

Концепция сосудистого возраста: роль в оценке риска и выборе терапии

С.Р. Гиляревский^{✉1}, ORCID: 0000-0002-8505-1848, e-mail: sgilarevsky@rambler.ru

М.В. Голшмид¹, ORCID: 0000-0002-9865-4998, e-mail: golshmid@yandex.ru

Н.Г. Бенделиани², ORCID: 0000-0003-3102-1958, e-mail: n.bendo@mail.ru

И.М. Кузьмина³, ORCID: 0000-0001-9458-7305, e-mail: kuzmina.skliif@gmail.com

Г.Ю. Захарова¹, ORCID: 0000-0002-2548-8511, e-mail: gyzakharova@mail.ru

И.И. Синицина¹, ORCID: 0000-0002-9177-6642, e-mail: sinitsina-irina@mail.ru

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Институт коронарной и сосудистой хирургии Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8, корп. 4

³ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 21

Резюме

В статье обсуждается концепция сосудистого возраста, а также современные подходы к оценке сосудистого возраста. Приводятся данные о современных методах измерения жесткости артерий (аппланационная тонометрия или доплеровское исследование) как наиболее часто используемого показателя, отражающего сосудистый возраст. Обсуждается роль антигипертензивной терапии и статинов в профилактике увеличения сосудистого возраста, а также соотношение между ролью достижения более низких уровней артериального давления и выбором определенных антигипертензивных средств для уменьшения жесткости артерий и обеспечения оптимального сосудистого возраста. Приводятся данные о том, что повышенная жесткость артерий может быть маркером риска развития тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, в частности результаты метаанализа, которые свидетельствовали о том, что после учета известных факторов риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний более высокая жесткость сонных артерий сопровождалась увеличением риска развития инсульта. Указывается, что, помимо биологического возраста, сосудистый возраст может увеличиваться за счет кумулятивного эффекта таких факторов риска, как повышенный уровень артериального давления, нарушенный гомеостаз глюкозы, ожирение и гиперхолестеринемия. Обсуждаются современные подходы к сохранению и поддержанию сосудистого возраста. Рассматривается ключевая роль достижения более низких уровней артериального давления. Отмечается усиление роли комбинированных препаратов для профилактики осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, а также рассматриваются подходы к выбору оптимальных компонентов таких комбинированных препаратов. Обсуждается связь между повышенной жесткостью артерий и развитием когнитивных расстройств. Приводятся данные о роли статинов, а также об эффективности сочетанного применения статинов и комбинированной антигипертензивной терапии для снижения скорости пульсовой волны.

Ключевые слова: сосудистый возраст, антигипертензивная терапия, скорость пульсовой волны, комбинированная антигипертензивная терапия, розувастатин

Для цитирования: Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Бенделиани Н.Г., Кузьмина И.М., Захарова Г.Ю., Синицина И.И. Концепция сосудистого возраста: роль в оценке риска и выборе терапии. *Медицинский совет*. 2019;(21):51-57. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-51-57.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vascular age concept: role in assessing risk and choosing therapy

Sergey R. Gilyarevsky^{✉1}, ORCID: 0000-0002-8505-1848, e-mail: sgilarevsky@rambler.ru

Maria V. Golshmid¹, ORCID: 0000-0002-9865-4998, e-mail: golshmid@yandex.ru

Nana G. Bendeliani², ORCID: 0000-0003-3102-1958, e-mail: n.bendo@mail.ru

Irina M. Kuzmina³, ORCID: 0000-0001-9458-7305, e-mail: kuzmina.skliif@gmail.com

Galina Y. Zaharova¹, ORCID: 0000-0002-2548-8511, e-mail: gyzakharova@mail.ru

Irina I. Sinitsina¹, ORCID: 0000-0002-9177-6642, e-mail: sinitsina-irina@mail.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Institute for Coronary and Vascular Surgery of A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery; 8, Bldg. 4, Leninskiy Prospect, Moscow, 119049, Russia

³ N.V. Sklifosovskiy Research Institute for Emergency Medicine; 3, Bldg. 21, B. Sukharevskaya Pl., Moscow, 129090, Russia

Abstract

The article discusses the vascular age concept and modern approaches to assessing vascular age. It describes modern methods for measuring arterial stiffness (applanation tonometry or ultrasonic Doppler examination) as the most frequently used index of vascular age. The authors discuss the role of antihypertensive therapy and statins in preventing early vascular aging, and the relationship between the role of achieving lower blood pressure levels and the choice of certain antihypertensive agents to reduce arterial stiffness and ensure optimal vascular age. Increased arterial stiffness has been reported to be a marker of risk for developing severe complications of cardiovascular diseases, in particular, a meta-analysis showed that after taking into account the known risk factors for developing cardiovascular complications, higher carotid stiffness was associated with an increased risk of stroke. It is stated that in addition to biological age, vascular age may increase due to the cumulative effect of such risk factors as high blood pressure, impaired glucose homeostasis, obesity and hypercholesterolemia. Modern approaches to the preservation and maintenance of vascular age are discussed. The key role of achieving lower blood pressure levels is considered. It is emphasized that the role of combination drugs in preventing complications of cardiovascular diseases is strengthened, and approaches to choosing the optimal components of such combination drugs are also considered. The relationship between increased arterial stiffness and the development of cognitive disorders is discussed. The article describes the role of statins and effectiveness of the concomitant use of statins and combination antihypertensive therapy in reducing the pulse wave velocity.

Keywords: vascular age, antihypertensive therapy, pulse wave velocity, combined antihypertensive therapy, rosuvastatin

For citation: Gilyarevskiy S.R., Golshmid M.V., Bendeliani N.G., Kuz'mina I.M., Zakharova G.Yu., Sinitsina I.I. Vascular age concept: role in assessing risk and choosing therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):51-57. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-51-57.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Человек стар настолько, насколько стары его сосуды.

Старый афоризм

ВВЕДЕНИЕ

Биологический возраст человека не всегда соответствует хронологическому возрасту. Предложение оценивать сосудистый возраст было обусловлено потребностью более точной оценки структурных и функциональных изменений в организме и прогнозирования неблагоприятных исходов [1, 2]. В сосудах увеличение биологического возраста может проявляться в ухудшении функции эндотелия, снижении эластичности сосудов и увеличении их жесткости [3]. Помимо биологического возраста, сосудистый возраст может увеличиваться за счет кумулятивного эффекта таких факторов риска, как повышенный уровень артериального давления (АД), нарушенный гомеостаз глюкозы, ожирение и гиперхолестеринемия [4–7]. Многие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и сосудисто-мозговые заболевания обусловлены патологическими изменениями функции сосудов, а развитие таких заболеваний, в свою очередь, способствует прогрессированию нарушений функции артерий [8].

Микроциркуляция имеется практически в любой ткани организма, а характеристики микроциркуляторного русла влияют на состояние большинства органов и систем. Очевидно, что возрастные изменения функции и структуры не только крупных артерий, но и микрососудов влияют на патофизиологические звенья многих распространенных заболеваний, развивающихся у лиц пожилого возраста, включая когнитивные расстройства сосудистой природы, болезнь Альцгеймера и саркопению, а также болезни почек и глаз [9].

Увеличение хронологического возраста и действия сосудистых факторов риска приводит к биохимическим, молекулярным и эпигенетическим патологическим изме-

нениям, которые обуславливают снижение соотношения между эластичными и каркасными компонентами сосудистой стенки [10]. Как следствие таких изменений, стенка сосуда становится более жесткой и утрачивает способность приспосабливаться к пульсативности АД. Повышенная жесткость артерий приводит к чрезмерному повышению АД и повышению пульсативности АД в микрососудистом русле таких органов, как головной мозг, почки и сердца, обуславливая повреждение мелких сосудов и нарушение функции соответствующих органов и систем.

Несмотря на отсутствие точного соответствия между жесткостью артерий и хронологическим возрастом, жесткость, несомненно, представляет собой фенотипическое отражение различных биологических процессов, развивающихся в сосудах с возрастом, а ее измерение позволяет изучать функцию сосудов и ее влияние на другие органы и ткани. Кроме того, имеются данные о связи между сосудистым возрастом, который был оценен по степени жесткости сосудов, и снижением физического функционирования человека, причем по данным анализа, выполненного с учетом хронологического возраста [11].

Имеется несколько фармакологических препаратов, как назначаемых в качестве стандартной терапии, так и новых средств, которые могут сохранять или поддерживать сосудистый возраст. К таким препаратам относят антигипертензивные средства; статины; ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR – mammalian target of rapamycin); активаторы 5'аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы; активаторы сиртуина; противовоспалительные цитокины; активаторы рецепторов; активаторы рецепторов подтипа альфа; активаторы пролиферации пероксисом и антифибротические препараты [12]. В этой статье будут обсуждаться возможности применения наиболее изученных препаратов, т.е. антигипертензивных средств и статинов.

ПОДХОДЫ К ИЗМЕРЕНИЮ ЖЕСТКОСТИ АРТЕРИЙ КАК ВАЖНОМУ ПОКАЗАТЕЛЮ СОСУДИСТОГО ВОЗРАСТА И МЕХАНИЗМЫ ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ ПОВЫШЕННОЙ ЖЕСТКОСТИ АРТЕРИЙ

Имеется несколько методов оценки жесткости артерий, включая измерение локальной растяжимости (например, оценка податливости сонной артерии с помощью ультразвукового исследования или тонометрии), расчет индекса приращения в сонной артерии или аорте, определение степени растяжимости аорты с помощью магнитно-резонансной томографии и измерения скорости пульсовой волны (СПВ), оцениваемой между сегментами артериального русла [13–15]. Следует отметить, что индекс приращения в целом не считается точным маркером жесткости артерий, так как он сильно зависит от частоты сердечных сокращений, роста человека и сократительной способности миокарда, а также закономерно снижается у лиц пожилого возраста [13, 14]. В настоящее время скорость пульсовой волны, измеренная между сонной и бедренной артерией (СБАСПВ), считается золотым стандартом оценки жесткости сосудов. Измерение СБАСПВ позволяет измерить жесткость аорты [16]. Для оценки СБАСПВ применяют апplanationную тонометрию или доплеровское исследование. В отличие от определенных рекомендуемых целевых уровней АД, отсутствуют формальные рекомендуемые или целевые показатели СБАСПВ, а измерение СБАСПВ не включено в перечень обязательных методов исследования. Тем не менее в качестве точек разделения для СБАСПВ, которые свидетельствуют о повышенном риске развития осложнений ССЗ, предлагается использовать 12 или 10 м/с [16, 17]. Имеется динамическая и двусторонняя связь между жесткостью артерий и уровнем АД и/или наличием АГ. Несмотря на то что повышенная жесткость артерий в течение многих лет считалась осложнением АГ, появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что повышенная жесткость артерий может предшествовать повышению систолического АД, что повышение систолического АД в свою очередь приводит к дальнейшему увеличению жесткости артерий [18–20].

С возрастом отмечается увеличение жесткости аорты и сонных артерий при отсутствии увеличения жесткости крупных периферических артерий мышечного типа, что приводит к снижению периферического импеданса в сторону антеградного компонента пульсовой волны и повышению передачи пульсационной энергии к сосудам микроциркуляторного русла [21]. Такое повышение кровотока и пульсативности АД может приводить к повреждению органов, в которых кровоток характеризуется высокой скоростью и низким импедансом, включая почки и головной мозг [21]. Действительно, имеется связь между увеличением жесткости артерий и скоростью снижения функции почек [22, 23], а повышенная жесткость артерий характерна для больных с терминальной стадией болезни почек [24]. Кроме того, имеется независимая связь между СБАСПВ и снижением когнитивных функций [25, 26], что согласуется с гипотезой о том, что повышенная

передача пульсационной энергии приводит к повреждению сосудов микроциркуляции, а также тканей паренхиматозных органов.

Результаты метаанализа с 10 исследованиями ($n = 22\,472$), а также метаанализа, включавшего индивидуальные данные об участниках 4 исследований ($n = 4\,540$), свидетельствовали о том, что после учета известных факторов риска развития осложнений ССЗ более высокая жесткость сонных артерий сопровождалась увеличением риска развития инсульта (отношение риска для повышения жесткости на одно стандартное отклонение достигало 1,18 при 95% ДИ от 1,05 до 1,33) [27]. Причем оценка жесткости СА повышала точность прогнозирования развития инсульта в дополнение к оценке по Фремингемской шкале или оценке с помощью измерения скорости пульсовой волны между СА и бедренной артерией (общее улучшение разграничения достигало 0,4% при 95% ДИ от 0,1 до 0,6%, а суммарное улучшение повторной классификации для непрерывной оценки – 18,6% при 95% ДИ от 5,8 до 31,3%), т.е. более высокая жесткость СА сопровождалась увеличением риска развития инсульта, независимо от выраженности известных факторов риска развития осложнений ССЗ и жесткости аорты.

ВЛИЯЕТ ЛИ СКОРОСТЬ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ СОСУДИСТОГО ВОЗРАСТА НА ВЫБОР АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ?

Результаты недавно выполненного сетевого метаанализа не позволили выявить различия между антигипертензивными препаратами по влиянию на СПВ [8]. В анализ было включено 28 РКИ с высоким методологическим качеством, в ходе выполнения которых изучалась эффективность приема разных антигипертензивных препаратов, относящихся к 8 классам, в целом у 3 340 больных с артериальной гипертензией (АГ). Для получения более отчетливого результата из анализа исключали исследования, в которых изучались эффекты сочетанного приема антигипертензивных препаратов или в которые включались больные АГ и сопутствующими заболеваниями. Результаты метаанализа свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между влиянием антигипертензивных препаратов, относящихся к разным классам, на СПВ, т.е. наиболее часто используемый показатель «сосудистого возраста». Причем, по данным метаанализа, применение изученных антигипертензивных препаратов во всех случаях было более эффективно по сравнению с плацебо по влиянию на уровень систолического АД.

Таким образом, очевидно, что применение большинства антигипертензивных средств, включая вазодилататоры, β -блокаторы, антагонисты кальция, диуретики и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), оказывает определенное влияние на СПВ, причем данные о длительном эффекте имеются для ингибиторов АПФ и БРА [29–37]. Следует, однако, отметить, что применение β -блокаторов может быть менее эффективно для лечения АГ в связи с тем, что снижение частоты сердечных сокра-

щений может обуславливать повышение пульсового давления и приращение центрального давления [38]. Наряду с этим, применение спиронолактона снижало СПВ у больных с хронической болезнью почек, относящейся ко 2-й или 3-й стадии, которые уже применяли ингибиторы АПФ или БРА и у которых уже было достигнуто эффективное снижение АД [38].

Предполагается, что при лечении АГ изменение СПВ в большей степени зависит от достигнутого снижения систолического АД, а не от использования антигипертензивного препарата, относящегося к определенному классу [12]. В ходе выполнения дополнительной части исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) с оценкой СПВ по данным многофакторного анализа была установлена статистически значимая связь между СПВ и уровнем систолического АД [39]. Кроме того, в ходе выполнения небольшого исследования, включавшего больных с АГ пожилого возраста, не имевших сахарного диабета, также были получены данные, позволяющие предполагать, что использование более интенсивных режимов антигипертензивной терапии может более эффективно снижать СПВ по сравнению со стандартным режимом такой терапии [40].

Следует отметить, что эффективное снижение АД, а не выбор определенного антигипертензивного препарата, по-видимому, играет ключевую роль и в профилактике прогрессирования жесткости сонных артерий. Так, в ходе выполнения известного проспективного обсервационного исследования MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [41] были получены данные о связи между устойчивым снижением АД менее 140/90 мм рт. ст. в течение 10 лет наблюдения с замедлением прогрессирования жесткости сонных артерий ($p=0,001$), но при отсутствии связи с применением антигипертензивных препаратов, относящихся к определенному классу ($p>0,4$).

ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА СКОРОСТЬ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ

В ходе выполнения нескольких исследований оценивали влияние применения статинов на СБАСПВ у лиц среднего или пожилого возраста с гиперхолестеринемией и изолированной систолической АГ и имеющих избыточную массу тела или ожирение [42–48]. За исключением одного исследования [47], во всех исследованиях отмечалось устойчивое статистически значимое снижение СБАСПВ, как правило, при отсутствии изменений уровня систолического АД [42, 44–46]. Имеющиеся данные позволяют предположить, что применение статинов у лиц среднего и пожилого возраста приводит к снижению СБАСПВ при отсутствии изменений уровня систолического АД.

Несмотря на безопасность применения статинов, одной из проблем их использования в клинической практике остается низкая приверженность к терапии, особенно у лиц более пожилого возраста [49]. Учитывая частое сочетанное назначение антигипертензивных препаратов и статинов у лиц пожилого возраста, по мнению экспер-

тов, такой подход может считаться эффективной тактикой для поддержания или восстановления оптимального сосудистого возраста.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

В целом выбор компонентов сочетанной антигипертензивной терапии стал достаточно ограниченным и отражает мнение экспертов о наиболее эффективных подходах к терапии. В большинстве современных рекомендаций у большинства больных предлагается с самого начала применять сочетанную антигипертензивную терапию, причем предпочтительно в виде комбинированных препаратов, содержащих постоянные дозы антигипертензивных средств [17]. В качестве компонентов такой терапии в первую очередь используют средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему (ингибитора АПФ или БРА), дигидропиридиновые антагонисты кальция (в первую очередь амлодипин как препарат, имеющий наиболее убедительные доказательства эффективности) и тиазидные диуретики.

В ходе реализации одной из успешных программ по лечению АГ, которая выполняется организацией Kaiser Permanente (штат Северная Каролина, США) и охватывает более 3 млн человек, за счет определенных подходов были достигнуты очень хорошие результаты в лечении АГ. Одним из обязательных условий эффективного лечения считали *широкое внедрение в клиническую практику комбинированных препаратов, содержащих в одной таблетке два антигипертензивных средства*. В период с 2001 по 2009 г. число больных с АГ, наблюдавшихся в этой программе, увеличилось с 349 937 до 652 763, а доля больных, у которых был достигнут целевой уровень АД, возросла с 44 до 80% и продолжала увеличиваться до 87% в 2011 г. [50].

Имеются данные о том, что использование комбинированных препаратов, содержащих постоянные дозы ингибитора АПФ и амлодипина, существенно улучшает соблюдение предписанного режима антигипертензивной терапии [51].

Какой ингибитор АПФ следует сочетать с амлодипином в комбинированном препарате с постоянными дозами препаратов? Основываясь на имеющихся доказательствах, имеются 3 ингибитора АПФ, которые можно считать кандидатами для сочетанного применения с амлодипином: периндоприл (около 50% больных, включенных в исследование ASCOT, принимали амлодипин в сочетании с периндоприлом), бенazeприл (в исследовании ACCOMPLISH все больные в обеих группах принимали бенazeприл в сочетании с амлодипином или ГХТЗ) и, наконец, лизиноприл, который изучался в ходе выполнения самого крупного исследования антигипертензивных средств ALLHAT [52]. Напомним, что результаты ALLHAT свидетельствовали о сходном с тиазидным диуретиком хлорталидоном влиянии приема лизиноприла на частоту развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель. В ходе выполнения исследования SPRINT

именно лизиноприл применяли в качестве ингибитора АПФ. Причем выбор лизиноприла в качестве ингибитора АПФ был в первую очередь обусловлен мнением врачей и экспертов о его наибольшей изученности при лечении АГ. Очевидно, что выбор наиболее изученного при АГ ингибитора АПФ лизиноприла в составе комбинированного препарата также представляется обоснованным.

Вопрос о выборе статины, который следует включить в состав комбинированного препарата, положительно влияющего на сосудистый возраст, также не представляет больших трудностей. Очевидно, что предпочтение следует отдавать статину, который будет более выраженно снижать концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) при его использовании в эквивалентных дозах. Относительное влияние применения разных доз различных статинов на уровень ХС ЛПНП в крови, а также частоту достижения целевых концентраций ХС ЛПНП при использовании таких доз изучали в ходе выполнения многоцентрового рандомизированного открытого исследования STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) [53, 54]. В исследование были включены 2 268 больных с гиперхолестеринемией, которых распределяли в группы приема розувастатина по 10, 20, 40 или 80 мг/сут, аторвастатина по 10, 20, 40 или 80 мг/сут, симвастатина по 10, 20, 40 или 80 мг/сут, а также правастатина по 10, 20 или 40 мг/сут в течение 6 нед. Результаты исследования свидетельствовали о том, что прием розувастатина в дозах от 10 до 80 мг/сут приводил к более выраженному снижению концентрации ХС ЛПНП в среднем на 8,2% по сравнению с приемом аторвастатина в дозах от 10 до 80 мг/сут, а также на 26% по сравнению с применением правастатина по 10–40 мг/сут и на 12–18% по сравнению с симвастатином по 10–80 мг/сут ($p < 0,001$ для сравнения эффективности розувастатина по сравнению с другими статинами). При сравнении эффективности использования любых доз

розувастатина с любыми дозами симвастатина и правастатина во всех случаях отмечено статистически значимо более выраженное снижение концентрации ХС и триглицеридов в крови за счет приема розувастатина ($p < 0,001$). Прием розувастатина по 10 мг/сут обуславливал достижение желаемой концентрации ХС ЛПНП у 82% больных, в то время как при использовании аторвастатина в такой дозе лишь 69% больных достигали желаемой концентрации ХС ЛПНП.

Таким образом, применение статинов остается одним из основных подходов к первичной профилактике осложнений ССЗ, а розувастатин относится к препаратам первого ряда в таких случаях не только в связи с доказательствами его эффективности, которые были получены в ходе выполнения исследования JUPITER, но и благодаря более выраженному гиполипидемическому действию по сравнению с другими статинами, применяемыми в таких же дозах, что обуславливает и большую безопасность приема розувастатина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, становится очевидным, что сочетание амлодипина, ингибитора АПФ и розувастатина представляется эффективным подходом для поддержания оптимального сосудистого возраста и профилактики развития осложнений ССЗ. Выбор доз, включенных в комбинированный препарат с постоянными дозами амлодипина, лизиноприла и розувастатина, определяется как исходным и целевым уровнем АД у конкретного больного, так и исходным риском развития осложнений ССЗ и возрастом (при среднем риске у больных 75 лет и старше доза розувастатина обычно должна быть 10 мг/сут, а при высоком риске у больных моложе 75 лет – 20 мг).

Поступила / Received 1.07.2019
Поступила после рецензирования / Revised 19.08.2019
Принята в печать / Accepted 16.09.2019

Список литературы / References

- Belsky D.W., Caspi A., Houts R., Cohen H.J., Corcoran D.L., Danese A., Harrington H., Israel S., Levine M.E., Schaefer J.D., Sugden K., Williams B., Yashin A.I., Poulton R., Moffitt T.E. Quantification of biological aging in young adults. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(30):E4104–E110. doi: 10.1073/pnas.1506264112.
- Kucharska-Newton A.M., Stoner L., Meyer M.L. Determinants of Vascular Age: An Epidemiological Perspective. *Clin Chem*. 2019;65(1):108–118. doi: 10.1373/clinchem.2018.287623.
- Harvey A., Montezano A.C., Lopes R.A., Rios F., Touyz R.M. Vascular fibrosis in aging and hypertension: molecular mechanisms and clinical implications. *Can J Cardiol*. 2016;32(5):659–668. doi: 10.1016/j.cjca.2016.02.070.
- Benetos A., Adamopoulos C., Bureau J.M., Temmar M., Labat C., Bean K., Thomas F., Pannier B., Asmar R., Zureik M., Safar M., Guize L. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation*. 2002;105(10):1202–1207. doi: 10.1161/hc1002.105135.
- McEniery C.M., Wilkinson I.B., Johansen N.B., Witte D.R., Singh-Manoux A., Kivimäki M., Tabak A.G., Brunner E.J., Shipley M.J. Nondiabetic glucometabolic status and progression of aortic stiffness: the Whitehall II study. *Diabetes Care*. 2017;40(4):599–606. doi: 10.2337/dc16-1773.
- Brunner E.J., Shipley M.J., Ahmadi-Abhari S., Tabak A.G., McEniery C.M., Wilkinson I.B., Marmot M.G., Singh-Manoux A., Kivimäki M. Adiposity, obesity, and arterial aging: longitudinal study of aortic stiffness in the Whitehall II cohort. *Hypertension*. 2015;66:294–300. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05494.
- McEniery C.M., Yasmin McDonnell B., Munnelly M., Wallace S.M., Rowe C.V., Cockcroft J.R., Wilkinson I.B. Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. *Hypertension*. 2008;51(6):1476–1482. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.105445.
- Lakatta E.G., Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part I: aging arteries: a set up for vascular disease. *Circulation*. 2003;107(1):139–146. doi: 10.1161/01.CIR.0000048892.83521.58.
- Ungvari Z., Tarantini S., Donato A.J., Galvan V., Csiszar A. Mechanisms of Vascular Aging. *Circ Res*. 2018;123(7):849–867. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311378.
- Osborne-Pellegrin M., Labat C., Mercier N., Chalande P., Lacolley P. Changes in aortic stiffness related to elastic fiber network anomalies in the Brown Norway rat during maturation and aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299(1):H144–152. doi: 10.1152/ajpheart.00040.2010.
- Ahmadi-Abhari S., Sabia S., Shipley M.J., Kivimäki M., Singh-Manoux A., Tabak A., McEniery C., Wilkinson I.B., Brunner E.J. Physical activity, sedentary behavior, and long-term changes in aortic stiffness: the Whitehall II study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(8):e005974. doi: 10.1161/JAHA.117.005974.

12. Nowak K.L., Rossman M.J., Chonchol M., Seals D.R. Strategies for Achieving Healthy Vascular Aging. *Hypertension*. 2018;71(3):389-402. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10439.
13. Cavalcante J.L., Lima J.A., Redheuil A., Al-Mallah M.H. Aortic stiffness: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(14):1511-1522. doi: 10.1016/j.jacc.2010.12.017.
14. Oliver J.J., Webb D.J. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(5):554-566. doi: 10.1161/01.ATV.00000060460.52916.D6.
15. Van Bortel L.M., Duprez D., Starmans-Kool M.J., Safar M.E., Giannattasio C., Cockcroft J., Kaiser D.R., Thuilleux C. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens*. 2002;15(5):445-452. doi: 10.1016/S0895-7061(01)02326-3.
16. Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P., Chowienczyk P., Cruickshank J.K., De Backer T., Filipovsky J., Huybrechts S., Mattace-Raso F.U., Protogerou A.D., Schillaci G., Segers P., Vermeersch S., Weber T.; Artery Society; European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function; European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30(3):445-448. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
17. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruitlope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
18. Mitchell G.F. Arterial stiffness and hypertension: chicken or egg? *Hypertension*. 2014;64(2):210-214. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03449.
19. Kaess B.M., Rong J., Larson M.G., Hamburg N.M., Vita J.A., Levy D., Benjamin E.J., Vasan R.S., Mitchell G.F. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*. 2012;308(9):875-881. doi: 10.1001/2012.jama.10503.
20. Weisbrod R.M., Shiang T., Al Sayah L., Fry J.L., Bajpai S., Reinhart-King C.A., Lob H.E., Santhanam L., Mitchell G., Cohen R.A., Seta F. Arterial stiffening precedes systolic hypertension in diet-induced obesity. *Hypertension*. 2013;62:1105-1110. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01744.
21. Mitchell G.F. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol*. 2008;105(5):1652-1660. doi: 10.1152/japplphysiol.90549.2008.
22. Wang M.C., Tsai W.C., Chen J.Y., Huang J.J. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(3):494-501. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.11.011.
23. Matsuda N., Takei T., Fujii A., Ogawa T., Nitta K. Arterial stiffness in patients with non-diabetic chronic kidney disease (CKD). *J Atheroscler Thromb*. 2009;16(1):57-62. doi: 10.5551/jat.E602.
24. Safar M.E., London G.M., Plante G.E. Arterial stiffness and kidney function. *Hypertension*. 2004;43(2):163-168. doi: 10.1161/01.HYP.0000114571.75762.b0.
25. Waldstein S.R., Rice S.C., Thayer J.F., Najjar S.S., Scuteri A., Zonderman A.B. Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*. 2008;51(1):99-104. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.093674.
26. Scuteri A., Tesaro M., Appolloni S., Preziosi F., Brancati A.M., Volpe M. Arterial stiffness as an independent predictor of longitudinal changes in cognitive function in the older individual. *J Hypertens*. 2007;25(5):1035-1040. doi: 10.1097/HJH.0b013e3280895b55.
27. van Sloten T.T., Sedaghat S., Laurent S., London G.M., Pannier B., Ikram M.A., Kavousi M., Mattace-Raso F., Franco O.H., Boutouyrie P., Stehouwer C.D.A. Carotid stiffness is associated with incident stroke: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(19):2116-2125. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.888.
28. Ye L., Yang X., Hu J., Chen Q., Wang J., Li X. Impact of antihypertensive agents on arterial stiffness in hypertensive patients. *Int J Cardiol*. 2018;273(2):207-212. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.06.092.
29. Fok H., Jiang B., Clapp B., Chowienczyk P. Regulation of vascular tone and pulse wave velocity in human muscular conduit arteries: selective effects of nitric oxide donors to dilate muscular arteries relative to resistance vessels. *Hypertension*. 2012;60(5):1220-1225. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.198788.
30. Kelly R., Daley J., Avolio A., O'Rourke M. Arterial dilation and reduced wave reflection. Benefit of diltiazem in hypertension. *Hypertension*. 1989;14(1):14-21. doi: 10.1161/01.HYP.14.1.14.
31. Asmar R.G., Kerihuel J.C., Girerd X.J., Safar M.E. Effect of bisoprolol on blood pressure and arterial hemodynamics in systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1991;68(1):61-64. doi: 10.1016/0002-9149(91)90711-5.
32. Honda T., Hamada M., Shigematsu Y., Matsumoto Y., Matsuo H., Hiwada K. Effect of Antihypertensive Therapy on Aortic Distensibility in Patients with Essential Hypertension: Comparison with Trichlormethiazide, Nifedipine and Amlodipine. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1999;13(4):339-346. doi: 10.1023/A:1007711617142.
33. Asmar R.G., Benetos A., Chouchoe-Teyara K., Raveau-Landon C.M., Safar M.E. Comparison of effects of felodipine versus hydrochlorothiazide on arterial diameter and pulse-wave velocity in essential hypertension. *Am J Cardiol*. 1993;72(11):794-798. doi: 10.1016/0002-9149(93)91064-0.
34. Benetos A., Cambien F., Gautier S., Ricard S., Safar M., Laurent S., Lacolley P., Poirier O., Topouchian J., Asmar R. Influence of the angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism on the effects of perindopril and nitrendipine on arterial stiffness in hypertensive individuals. *Hypertension*. 1996;28(6):1081-1084. doi: 10.1161/01.HYP.28.6.1081.
35. Ibrahim M.M. RAS inhibition in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2006;20(2):101-108. doi: 10.1038/sj.jhh.1001960.
36. Heesen W.F., Beltman F.W., Smit A.J., May J.F., de Graeff P.A., Muntinga J.H., Havinga T.K., Schuurman F.H., van der Veur E., Meyboom-de Jong B., Lie K.I. Reversal of pathophysiologic changes with long-term lisinopril treatment in isolated systolic hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001;37(5):512-521. doi: 10.1097/00005344-200105000-00003.
37. Mitchell G.F., Dunlap M.E., Warrick W., Ducharme A., Arnold J.M., Tardif J.C., Solomon S.D., Domanski M.J., Jablonski K.A., Rice M.M., Pfeffer M.A. Prevention of Events With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Investigators. Long-term trandolapril treatment is associated with reduced aortic stiffness: the prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition hemodynamic substudy. *Hypertension*. 2007;49(6):1271-1277. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.085738.
38. Ziemann S.J., Melenovsky V., Kass D.A. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(5):932-943. doi: 10.1161/01.ATV.0000160548.78317.29.
39. Supiano M.A., Lovato L., Ambrosius W.T., Bates J., Beddhu S., Drawz P., Dwyer J.P., Hamburg N.M., Kitzman D., Lash J., Lustigova E., Miracle C.M., Oparil S., Raj D.S., Weiner D.E., Taylor A., Vita J.A., Yunis R., Chertow G.M., Chonchol M. Pulse wave velocity and central aortic pressure in systolic blood pressure intervention trial participants. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203305. doi: 10.1371/journal.pone.0203305.
40. Ichihara A., Hayashi M., Koura Y., Tada Y., Hirota N., Saruta T. Long-term effects of intensive blood-pressure lowering on arterial wall stiffness in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2003;16(1 pt 1):959-965. doi: 10.1016/S0895-7061(03)01004-5.
41. Gepner A.D., Tedla Y., Colangelo L.A., Tattersall M.C., Korcarz C.E., Kaufman J.D., Liu K., Burke G.L., Shea S., Greenland P., Stein J.H. Progression of Carotid Arterial Stiffness With Treatment of Hypertension Over 10 Years: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Hypertension*. 2017;69(1):87-95. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08402.
42. Muramatsu J., Kobayashi A., Hasegawa N., Yokouchi S. Hemodynamic changes associated with reduction in total cholesterol by treatment with the HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin. *Atherosclerosis*. 1997;130(1-2):179-182. doi: 10.1016/S0021-9150(96)06024-8.
43. Orr J.S., Dengo A.L., Rivero J.M., Davy K.P. Arterial stiffening with atorvastatin in overweight and obese middle-aged and older adults. *Hypertension*. 2009;54(4):763-768. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.138248.
44. Pirro M., Schillaci G., Mannarino M.R., Savarese G., Vaudo G., Siepi D., Patriccia R., Mannarino E. Effects of rosuvastatin on 3-nitrotyrosine and aortic stiffness in hypercholesterolemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17(6):436-441. doi: 10.1016/j.numecd.2006.02.009.
45. Kanaki A.I., Sarafidis P.A., Georgiou P.I., Kanavos K., Tziolas I.M., Zebekakis P.E., Lasaridis A.N. Effects of low-dose atorvastatin on arterial stiffness and central aortic pressure augmentation in patients with hypertension and hypercholesterolemia. *Am J Hypertens*. 2013;26(5):608-616. doi: 10.1093/ajh/hps098.
46. Ichihara A., Hayashi M., Koura Y., Tada Y., Kaneshiro Y., Saruta T. Long-term effects of statins on arterial pressure and stiffness of hypertensives. *J Hum Hypertens*. 2005;19(2):103-109. doi: 10.1038/sj.jhh.1001786.
47. Raison J., Rudnicki A., Safar M.E. Effects of atorvastatin on aortic pulse wave velocity in patients with hypertension and hypercholesterolemia: a preliminary study. *J Hum Hypertens*. 2002;16(10):705-710. doi: 10.1038/sj.jhh.1001470.
48. Ferrier K.E., Muhlmann M.H., Baguet J.P., Cameron J.D., Jennings G.L., Dart A.M., Kingwell B.A. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *J Am*

- Coll Cardiol.* 2002;39(6):1020-1025. doi: 10.1016/S0735-1097(02)01717-5.
49. Fleg J.L., Aronow W.S., Frishman W.H. Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(1):13-28. doi: 10.1038/nrcardio.2010.162.
 50. Jaffe M.G., Lee G.A., Young J.D., Sidney S., Go A.S. Improved blood pressure control associated with a large-scale hypertension program. *JAMA.* 2013;310(7):699-705. doi: 10.1001/jama.2013.108769.
 51. Kotchen T.A. Expanding role for combination drug therapy in the initial treatment of hypertension? *Hypertension.* 2011;58(4):550-551. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.178939.
 52. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288(23):2981-2997. doi: 10.1001/jama.288.23.2981.
 53. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A., Bays H.E., McKenney J.M., Miller E., Cain V.A., Blasetto J.W.; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol.* 2003;92(2):152-160. doi: 10.1016/S0002-9149(03)00530-7.
 54. McKenney J.M., Jones P.H., Adamczyk M.A., Cain V.A., Bryzinski B.S., Blasetto J.W.; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin.* 2003;19(8):689-698. doi: 10.1185/030079903125002405.

Информация об авторах:

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: sgilarevsky@rambler.ru

Голшмид Мария Владимировна, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: golshmid@yandex.ru

Бенделиани Нана Георгиевна, д.м.н., старший научный сотрудник научно-консультативного отделения Института коронарной и сосудистой хирургии консультативно-диагностического центра, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8, корп. 4; e-mail: n.bendo@mail.ru

Кузьмина Ирина Михайловна, к.м.н., заведующая научным отделением неотложной кардиологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; 129090, Россия, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 21; e-mail: kuzmina.skliif@gmail.com

Захарова Галина Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: gyzakharova@mail.ru

Синицина Ирина Ивановна, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: sinitsina-irina@mail.ru

Information about the authors:

Sergey R. Gilyarevsky, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: sgilarevsky@rambler.ru

Maria V. Golshmid, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: golshmid@yandex.ru

Nana G. Bendeliani, Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher of Scientific Advisory Department of the Institute of Coronary and Vascular Surgery Consultative and Diagnostic Center, Federal State Budget Institution «A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8, Bldg. 4, Leninskiy Prospect, Moscow, 119049, Russia; e-mail: n.bendo@mail.ru

Irina M. Kuzmina, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Emergency Cardiology, State Budgetary Healthcare Institution of the city of Moscow «N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Health Department»; 3, Bldg. 21, B. Sukharevskaya Pl., Moscow, 129090, Russia; e-mail: kuzmina.skliif@gmail.com

Galina Y. Zaharova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: gyzakharova@mail.ru

Irina I. Sinitsina, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: sinitsina-irina@mail.ru