

Жесткость сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертонией

О.Д.Остроумова^{1,2}, А.И.Кочетков¹, И.И.Копченев¹, Т.Ф.Гусева¹, О.В.Бондарец¹

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 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

В статье рассмотрена роль жесткости сосудистой стенки в патогенезе артериальной гипертонии, ее осложнений и сердечно-сосудистой смертности. Обсуждаются факторы, повышающие жесткость сосудистой стенки, – возраст, уровень артериального давления, атеросклероз, курение, сахарный диабет. Приведены показатели, которые отражают состояние сосудистой стенки и являются маркерами повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Рассмотрены данные об улучшении параметров, характеризующих жесткость сосудистой стенки под влиянием антигипертензивной терапии блоком рецепторов ангиотензина II 1-го типа кандесартаном. Обсуждаются возможные механизмы влияния кандесартана на эластические свойства сосудов. Подчеркивается, что эффект антигипертензивных медикаментов, даже относящихся к одному классу, на жесткость артерий разный, что, по-видимому, обусловлено различием в фармакокинетических свойствах.

Ключевые слова: артериальная гипертония, сахарный диабет, жесткость сосудистой стенки, скорость пульсовой волны, блокаторы рецепторов ангиотензина II, кандесартан.

✉ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Копченев И.И. и др. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертонией. Системные гипертензии. 2015; 12 (2): 43–48.

The hardness of the vessel wall in patients with arterial hypertension

O.D.Ostroumova^{1,2}, A.I.Kochetkov¹, I.I.Kopchenov¹, T.F.Guseva¹, O.V.Bondarec¹

¹A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, 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

The article deals with the role of the hardness of the vessel wall in the pathogenesis of arterial hypertension and its complications and cardiovascular mortality. We discussed the factors increasing the hardness of the vessel wall, such as age, blood pressure level, atherosclerosis, smoking and diabetes mellitus. We showed the indicators reflecting the status of the vascular wall and which could play a role of markers of increased risk of cardiovascular complications. We reviewed the data concerning the improvement of the parameters of the hardness of the vessel wall under the influence of antihypertensive therapy using the angiotensin II type 1 receptor blocker – candesartan. We discussed the possible mechanisms of the candesartan influence on the elastic properties of the vessels. We stressed that the effect on the hardness of the arteries on using antihypertensive drugs, even within the same class, was different, which, apparently, was associated with the difference in the pharmacokinetic properties.

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus, the hardness of the vessel wall, pulse wave velocity, angiotensin II receptor blockers, candesartan.

✉ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Kopchenov I.I. et al. The hardness of the vessel wall in patients with arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2015; 12 (2): 43–48.

З а последние годы получены убедительные данные о роли повышенной жесткости сосудистой стенки в прогрессировании артериальной гипертонии (АГ) и развитии ее основных осложнений:

1. Чем выше жесткость сосудистой стенки (по показателю скорости пульсовой волны – СПВ), тем больше смертность [1]. Авторы исследования основывались на данных обследования более 700 лиц с АГ и патологией почек, где показали, что СПВ может служить независимым маркером сердечно-сосудистого риска. Длительность наблюдения составила 140 мес. Было показано, что СПВ > 12 м/с ассоциируется с меньшей выживаемостью этих больных по сравнению с лицами, имевшими СПВ > 9,4 < 12 м/с и пациентами со СПВ < 9,4 м/с.

2. Исследование ASCOT-CAFF (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Conduit Artery Function Evaluation study) [2]: влияние антигипертензивной терапии на прогноз у пациентов с АГ при сопоставимом снижении плечевого артериального давления (АД) зависит от степени снижения центрального давления в аорте, которое модулируется эластическими характеристиками крупных артерий.

3. Увеличение сосудистой жесткости предшествует развитию АГ независимо от уровня АД [3].

4. Изменения сосудистой стенки регистрируются у лиц с АГ уже на ранних стадиях заболевания [4, 5].

5. Сила связи жесткости артерий с уровнем АД увеличивается по мере прогрессирования АГ [6, 7].

6. СПВ, характеризующая жесткость сосудистой стенки, является маркером сердечно-сосудистого риска на основании Фремингемских критериев. СПВ является более сильным предиктором фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, чем курение, уровень глюкозы, общий холестерин и другие биологические маркеры [8].

7. Аортальная жесткость обладает независимой прогностической значимостью в отношении фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у больных АГ [9, 10]. Схематично механизмы влияния повышенной жесткости сосудистой стенки на развитие сердечно-сосудистых осложнений представлены на рис. 1.

Сосудистая стенка была впервые обозначена как орган-мишень АГ, а повышенная СПВ включена в перечень критериев субклинического поражения органов-мишеней у лиц с АГ впервые в Европейских (2007 г.) [11] и Российских (2008 г.) [12] рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Этот показатель сохранил свое значение и в новом пересмотре Европейских рекомендаций, принятых в 2013 г. [13].

Разработаны разные методы и индексы, которыми оценивают состояние сосудов. К ним относят [14]:

- **Лодыжечно-плечевой индекс** (ankle-brachial pressure index – ABI) – применяется для оценки признаков атеросклероза артерий нижних конечностей.
- **Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс** (cardio-ankle vascular index – CAVI) – применяется для оценки тяжести коронарного атеросклероза, не зависит от уровня АД.

- **СПВ периферических артерий** – используется для оценки жесткости артерий (на каротидно-фemorальном или каротидно-брахиальном сегменте).
- **СПВ в аорте** (СПВ-ао) – используется для оценки жесткости стенки аорты.
- **Аугментационный индекс в аорте** (AIx-ао) – прежде всего зависит от эластических свойств стенки аорты.
- **AIx в плечевой артерии** (AIx-br) – связан с периферической (плечевой) отраженной волной.
- **Амплификация пульсового давления** (PPA) – отношение пульсового давления в плечевой артерии к центральному пульсовому давлению.
- **Индекс жесткости (ригидности) артерий** (ASI).
- **Амбулаторный индекс жесткости артерий** (AASI).
- **Потокиндукцированная вазодилатация артерий** (ЭЗВД) – применяется для оценки эндотелиальной функции сосудов.

Каждый из этих параметров имеет самостоятельное значение, но многие соотносятся между собой и степенью риска у разных категорий больных. Так, например, показатель жесткости аорты коррелирует со СПВ, определенной на каротидно-фemorальном участке ($r=0,22$; $p<0,001$) [4]. К сожалению, многие из этих методов трудоемки и требуют наличия специального оборудования.

Скорость каротидно-фemorальной пульсовой волны – это «золотой стандарт» измерения аортальной жесткости [13, 16]. В ряде исследований было количественно оценено значение СПВ в дополнение к традиционным факторам риска, включая SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) и Фремингемскую шкалу [9, 10, 17, 18]. Более того, по результатам измерения жесткости артерий значительная часть пациентов из группы среднего риска может быть реклассифицирована в группы более высокого или более низкого сердечно-сосудистого риска [9, 10, 17].

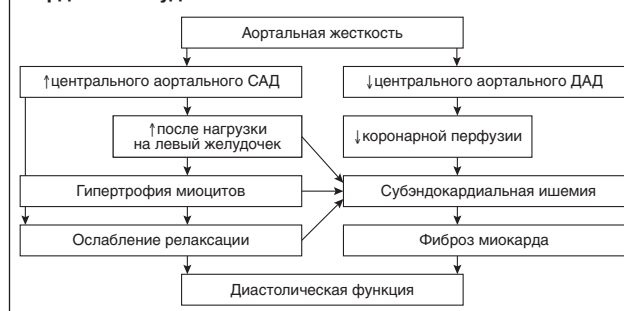
Жесткость сосудов – интегральный показатель, определяемый не только структурными элементами сосудистой стенки и давлением крови, но и регуляторными механизмами, среди которых эндотелиальная дисфункция и активность симпатической нервной системы играют ключевую роль [14].

Рассмотрим факторы, которые влияют на жесткость артериальной стенки. Практически все исследования показывают, что такой маркер артериальной жесткости, как СПВ, достоверно увеличивается с возрастом [19–25]. У женщин до 60 лет СПВ достоверно ниже, чем у мужчин, однако к 60 годам показатели выравниваются [19, 22]. Зависимость параметров отраженной волны от возраста оценивается противоречиво. В ряде работ была показана положительная ассоциация AIx с возрастом [26], но в исследовании C.McEniry и соавт. [25] и Фремингемском исследовании [27] получены свидетельства нелинейной связи AIx с возрастом и отсутствия существенного прироста индекса с возрастом у пожилых. Установлено, что феномен жесткости крупных артерий и отражения пульсовой волны – самые важные патофизиологические детерминанты изолированной систолической АГ и возрастания пульсового давления при старении [28].

Повышение жесткости сосудистой стенки при сахарном диабете (СД) становится следствием комбинации генетических, метаболических и гормональных изменений, причем увеличение жесткости сосудистой стенки у диабетиков развивается раньше, чем проявления ангиопатий [29–34]. Гликозилирование и его конечные продукты уменьшают эластичность соединительной ткани в стенках сосудов [29, 30], сосудистая жесткость повышается при СД типа 1 и 2 [31–33] и нарушении толерантности к глюкозе [34]. Вместе с тем в отношении молодых пациентов с СД типа 1 получены противоречивые данные [31].

Курение негативно влияет на показатели эластичности сосудов [35]. Так, СПВ увеличивается непосредственно после выкуривания сигареты и остается повышенной еще в течение 1–2 ч. СПВ и индекс жесткости стойко повышены у хронических курильщиков [36, 37], при-

Рис. 1. Взаимосвязь аортальной жесткости с развитием сердечно-сосудистых осложнений.



чем влияние курения на эти показатели является дозозависимым.

Рядом исследований представлены данные о связи артериальной жесткости с гиперхолестеринемией [38, 39], в том числе при семейной гиперхолестеринемии. Проведенные ранее исследования показали, что снижение эластичности сосудов свидетельствует о прогрессировании атеросклероза и ассоциируется с общей распространенностью атеросклеротического процесса [40–42]. В исследованиях с использованием ангиографии показано, что жесткость сосудистой стенки увеличивается пропорционально числу пораженных атеросклерозом коронарных артерий [43, 44]. N.Van Popele и соавт. (2001 г.) [40] в популяционной выборке лиц пожилого и старческого возраста (60–100 лет) показали корреляцию СПВ по аорте с толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий и количеством атеросклеротических бляшек, в том числе среди лиц без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний.

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 гипергомоцистеинемией [41], повышенным уровнем С-реактивного протеина (hsCRP) [45, 46].

АД является одним из главных факторов, влияющих на жесткость сосудистой стенки [13]. Систолическое и пульсовое давление напрямую зависят от снижения эластичности стенок крупных артерий [47]. В целом ряде исследований показана связь повышения жесткости артериальной стенки с АГ [48, 49] преимущественно за счет увеличения систолического АД (САД) и пульсового АД [40]. P.Lantelme и соавт. представлены свидетельства ассоциации АД с жесткостью артериальной стенки даже у лиц с «гипертонией белого халата» [50].

В клинических исследованиях представлены доказательства о снижении артериальной жесткости под влиянием эффективной антигипертензивной терапии, выявлен эффект отдельных препаратов, в том числе блокаторов рецепторов ангиотензина (АТ) II – БРА [36, 52–54]. 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 [36, 52–54]. Другими словами, в БРА следует предполагать наличие дополнительных свойств помимо антигипертензивных, обусловленных их механизмом действия – блокадой рецепторов АТ II 1-го типа (АТ₁-рецепторы) и опосредованной активацией рецепторов 2-го типа (АТ₂-рецепторы).

Большинство эффектов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) реализуется через АТ₁-рецепторы, представленные в гладкомышечных клетках сосудов, сердце, легких, головном мозге, печени, почках, надпочечниках и гонадах [55, 56]. АТ₁-рецепторы связываются с целым рядом внутриклеточных сигнальных молекул,

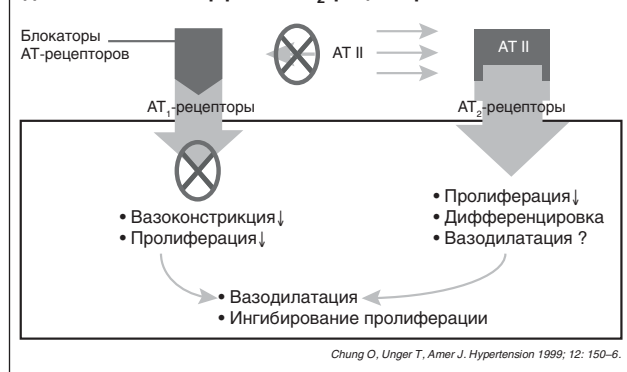
включая фосфолипазы A₂, C и D, аденилатциклазу, потенциалзависимые кальциевые каналы и большое количество киназ, принимающих участие в фосфорилировании. В зависимости от типа клетки и органа подобная стимуляция приводит к вазоконстрикции, увеличению секреции альдостерона, повышению тонуса симпатической нервной системы, гипертрофии кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, активации фиброза и апоптоза, патологической цереброваскулярной реконструкции, стимуляции воспаления, активизации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, а также развитию тревожного синдрома. Одни из самых важных последствий активации AT₁-рецепторов – продукция и высвобождение реактивных форм кислорода [55, 56].

AT₂-рецепторы представлены также практически во всех органах, но в основном в ткани головного мозга и надпочечниках [55, 56]. В процессе эмбриогенеза AT₂-рецепторы экспрессируются в развивающихся артериях. Их стимуляция вызывает вазодилатацию и ингибирование пролиферации гладкомышечных клеток, что способствует сдерживанию роста последних и выполняет функцию своеобразного регулирования толщины стенки сосуда. Эффекты, вызванные стимуляцией AT₂-рецепторов, главным образом обусловлены активацией синтеза оксида азота и повышением продукции хемоаттрактанта моноцитов – ХМ1, ингибирующего ERK- и Bcl-2-дефосфорилирование. Однако в последние годы получены данные о том, что стимуляция AT₂-рецепторов в определенных ситуациях может сопровождаться активацией факторов роста, фиброза и атерогенеза [55, 56]. Схематично изложенные механизмы представлены на рис. 2.

Однако в таком случае следует предполагать наличие примерно сопоставимого эффекта разных представителей класса БРА на жесткость сосудистой стенки, что не нашло подтверждения, в частности, в исследовании японских авторов [52]. В данной работе авторы изучали влияние 3 представителей класса БРА – кандесартана, телмисартана и лозартана на уровень АД и жесткость сосудистой стенки у пациентов с АГ и СД типа 2. СД типа 2 представляет собой заболевание, при котором сконцентрированы практически все известные факторы риска атеросклероза (гипергликемия, гипертония, гиперлипидемия, висцеральное ожирение и др.) [57]. Эндотелий сосудов является первым слоем клеток, своего рода барьером, который сталкивается с неблагоприятным воздействием метаболических и гемодинамических факторов. Что происходит с сосудом под действием факторов риска при СД? Установлено, что в условиях гипергликемии снижается продукция эндотелиальными клетками оксида азота – сосудорасширяющего и антиатерогенного фактора, происходит активация РААС и повышение продукции AT II и эндотелина, активация молекул адгезии и миграции лейкоцитов, свертывающей системы крови, ростовых факторов, продукции коллагена и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [58, 59]. Таким образом, развивается целый комплекс нарушений, ведущих к структурным изменениям сосудистой стенки, повышению ее жесткости, которые представляют собой не что иное, как ранние проявления атеросклероза. Эти данные позволяют рассматривать жесткость артерий в качестве одного из ранних предикторов сосудистой патологии при СД, ассоциированного с риском смертности этих пациентов [60]. В то же время сочетание АГ и СД увеличивает риск развития всех осложнений в несколько раз [13]. Именно поэтому по многим причинам приоритетными препаратами для лечения лиц с АГ и СД являются блокаторы РААС, прежде всего БРА (в силу их отличной переносимости) [13]. Следовательно, выбор препарата внутри класса имеет очень важное клиническое значение.

В исследование G.Uehara, H.Takeda [52] были включены 95 лиц с АГ и СД типа 2, которые были рандомизированы на 3 группы. Пациенты 1-й группы (31 человек, из них

Рис. 2. Влияние блокирования AT₁-рецепторов на сосудистый тонус и пролиферацию клеток с учетом дополнительных эффектов AT₂-рецепторов.



Chung O, Unger T, Amer J. Hypertension 1999; 12: 150-6.

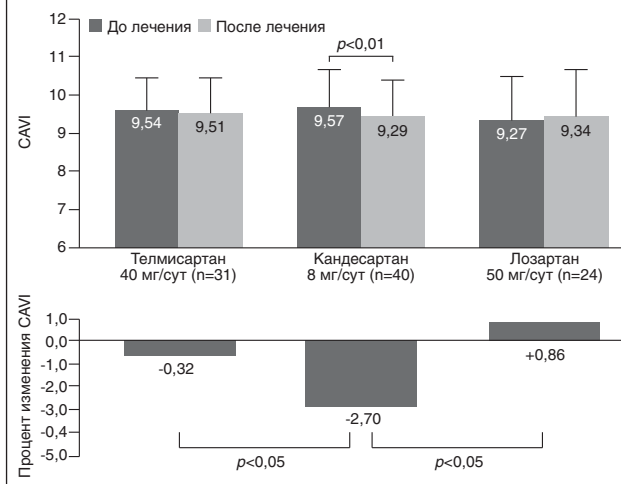
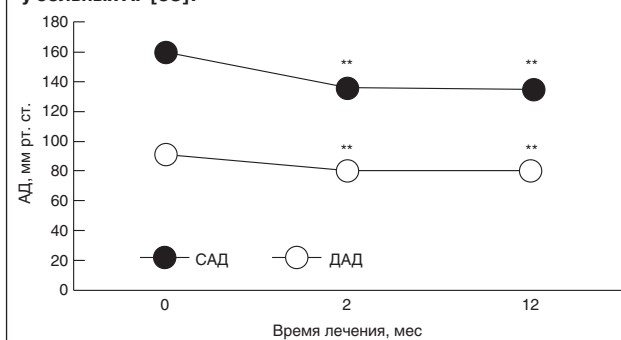
20 женщин, средний возраст 61,9±10,0 года) получали телмисартан в дозе 40 мг/сут, больным 2-й группы (40 человек, из них 21 женщина, средний возраст 59,7±8,2 года) был назначен кандесартан в дозе 8 мг/сут, пациенты 3-й группы (24 человека, из них 11 женщин, средний возраст 59,4±8,1 года) принимали лозартан в дозе 50 мг/сут. Исходный уровень АД (САД/диастолическое АД – ДАД) составил 142,6/85,6 мм рт. ст. в группе телмисартана; 148,2/88,2 мм рт. ст. – кандесартана и 151,9/89,7 мм рт. ст. – лозартана. Средний индекс массы тела в 3 группах колебался от 23,1 до 25,0 кг/м². Все исходные характеристики пациентов достоверно не различались в 3 группах. Жесткость артерий оценивали по САVI. Длительность наблюдения составила 12 мес [52].

Уровень АД, как САД, так и ДАД, достоверно ($p < 0,01$) снизился во всех 3 группах: с 142,6±10,7/85,6±9,0 до 134,8±13,6/80,5±13,16 мм рт. ст. – в группе телмисартана; с 148,2±14,4/88,2±8,6 до 132,7±14,0/80,0±9,9 мм рт. ст. – кандесартана и с 151,9±12,0/89,7±8,7 до 137,4±13,7/81,8±9,9 мм рт. ст. – лозартана [52]. Достоверных различий между группами не обнаружено.

Однако САVI в конце периода наблюдения достоверно уменьшился только в группе кандесартана – на -2,7% (рис. 3), тогда как в группах телмисартана и лозартана достоверных изменений САVI не обнаружено [52].

Процент изменения жесткости артерий (процент изменения САVI) достоверно различался в пользу кандесартана по сравнению с двумя другими БРА (см. рис. 3). Следовательно, согласно полученным данным, только кандесартан в отличие от телмисартана и лозартана через год терапии уменьшал жесткость артериальной стенки при равном гипотензивном эффекте. Проведенный корреляционный анализ обнаружил, что в группе кандесартана процент изменения САVI не коррелировал с изменениями САД и ДАД, т.е. у кандесартана имеются какие-то дополнительные свойства, приводящие к уменьшению ригидности сосудистой стенки [52]. По мнению авторов, ангиопротективный эффект кандесартана является результатом его очень высокой аффинности и прочной связи с AT₁-рецепторами [52]. Действительно, по данным специальных исследований, показатели диссоциации блокаторов AT₁-рецепторов CHO-клетки (Chinese hamster ovary cells) с человеческими AT₁-рецепторами на порядок отличаются от таковых у лозартана (рис. 4) [61].

Способность кандесартана уменьшать жесткость артериальной стенки обнаружена и в работе H.Sasamura и соавт. [53]. В данном исследовании участвовали 27 пациентов с эссенциальной АГ, не получавших ранее антигипертензивных препаратов, из них 11 мужчин, средний возраст 61±2 года, исходное АД (САД/ДАД) – 160±4/91±3 мм рт. ст., среднее пульсовое АД на момент включения – 69±3 мм рт. ст. Исключали лиц со вторичными формами АГ, СД, сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, печени, почек, ревматическими болезнями. Всем больным

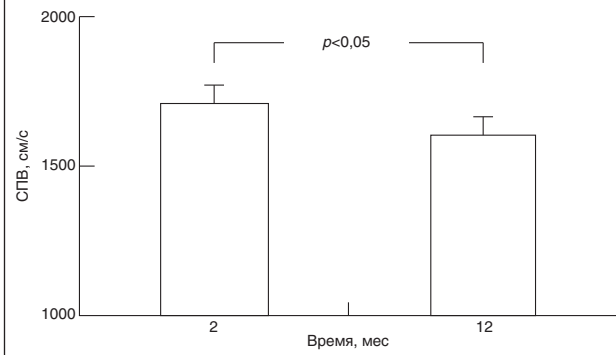
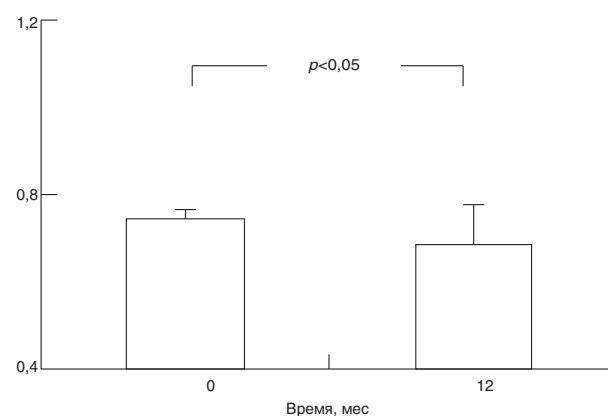
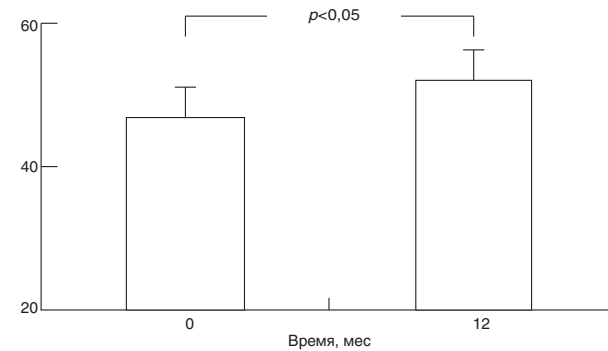
Рис. 3. Изменение САВИ через 12 мес лечения у лиц с АГ и СД [52].**Рис. 4. Снижение АД на фоне лечения кандесартаном у больных АГ [53].**

был назначен кандесартан в стартовой дозе 4 мг, в дальнейшем дозу титровали до 8 или 12 мг для достижения целевого АД <140/90 мм рт. ст. В случае если на монотерапии кандесартаном не удавалось добиться целевого АД, к лечению добавляли тиазидный диуретик. Жесткость артерий оценивали по СПВ и АВІ. Период наблюдения составил 1 год [53].

На фоне терапии кандесартаном уровень САД и ДАД достоверно снизился уже ко 2-му месяцу лечения и оставался на достигнутом уровне до конца периода наблюдения (12 мес), т.е. не наблюдалось феномена «ускользания» гипотензивного эффекта (см. рис. 4) [53]. СПВ достоверно ($p=0,013$) снизилась со 2-го (достижение целевого АД) к 12-му месяцу с поправкой на уровень АД и частоту пульса (рис. 5), достоверных изменений АВІ не отмечено. Это позволяет сделать вывод о том, что кандесартан улучшает эластичность артерий.

Для понимания механизмов влияния кандесартана на жесткость артериальной стенки в этой же работе [53] авторы изучали влияние кандесартана на показатели метаболизма экстрацеллюлярного матрикса (в сыворотке крови) – С-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа, N-терминальный пропептид коллагена 3-го типа, стромелизин-1, ТМН-1 (белок человека – эндогенный или тканевой ингибитор металлопротеиназ-1), уровень гиалуроновой кислоты.

В сосудистой стенке обнаружено много типов коллагена (1, 3–6, 8, 12, 14-й типы), однако более 90% – это коллаген 1-го (60%) и коллаген 3-го типа (30%) [62, 63]. У человека коллаген 1 и 3-го типов обнаружены в интима, медиа и адвентиции сосудов, оба играют важную роль в формировании жесткости сосудистой стенки [53]. Оба коллагена (1 и 3-го типа) синтезируются из проколлагенов соответственно 1 и 3-го типов, которые содержат терминальные пропептиды [63]. После секреции в экстрацеллюляр-

Рис. 5. Снижение СПВ на фоне терапии кандесартаном больных АГ [53].**Рис. 6. Кандесартан влияет на процессы синтеза и разрушения коллагена у больных АГ [53].****РІІР, У/мл****Стромелизин-1, нг/мл**

ное пространство эти пропептиды отщепляются специфической эндопептидазой. Соответственно, в процессе синтеза коллагена 1-го типа отщепляется С-терминальный пропептид, состоящий из 10 аминокислот (РІР), а в процессе синтеза коллагена 3-го типа – N-терминальный пропептид (РІІР), состоящий из 3 аминокислот, которые попадают в кровь. Именно поэтому концентрация РІР и РІІР в сыворотке отражает активность процессов синтеза коллагена 1 и 3-го типов соответственно [53, 63]. Ранее были получены данные, что у пациентов с АГ повышена концентрация РІР и РІІР в сыворотке крови [64].

Стромелизин-1 относится к семейству металлопротеиназ (ММР) – это группа протеолитических ферментов, способных разрушать практически все макромолекулы, находящиеся в межклеточном матриксе [53, 65]. В это семейство включены стромелизин-1, стромелизин-2 и стромелизин-3, металлоэластаза и матрилизин. Стромелизин-1 синтезируется фибробластами и клетками эпителия. Он гидролизует многочисленные белки межклеточного матрикса, включая коллагены, протеоглики

и др. Стромелизин-1 также расщепляет фактор некроза опухоли и интерлейкин-1 β [53, 65].

Авторы выявили, что на фоне терапии кандесартаном происходит достоверное ($p<0,05$) уменьшение РППР (рис. 6), уровень РПР несколько снизился, но недостоверно, а также обнаружена тенденция к повышению уровня гиалуроновой кислоты.

Следовательно, можно говорить о том, что кандесартан уменьшает синтез коллагена 3-го типа. Также отмечено достоверное ($p<0,05$) увеличение концентрации стромелизина-1 в сыворотке крови (см. рис. 6), что может свидетельствовать о повышении активности деградации коллагена. При проведении корреляционного анализа авторы выявили наличие достоверной ($p=0,02$) обратной корреляционной взаимосвязи между снижением СПВ и увеличением активности стромелизина-1. Таким образом, кандесартан уменьшает жесткость артериальной стенки за счет влияния на процессы синтеза и деградации коллагена [53]. Эти дополнительные эффекты кандесартана наиболее вероятно являются следствием его прямого действия – блокады AT $_1$ -рецепторов. Ранее было установлено, что AT II повышает синтез коллагена 1 и 3-го типов, а также модулирует синтез, секрецию и активность MMPs [62, 65–67].

Имеются также данные о достоверном уменьшении СПВ, AIx и центрального САД на фоне лечения кандесартаном, в том числе в комбинации с эналаприлом, у пациентов с хронической болезнью почек, при этом снижение СПВ не зависило от гипотензивного эффекта [54].

Таким образом, повышенная жесткость сосудистой стенки играет важную роль в развитии, прогрессировании АГ, развитии ее основных осложнений и сердечно-сосудистой смертности. Среди факторов, повышающих жесткость сосудистой стенки, главными являются возраст, уровень АД, гиперхолестеринемия, курение, разные нарушения углеводного обмена, особенно СД. Существуют разные показатели, оценивающие состояние сосудистой стенки, среди них СПВ, которые становятся маркерами повышенного риска развития осложнений и критериями оценки эффективности лечения различными препаратами, в том числе антигипертензивными. Имеются данные об улучшении параметров, характеризующих жесткость сосудистой стенки, под влиянием антигипертензивных препаратов, особенно влияющих на РААС. Однако эффект разных антигипертензивных медикаментов, даже относящихся к одному классу, на жесткость артерий отличается, что, по-видимому, обусловлено различием в фармакокинетических свойствах. Так, кандесартан в отличие от некоторых других представителей класса БРА снижает ригидность сосудистой стенки, что может быть обусловлено его высокой аффинностью к AT $_1$ -рецепторам. Правильный выбор антигипертензивного препарата с учетом его дополнительных свойств может способствовать более выраженному снижению сердечно-сосудистого риска у конкретных пациентов в реальной практике.

Литература/References

- Blacher J, Guerin A, Pannier B et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434–9.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113 (9): 1213–25.
- Агафонов А.В., Туев А.В., Некрутенко Л.А., Бочкова Ю.В. Артериальное ремоделирование у больных артериальной гипертензией пожилого и старшего возраста. *Рос. кардиол. журн.* 2005; 3: 25–8. / Agafonov A.V., Tuv A.V., Nekrutenko L.A., Bochkova Yu.V. Arterial'noe remodelirovanie u bol'nykh arterial'noi gipertenziei pozhilogo i starshego vozrasta. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2005; 3: 25–8. [in Russian]
- 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 nalichii faktorov riska razvitiia serdечно-sosudistykh zabolevani. *Terapevt. arkh.* 2009; 81 (3): 54–7. [in Russian]
- 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 serdечно-sosudistykh oslozhnenii pri IBS. *Terapevt. arkh.* 2010; 82 (1): 68–73. [in Russian]
- 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.
- 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. fiziolog. zhurn. im. I.M.Sechenova.* 2009; 95(5): 516–31. [in Russian]
- Blacher J, Asmar R, Djane S. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 33: 1111–7.
- 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: 1236–41.
- 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.
- 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 Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). *Кардиоваск. терапия и профилактика (Прил. 2).* 2008; 7 (6). / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii (tretii peresmotr). *Kardiolog. terapiia i profilaktika (Pril. 2).* 2008; 7 (6). [in Russian]
- 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.
- Глезер М.Г. Пульсовое АД: почему это важно? М.: Медиком, 2013. / Glezer M.G. Pul'sovoe AD: pochemu eto vazhno? M.: Medikom, 2013. [in Russian]
- Matsui Y, O'Rourke MF, Ishikawa J et al. Association of changes in ambulatory arterial stiffness index and pulse wave velocity during antihypertensive treatment: the J-CORE study. *Am J Hypertens* 2012; 25 (8): 862–8.
- 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.
- 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.
- Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW et al. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. *J Hypertens* 2012; 30: 1928–36.
- 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.
- Ohmori K, Emura S, Takashima T. Risk factors of atherosclerosis and aortic pulse wave velocity. *Angiology* 2000; 51 (1): 53–60.
- Fernandez MJ, Menendez A et al. Factors associated with arterial distensibility in hypertension. *Aten Primaria* 2000; 25 (9): 613–7.
- Li AE, Kamel I, Rando F et al. Using MRI to assess aortic wall thickness in the multi-ethnic study of atherosclerosis: distribution by race, sex, and age. *Am J Roentgenol* 2004; 182 (3): 593–7.
- Takazawa K, Tanaka N, Fujita M et al. Assessment of vasoactive agents and vascular aging by the second derivative of photoplethysmogram waveform. *Hypertension* 1998; 32: 365–70.
- Safar ME, London GM. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: Recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2000; 18: 1527–35.
- McEniery CM, Yasmin, Hall IR et al. Normal vascular aging: differential effect on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1753–60.
- Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 4th edition. London: Arnold, 1998.
- Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004; 43: 1239–45.
- Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107: 2864–9.

29. Airaksinen KE, Salmela PI, Linnaluoto MK et al. Diminished arterial elasticity in diabetes: association with fluorescent advanced glycosylation end products in collagen. *Cardiovasc Res* 1993; 27(6): 942–5.
30. Chappey O, Dosquet C, Wautier MP, Wautier JL. Advanced glycation end products, oxidant stress and vascular lesions. *Eur J Clin Invest* 1997; 27 (2): 97–108.
31. Lehmann ED. Arterial wall compliance in diabetes. *Diab Med* 1992; 9 (2): 114–9.
32. 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.
33. 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.
34. McEavey OD, McCallum RW, Petrie JR et al. Higher carotidradial pulse wave velocity in healthy offspring of patients with Type 2 diabetes. *Diab Med* 2004; 21 (3): 262–6.
35. Kool MJ, Hoeks AP, Struijker-Boudier H et al. Short- and longterm effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1881–6.
36. 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.
37. 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.
38. Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D et al. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arteriocler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2070–5.
39. 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.
40. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots M et al. Association Between Arterial Stiffness and Atherosclerosis. *Stroke* 2001; 32: 454–60.
41. Bortolotto LA, Safar ME, Billaud E et al. Plasma homocysteine, aortic stiffness, and renal function in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34: 837–42.
42. Blacher J, Guerin AP, Pannier B et al. Aortic Pulse Wave Velocity as a Marker of Cardiovascular Risk in Hypertensive Patients. *Hypertension* 1999; 33: 1111–7.
43. Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T, Yagi S. Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1989; 80: 78–86.
44. Drechsler D. Assessment of Carotid Arteries and Pulse Wave Velocity in Patients with Three-Vessel coronary Artery Disease. *Polish Heart J* 2002; 57 (9): 254–9.
45. 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.
46. Yasmin, McEniery CM, Wallace S. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arteriocler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 969–74.
47. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al, on behalf of the European Network of Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical application. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588–605.
48. O'Rourke MF. Arterial function in health and disease. Edinburgh: Churchill, 1982.
49. Simon AC, Levenson J, Safar ME, Avolio AP. Evidence of early degenerative changes in large arteries in human essential hypertension. *Hypertension* 1985; 7: 675–80.
50. Lantelme P, Milon H, Gharib C et al. White coat effect and reactivity to stress: cardiovascular and autonomic nervous system responses. *Hypertension* 1998; 31: 1021–9.
51. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM et al. Determinants of progression of arterial stiffness in normotensive subjects and treated hypertensive subject over a 6-year period. *Circulation* 2002; 105: 1202–7.
52. Uehara G, Takeda H. Relative effects of telmisartan, candesartan and losartan on alleviating arterial stiffness. *J Intern Med Res* 2008; 36: 1094–102.
53. Sasamura H, Kitamura Y, Nakamura M, Ryuzaki M. Effects of angiotensin receptor blocker candesartan on arterial stiffness and markers of extracellular matrix metabolism in patients with essential hypertension. *Clin Experim Hypertens* 2006; 28: 511–20.
54. Frimodt-Møller M et al. Beneficial effects on arterial stiffness and pulse-wave reflection of combined enalapril and candesartan in chronic kidney disease – a randomized trial. *PLoS One*. 2012; 7 (7): e41757.
55. Бойцов С.А. Особенные органопротективные свойства блокаторов рецепторов ангиотензина II. Сердце. 2008; 6 (4): 52–5. / Boitsov S.A. Osobennyye organoprotektivnyye svoystva blokatorov retseptorov angiotenzina II. Serdtse. 2008; 6 (4): 52–5. [in Russian]
56. Levy BI. Can angiotensin II type 2 receptors have deleterious effects in cardiovascular disease? Implications for therapeutic blockade of the renninangiotensin system. *Circulation* 2004; 109 (1): 8–13.
57. Ryden L, Standl E, Bartnik M et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28: 88–136.
58. Stehouwer CD, Ferreira I. Diabetes, lipids and other risk factors. In: Safar ME, O'Rourke MF (eds) Arterial stiffness in hypertension. London: Elsevier, 2006; p. 427–56.
59. Luscher TF. Endothelial dysfunction: the role and impact of the renin-angiotensin system. *Heart* 2000; 84 (Suppl. I): 20–2.
60. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function. *Circulation* 2002; 106: 2085–90.
61. Vanderheyden PML, Fierens FL, De Backer JP et al. Distinction between surmountable and insurmountable selective AT1-receptor antagonists by use of CHO-K1 cells expressing human angiotensin II AT1-receptors. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 1057–65.
62. Sasamura H, Shimizu-Hirota R, Saruta T. Extracellular matrix remodeling in hypertension. *Curr Hypertens Rev* 2005; 1: 51–60.
63. Jacob MP. Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions. *Biomed Pharmacother* 2003; 57: 195–202.
64. Diez J, Laviades C, Mayor G et al. Increased serum concentrations of procollagen peptides in essential hypertension. Relation to cardiac alterations. *Circulation* 1995; 91: 1450–6.
65. Baramova E, Foidart JM. Matrix metalloproteinase family. *Cell Biol Int* 1995; 19: 239–42.
66. Tharaux PL, Chatziantoniou C, Fakhouri F, Dussaulte JC. Angiotensin II activates collagen I gene through a mechanism involving the MAP/ER kinase pathway. *Hypertension* 2000; 36: 330–6.
67. Ghiggeri GM, Oleggini R, Musante L et al. A DNA element in the alpha1 type III collagen promoter mediates a stimulatory response by angiotensin II. *Kidney Int* 2000; 58: 537–48.

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: ostromova.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

Копченев Иван Иванович – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: iik976@mail.ru

Гусева Татьяна Федоровна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Бондарец Ольга Валентиновна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова