервье») 1,5 мг/сут (10 человек) и метопролола сукцинат 50–200 мг/сут (10 человек). У всех обследованных показатели липидного спектра крови (холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности, триглицериды), углеводного обмена (сахар крови, гликозилированный гемоглобин) и мочевой кислоты находились в пределах нормы. Поперечную растяжимость восходящего отдела аорты измеряли с помощью МРТ.

Через 9 мес лечения отмечено, что все 4 препарата достоверно ($p < 0,05$) снижали САД и ДАД как в дневные, так и в ночные часы (по данным суточного мониторирования), различия между группами были недостоверны. По данным МРТ после 9-месячной терапии в группах пациентов, получавших индапамид ретард и фозиноприл, отмечено достоверное улучшение растяжимости аорты по сравнению с исходными данными в среднем на 138,5% ($p = 0,01$) и 46,2% ($p < 0,05$) соответственно. В то же время в группах пациентов, принимавших амлодипин и метопролол сукцинат, изменения были недостоверны (29,1 и 10,8% соответственно). При этом ни в одной из групп корреляционной взаимосвязи между увеличением коэффициента растяжимости и степенью снижения АД выявлено не было [21].

Сравнение влияния индапамида ретард, β -адреноблокатора метопролола (метопролола тартрата) и комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом (Нолипрел форте 1 таблетка в сутки: периндоприл 4 мг и индапамид 1,25 мг) на СПВ и индекс жесткости (CAVI) также проведены в работе Е.Д.Головановой [67]. В данном исследовании приняли участие 56 больных АГ 1–2 степени, период наблюдения составил 6 мес. Исходно и в конце периода наблюдения в том числе исследовали СПВ, CAVI по сосудам эластического, мышечного и смешанного типов. На фоне лечения препаратом Арифон ретард отмечено значимое снижение СПВ и CAVI по сосудам смешанного и эластического типов. Монотерапия метопрололом в низких дозах не оказывала значимого влияния на сосудистое ремоделирование. Авторы сделали заключение, что длительная терапия индапамидом ретард приводит к уменьшению сосудистого ремоделирования при выраженном антигипертензивном эффекте [67].

С чем же связаны столь уникальные свойства индапамида ретард, которые отличают его от других диуретиков?

Индапамид представляет собой не классический тиазидный диуретик, а тиазидоподобный диуретик, который обладает дополнительными антигипертензивными свойствами [68]. Его молекулярное строение отличается от классических тиазидных диуретиков наличием 2-метиллиндольного кольца, что обеспечивает индапамиду высокую степень липофильности и определяет способность препарата проникать в клетки, в том числе гладкомышечные. Помимо прямой диуретической активности индапамид демонстрирует дополнительные эффекты в виде уменьшения трансмембранного транспорта кальция и стимуляции синтеза таких эндогенных сосудорасширяю-



щих веществ, как простагландин E_2 и простагландин I_2 [68]. Кроме того, в экспериментах на животных выявлена морфологическая основа протективных эффектов индапамида в отношении органов-мишеней – подавление экс-

прессии ряда изоформ фибронектина, что способствует снижению активности фиброза [68]. Выявленное положительное влияние индапамида ретард на растяжимость артерий может быть обусловлено и тем, что данный препарат обладает сосудопротективным действием, поддерживает постоянство магниевого состава тканей, снижает поступление кальция и фосфатных ионов в гладкомышечные клетки, что, как полагают, является одним из патогенетических звеньев в повышении ригидности артериальной стенки [69].

Все эти дополнительные протективные эффекты выделяют индапамид ретард из общего ряда диуретиков.

Таким образом, повышение жесткости (снижение эластичности) сосудистой стенки является одним из центральных проявлений поражения органов-мишеней при АГ. Увеличение СПВ (маркер повышенной жесткости артерий) обладает независимой прогностической значимостью в отношении фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, а также общей смертности у больных АГ. В клинических исследованиях представлены доказательства о снижении артериальной жесткости под влиянием эффективной антигипертензивной терапии, при этом эффект гипотензивных препаратов в отношении жесткости артерий не связан напрямую со снижением АД. Разные классы антигипертензивных препаратов отличаются по влиянию на жесткость сосудов: ИАПФ, БРА, АК в целом оказывают позитивное влияние на давление в аорте и СПВ, разные β -адреноблокаторы оказывают противоположные эффекты на параметры жесткости сосудов, а среди диуретиков ангиопротективный эффект выявлен лишь у индапамида ретард.

Литература/References

1. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиологический вестн. 2015; 1: 3–30. / Klinicheskie rekomendatsii. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. Kardiologicheskii vestn. 2015; 1: 3–30. [in Russian]
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013; 31: 1281–357.
3. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE et al. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. N Eng J Med 1990; 323 (5): 22–7.
4. Boutouyrie P, Laurent S, Girerd X et al. Common carotid artery stiffness and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. Hypertension 1995; 25 (4 Pt 1): 651–6.
5. London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. Semin Dial 2003; 16 (2): 85–94.
6. Safar ME, London GM. The arterial system in human hypertension. In: Textbook of Hypertension. Ed. J.D. Swales. London: Blackwell Scientific, 1994; p. 85–102.
7. Watanabe H, Ohtsuka S, Kakibana M et al. Coronary circulation in dogs with an experimental decrease in aortic compliance. J Am Coll Cardiol 1993; 21 (6): 1497–506.
8. Chang KC, Tseng YZ, Kuo TS et al. Impaired left ventricular relaxation and arterial stiffness in patients with essential hypertension. Clinical Sci 1994; 87 (6): 641–7.
9. Posadzki-Malaczynska A, Kosch M, Hausberg M et al. Arterial distensibility, intima media thickness and pulse wave velocity after renal transplantation and in dialysis normotensive patients. Int Angiol 2005; 24 (1): 89–94.
10. Asmar R, Rudnicki A, Blacher I et al. Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations. Am J Hypertens 2001; 14 (2): 91–7.
11. 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: 1236–41.
12. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 1318–27.
13. Blacher J, Asmar R, Djane S. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. Hypertension 2001; 33: 1111–17.
14. Милиагин В.А., Комиссаров В.Б. Современные методы определения жесткости сосудов. Артериальная гипертензия. 2010; 16 (2): 134–43. / Miliagin V.A., Komissarov V.B. Sovremennyye metody opredeleniya zhestkosti sosudov. Arterial'naya gipertenziya. 2010; 16 (2): 134–43. [in Russian]
15. Finkelstein SM, Collins VR, Cohn JN. Vascular compliance response to vasodilators by Fourier and pulse contour analysis. Hypertension 1988; 12: 380–7.
16. Pannier B, Avolio AP, Hoeks A et al. Methods and devices for measuring arterial compliance in humans. Am J Hypertens 2002; 15: 743–53.
17. Dart AM, Gatzka CD, Kingwell BA et al. Brachial blood pressure but not carotid arterial waveforms predict cardiovascular events in elderly female hypertensives. Hypertension 2006; 47: 785–90.
18. Hoeks AP, Brands PJ, Smeets FA, Reneman RS. Assessment of the distensibility of superficial arteries. Ultrasound Med Biol 1990; 16: 121–8.
19. Laurent S, Caviezel B, Beck L et al. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans. Hypertension 1994; 23: 878–83.
20. Meinders JM, Kornet L, Brands PJ, Hoeks AP. Assessment of local pulse wave velocity in arteries using 2D distension waveforms. Ultrason Imaging 2001; 23: 199–215.
21. 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. 2002; 5: 19–22. / Martynov A.I., Ternovoi S.K., Ostroumova O.D. i dr. Osobennosti izmeneniia rastizhimosti aorty u pozilykh bol'nykh na fone dlitel'noi terapii razlichnymi klassami gipotenzivnykh sredstv (po dannym magnitno-rezonansnoi tomografii). Kardiologiya. 2002; 5: 19–22. [in Russian]
22. Asmar R. Arterial stiffness and pulse wave velocity. Clinical applications. Paris: Elsevier, 1999.
23. Boutouyrie P, Pannier B. Measurement of arterial stiffness. In: Laurent S, Cockcroft J. Central aortic blood pressure. 2008; p. 41–7.
24. Lacolley P, Regnault V. Basic principles and molecular determinants of arterial stiffness. In: Laurent S, Cockcroft J. Central aortic blood pressure. 2008; p. 27–34.
25. Laurent S, Cockcroft J, van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J 2006; 27: 2588–605.
26. Latham RD, Westerhof N, Sipkema P et al. Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures. Circulation 1985; 72: 1257–69.
27. Avolio AP, Deng FQ, Li WQ et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: Comparison between urban and rural communities in China. Circulation 1985; 71: 202–10.
28. Filipovsky J. Predictive value of central blood pressure and arterial stiffness for cardiovascular events. In: Laurent S, Cockcroft J. Central aortic blood pressure. 2008; p. 61–7.
29. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hyperten-

- sion of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
30. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012; 30: 445–8.
 31. Ребров А.П. Жесткость артерий в зависимости от наличия факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевт. арх.* 2009; 81 (3): 54–7. / Rebrov A.P. Zhestkost' arterii v zavisimosti ot nalichia faktorov riska razvitiia serdechno-sosudistykh zabolevanii. *Terapevt. arkh.* 2009; 81 (3): 54–7. [in Russian]
 32. Орлова Я.А. Жесткость артерий, как предиктор сердечно-сосудистых осложнений при ИБС. *Терапевт. арх.* 2010; 82 (1): 68–73. / Orlova Ya.A. Zhestkost' arterii, kak prediktor serdechno-sosudistykh oslozhnenii pri IBS. *Terapevt. arkh.* 2010; 82 (1): 68–73. [in Russian]
 33. Mathiassen ON, Buus NH, Sihm I. Small artery structure is an independent predictor of cardiovascular events in essential hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1021–6.
 34. Бойцов С.А. Что нового нам дает информация о жесткости стенки артерий и об отраженной пульсовой волне? *Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова.* 2009; 95 (5): 516–31. / Boitsov S.A. Chto novogo nam daet informatsiia o zhestkosti stenki arterii i ob otrazhennoi pul'sovoi volne? *Ros. fiziol. zhurn. im. I.M.Sechenova.* 2009; 95 (5): 516–31. [in Russian]
 35. Tomiyama H, Yamashina A, Arai T et al. Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement – a survey of 12517 subjects. *Atherosclerosis* 2003; 166 (2): 303–9.
 36. Ohmori K, Emura S, Takashima T. Risk factors of atherosclerosis and aortic pulse wave velocity. *Angiology* 2000; 51 (1): 53–60.
 37. Schram MT, Henry RM, van Dijk RA et al. Increased central arterial stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn study. *Hypertension* 2005; 43: 176–81.
 38. Schram MT, Schalkwijk CG, Bootsma AH et al. Advanced glycation end products are associated with pulse pressure in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Hypertension* 2005; 46: 232–7.
 39. Mahmud A, Feely J. Reduction in arterial stiffness with angiotensin II antagonist is comparable with and additive to ACE inhibition. *Am J Hypertens* 2002; 15: 321–5.
 40. Levenson J, Simon AC, Cambien FA, Beretti C. Cigarettes smoking and hypertension. Factors independently associated with blood hyperviscosity and arterial rigidity. *Arteriosclerosis* 1987; 7: 572–8.
 41. Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1005–11.
 42. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots M et al. Association Between Arterial Stiffness and Atherosclerosis. *Stroke* 2001; 32: 454–60.
 43. Bortolotto LA, Safar ME, Billaud E et al. Plasma homocysteine, aortic stiffness, and renal function in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34: 837–42.
 44. Booth AD, Wallace S, McEniery CM et al. Inflammation and arterial stiffness in systematic vasculitis: a model of vascular inflammation. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 581–857.
 45. Yasmin, McEniery CM, Wallace S. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 969–74.
 46. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 2010; 31: 883–91.
 47. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113: 657–63.
 48. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; 121: 505–11.
 49. Delorme S. Amelioration pression-independante de la distensibilite des gros troncs arteriels par le traitement anti-hypertenseur [DEA de pharmacologie experimentale et clinique]. Paris: Universite Paris XI; 1997–98.
 50. Недогода С.В. Скорость распространения пульсовой волны как фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений и мишень для фармакотерапии. *Фарматека.* 2010; 8: 18–26. / Nedogoda S.V. Skorost' rasprostraneniia pul'sovoi volny kak faktor riska razvitiia serdechno-sosudistykh oslozhnenii i mishen' dlia farmakoterapii. *Farmateka.* 2010; 8: 18–26. [in Russian]
 51. Blacher J, Protogerou AD, Safar ME. Large artery stiffness and antihypertensive Agents. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 3317–26.
 52. Boutouyrie P, Lacolley P, Briet M et al. Pharmacological modulation of arterial stiffness. *Drugs* 2011; 71: 1689–701.
 53. Protogerou AD, Stergiou GS, 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: 272–89.
 54. Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: A meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis* 2012; 221: 18–33.
 55. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Копченков И.И. и др. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2015; 11 (2): 43–8. / Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Kopchenov I.I. i dr. Zhestkost' sosudistoi stenki u patsientov s arterial'noi gipertoniei. *Systemic Hypertension.* 2015; 11 (2): 43–8. [in Russian]
 56. London GM, Pannier B, Guerin AP et al. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994; 90: 2786–96.
 57. Morgan T, Lauri J, Bertram D et al. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17: 118–23.
 58. Protogerou A, Blacher J, Stergiou GS et al. Blood pressure response under chronic antihypertensive drug therapy: the role of aortic stiffness in the REASON (Preterax in Regression of Arterial Stiffness in a Controlled Double-Blind) study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 445–51.
 59. Dhakam Z, McEniery CM, Yasmin A et al. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006; 19: 214–9.
 60. Олейников В.Э., Матросова И.Б., Томашевская Ю.А. и др. Влияние терапии метопрололом на артериальную ригидность. Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2011; 7 (6): 685–9. / Oleinikov V.E., Matrosova I.B., Tomashevskia Ju.A. i dr. Vlianie terapii metoprololom na arterial'nuu rigidnost'. *Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii.* 2011; 7 (6): 685–9. [in Russian]
 61. Nedogoda S. Indapamide SR versus hydrochlorothiazide for the treatment of systolic hypertension in older people. *Eur Heart J* 2005; 26 (Abstr. Suppl.): 612.
 62. Недогода С.В., Марченко И.В., Чалыби Т.А., Брель У.А. Влияние различных генериков индапамида на суррогатные точки при лечении артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста. Сердце. 2007; 6 (3): 1–4. / Nedogoda S.V., Marchenko I.V., Chaliabi T.A., Brel' U.A. Vlianie razlichnykh generikov indapamida na surrogatnye točki pri lechenii arterial'noi gipertenzii u lits pozhlgo vozrasta. *Serdtshe.* 2007; 6 (3): 1–4. [in Russian]
 63. Недогода С.В., Смирнова В.О., Хрипаева В.Ю. и др. Возможности индапамида ретард в ангиопротекции у пациентов с метаболическим синдромом после терапии тиазидсодержащими комбинациями. Сердце. 2016; 15 (3): 192–6. / Nedogoda S.V., Smirnova V.O., Khripaeva V.Ju. i dr. Vozmozhnosti indapamida retard v angioproteksii u patsientov s metabolicheskim sindromom posle terapii tiazidsoderzhashchimi kombinatsiiami. *Serdtshe.* 2016; 15 (3): 192–6. [in Russian]
 64. Семенкин А.А., Женатов А.Б., Живилова Л.А. и др. Прямое сравнение сосудистых и метаболических эффектов комбинации периндоприла аргинина с индапамидом ретард или гидрохлоротиазидом. Кардиология. 2014; 11: 25–9. / Semenkin A.A., Zhenatov A.B., Zhivilova L.A. i dr. Priamoe sravnenie sosudistykh i metabolicheskikh effektiv kombinatsii perindopriila arginina s indapamidom retard ili gidrokhlortiazidom. *Kardiologiya.* 2014; 11: 25–9. [in Russian]
 65. Vinereanu D, Dulgheru R, Magda S et al. The effect of indapamide versus hydrochlorothiazide on ventricular and arterial function in patients with hypertension and diabetes: results of a randomized trial. *Am Heart J* 2014; 168 (4): 446–56. doi: 10.1016/j.ahj.2014.06.010.3
 66. London G, Asmar R, Schmieder R, Calvo C. Antihypertensive efficacy of Indapamide SR vs candesartan and amlodipine in hypertensive patients in isolated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004; 17 (5): 183A.
 67. Голованова Е.Д. Ремоделирование сосудов и вариабельность сердечного ритма при фармакотерапии артериальной гипертензии различными средствами. Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2008; 4 (1): 62–6. / Golovanova E.D. Remodelirovanie sosudov i variabel'nost' serdechnogo ritma pri farmakoterapii arterial'noi gipertonii razlichnymi sredstvami. *Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii.* 2008; 4 (1): 62–6. [in Russian]
 68. Sassarda J, Bataillarda A, McIntyre H. An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release. *Fundam Clin Pharmacol* 2005; 19: 637–45.
 69. Mironneau J. Indapamide – induced inhibition of calcium movement in smooth muscles. *Am J Hypertens* 1988; 84 (Suppl. 1B): 10–4.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им.А.И.Евдокимова, проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Кочетков Алексей Иванович – ассистент каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им.А.И.Евдокимова. E-mail: ak_info@list.ru

Лопухина Мария Вадимовна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием функциональной диагностики ГБУЗ ГКБ им. Е.О.Мухомова. E-mail: ofd70@mail.ru