

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕБИВОЛОЛА И БИСОПРОЛОЛА В ПЛАНЕ ВЛИЯНИЯ НА ЦЕНТРАЛЬНОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ И УПРУГО-ЭЛАСТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Сиренко Ю.Н., Рековец О.Л., Кушнир С.Н., Михеева К.В., Доброход А.С., Торбас Е.А., ГУ «ННЦ Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Введение

В настоящее время широко обсуждается поиск новейших методов снижения сердечно-сосудистого риска в популяции. Во многих рандомизированных исследованиях было доказано значение жесткости артериальной стенки в ухудшении прогноза кардиологических больных. Поэтому, исходя из таких соображений, терапия, в состав которой входят бета-блокаторы с вазодилатирующими свойствами, возможно, обладает более выраженным эффектом в профилактике основных кардиоваскулярных событий. Однако подобные свойства основных представителей группы бета-блокаторов были изучены недостаточно. С одной стороны, это связано с тем, что большая часть контролируемых исследований была проведена с использованием низкоселективного бета-блокатора атенолола. С другой — существует мало исследований, в которых бы проводили сравнение эффективности бета-блокаторов между собой.

Цель

Данное исследование ставило перед собой целью сравнить эффективность бисопролола и небиволола в улучшении упруго-эластических свойств артерий.

Материалы и методы

Мы проводили наблюдения с участием 40 больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (24 мужчины, 16 женщин). Все пациенты были разделены на 2 группы терапии небивололом ($n = 20$) и бисопрололом ($n = 20$). Если не удавалось достичь целевого уровня АД, добавляли гидрохлортиазид. Процедура обследования в начале исследования и через 6 месяцев включала в себя измерение офисного систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, суточное мониторирование артериального давления, измерение центрального артериального давления, определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и оценку уровня липидов.

Результаты

После анализа всех данных было установлено, что показатели офисного САД и ДАД значительно снизились у больных как с мягкой, так и с умеренной гипертензией в группе небиволола. В конце периода наблюдения произошло значительное снижение офисного САД и ДАД в обеих группах (30,5/15,95 мм рт.ст. в группе небиволола и 30,35/17,65 мм рт.ст. в группе бисопролола). Офисная ЧСС снизилась на 10,40 и 7,85 уд/мин соответственно. Такое выраженное снижение офисного АД можно объяснить тем, что в случае недостижения целевого уровня АД через 1 месяц терапии к монотерапии добавляли второй препарат — гидрохлортиазид.

Уровень центрального САД достоверно снизился в обеих группах, однако в группе небиволола это снижение было достоверно большим по сравнению с бисопрололом — на $17,55 \pm 3,86$ и $8,67 \pm 1,57$ мм рт.ст. соответственно. Разница в достижении центрального САД — $8,88$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). Нами отмечено также улучшение упруго-эластических свойств артерий за счет снижения СРПВ в обеих группах по артериям как эластического типа, так и мышечного. Однако наблюдалась разница в динамике СРПВ при анализе групп отдельно. Так, в группе небиволола выявлено достоверное снижение СРПВ по артериям эластического типа на $1,61$ м/с. В группе бисопролола также наблюдалось снижение СРПВ на 1 м/с, но оно было недостоверным (вероятно, в связи с небольшим числом наблюдений).

Вывод

При одинаковом снижении офисного и амбулаторного АД в группе небиволола центральное аортальное давление в группе небиволола снизилось достоверно более выражено по сравнению с группой бисопролола. Это, возможно, связано с вазодилатирующими свойствами небиволола. Скорость распространения пульсовой волны достоверно снизилась только в группе небиволола.

Недавно опубликованные данные исследования Strong Heart Study подтверждают данные других малочисленных исследований пациентов с высоким риском о преимуществах центрального пульсового давления (цПД) над пульсовым давлением на плечевой артерии в качестве предиктора возникновения сердечнососудистых событий. В некоторых исследованиях показано, что пульсовое давление на плечевой артерии не является маркером эффективности терапии. В исследовании EXPLOR и SAFE продемонстрированы положительные эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II и антагонистов кальция на снижение центрального аортального давления в сравнении с ателололом [18]. Dhakam et al. показали, что новый бетаадреноблокатор с вазодилатирующими свойствами небиволол снижал центральное артериальное давление (цАД) значительно больше по сравнению с ателололом, несмотря на одинаковое снижение АД в группах на плечевой артерии [9].

Уровень цАД является более жестким предиктором поражения органовмишеней и сердечнососудистой смертности по сравнению с давлением на плечевой артерии [26]. Повышение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) (артериальной жесткости) связано с эндотелиальной дисфункцией, воспалением, атеросклерозом и кальцинозом, а также является независимым фактором возникновения коронарных событий и СС-смертности [25].

Поскольку жесткость сосудистой стенки играет одну из ключевых ролей в патофизиологии сердечнососудистой системы, ее изучению был посвящен ряд исследований, в которых оценка эластических свойств сосудистой стенки проводилась методом определения скорости распространения пульсовой волны. Выявлено снижение жесткости артерий при использовании антагонистов кальция, диуретиков и ингибиторов АПФ по сравнению с бета-блокаторами. Возможно, что новые бетаадреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами, такие как небиволол, обладающие положительным эффектом на глюкозный и липидный метаболизм, положительно влияющие на эндотелиальную функцию и оксидативный стресс, могут положительно влиять и на жесткость артерий по сравнению с

атенололом. В недавних исследованиях небиволол продемонстрировал улучшение эластических свойств артерий по сравнению со «старыми» бетаадреноблокаторами. Поскольку дисфункция эндотелия и артериальная жесткость играют важную роль в развитии атеросклеротического процесса и независимо от артериального давления связаны с увеличением смертности, способность небиволола повышать высвобождение NO может иметь благоприятные клинические последствия для использования этого препарата в лечении артериальной гипертензии (АГ) и сердечнососудистых заболеваний [5, 8, 22].

В Европейских рекомендациях по артериальной гипертензии 2009 года указано, что применение б-блокаторов эффективно у больных стенокардией, сердечной недостаточностью (СН), недавно перенесших инфаркт миокарда (ИМ), для лечения осложнений, связанных с АГ. Метаанализ 2008 года 34 906 больных с АГ, которые принимали бетаблокаторы (преимущественно атенолол), в отличие от пациентов с хронической СН и в раннем периоде острого ИМ показал, что чем ниже частота сердечных сокращений (ЧСС), тем выше общая и сердечнососудистая смертность, частота нефатального ИМ и инсульта [16, 20]. Фармакологически вызванная брадикардия приводит к десинхронизации исходящей и отраженной пульсовых волн, что, в свою очередь, ведет к повышению центрального АД в аорте. В отличие от атенолола и других бетаблокаторов небиволол не повышает ЦАД, из-за меньшей брадикардии в сочетании с периферической вазодилатацией лучше воздействует на центральное АД, чем атенолол [16]. В исследовании SENIORS у больных с сердечной недостаточностью небиволол по сравнению с плацебо имел преимущества по влиянию на первичные конечные точки, такие как снижение общей смертности и случаев госпитализаций по поводу сердечнососудистых событий [21]. Часто возникает вопрос о приеме бетаадреноблокаторов и эректильной дисфункции. Эректильная дисфункция является распространенным состоянием у больных АГ и предвестником будущих сердечнососудистых осложнений. Выявление и лечение эректильной дисфункции улучшает устранение сердечнососудистых факторов риска. После начала лечения эректильной дисфункции пациенты более склонны принимать антигипертензивные препараты и контроль АД улучшается [23]. Диуретики, «старые» б-блокаторы, препараты центрального действия оказывают негативное воздействие, в то время как антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина, небиволол имеют нейтральный или положительный эффект [19, 23]. Таким образом, небиволол — бетаблокатор выбора у пациентов мужского пола, для которых актуально сохранение нормальной эректильной функции.

Целью нашего исследования было изучить влияние двух бетаадреноблокаторов — небиволола и бисопролола на упругоэластические свойства артерий и степень снижения центрального АД по сравнению с АД на плечевой артерии у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией.

Материалы И Методы

В исследование были включены 40 пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией согласно классификации ВОЗ (1999), соответствующие критериям включения.

Критерии включения пациентов в исследование: мужчины и женщины старше 18 лет; эссенциальная артериальная гипертензия — уровень офисного систолического АД (САД) на момент включения более или равен 140 мм рт.ст. и менее 180 мм рт.ст., уровень

диастолического АД (ДАД) более или равен 90 мм рт.ст. и менее 110 мм рт.ст.; отсутствие критериев исключения.

Критерии исключения: гипокалиемия менее 3,5 ммоль/л, вторичная артериальная гипертензия, острая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий, тахикардия — ЧСС более 100 уд/мин, нарушение АВ-проводимости, синдром слабости синусового узла), ревматические и неревматические пороки сердца, беременность и лактация, бронхиальная астма, декомпенсированные заболевания печени (АСТ, АЛТ выше верхней границы нормы в 3 раза), острая или хроническая почечная недостаточность (уровень креатинина крови ≥ 133 мкмоль/л для мужчин и 124 мкмоль/л — для женщин), инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, сердечная недостаточность выше II функционального класса (согласно Нью-Йоркской классификации), наличие стенокардии напряжения III–IV функционального класса, сахарный диабет, ожирение (индекс массы тела (ИМТ) более 35 кг/м²), состояние после хирургического вмешательства, прием стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов, невозможность отмены предыдущей антигипертензивной терапии, сколиоз, участие в другом исследовании.

Всем пациентам в начале и на этапах исследования проводили измерение офисного САД, ДАД, ЧСС, суточное мониторирование АД (СМАД), биохимическое исследование крови, определяли скорость распространения пульсовой волны по артериям мышечного типа (СРПВм) и эластического типа (СРПВэ), центральное САД. Исследование липидного обмена включало определение общего холестерина крови (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), индекса атерогенности (ИА). Уровни общего ХС, ТГ, ЛПВП измеряли на аппарате Express Pluss 550 (Bayer, Германия) с использованием реактивов PLIVALachema (Хорватия) по стандартной методике. Содержание ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП рассчитывали по стандартной методике. Также определяли уровни глюкозы и креатинина в сыворотке крови.

Измерение офисного САД и ДАД проводили ртутным сфигмоманометром в положении сидя после 10 минут покоя 3 раза с интервалом 2 минуты. Вычисляли среднее из трех измерений. ЧСС определяли после второго измерения, индекс массы тела — по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{вес} / (\text{рост} \cdot \text{рост})$.

Суточное мониторирование артериального давления проводилось с помощью аппаратов АВРМ04М («Медитек», Венгрия). Стандартная взрослая манжетка накладывалась на среднюю часть плеча. Монитор активировался каждые 15 мин в дневное время (06:00–2:00) и каждые 30 мин в ночное время (22:00–06:00). Анализировали полученные данные с вычислением изучаемых показателей с использованием программного обеспечения данного аппарата. Рассчитывались суточные показатели: среднесуточные, среднедневные и ночные САД, ДАД, среднее АД (АДср.), пульсовое АД (пАД), ЧСС, индексы вариабельности (ст.откл.) САД, ДАД, АДср., ЧСС, суточный индекс (СИ) САД, ДАД — процент снижения ночного АД по сравнению с дневным. Определяли временной индекс (ВИ) САД, ДАД, который характеризует временную перегрузку давлением в течение суток и определяется как процент измерений АД, превышающего 140/90 мм рт.ст. днем и 120/80 мм рт.ст. в ночное время; индекс нагрузки давлением (ИП) САД, ДАД, площадь между кривой повышенного АД и линией границы нормы. Вариабельность АД вычисляли как стандартное отклонение величины АД.

СРПВ и центральное АД определяли на аппарате SphygmoCor PVx (AtCor Medical SCORCvMS 8.0, Австралия). Пьезодатчик устанавливали на правой общей сонной артерии, лучевой артерии правого предплечья под визуальным (на мониторе) и автоматическим контролем качества, определяемым прибором. СРПВ, время запаздывания пульсовой волны, центральное АД вычисляли автоматически с помощью программного обеспечения прибора после введения величины расстояния между датчиками, которая измерялась сантиметровой лентой. Для оценки упругоэластических свойств артерий эластического типа СРПВэ определяли на сегменте «сонная артерия — бедренная артерия», для оценки упругоэластических свойств артерий мышечного типа — на сегменте «сонная артерия — лучевая артерия». Центральное АД узнавали с помощью программного обеспечения прибора на основе АД на плечевой артерии и формы пульсовой волны в восходящей аорте (формула определена производителем оборудования и проведена стандартизация при интрааортальном измерении АД). Метод аппланационной тонометрии, на котором основана работа SphygmoCor PVx, позволяет получить кривую периферической пульсовой волны. При анализе кривой получали цСАД, индекс прироста (Aix) и время изгнания (ET). После семидневного периода отмены антигипертензивных препаратов и первоначального обследования методом конвертов пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от назначенной антигипертензивной терапии. Первая группа — пациентам назначался небиволол (Небилет производства компании «БерлинХеми», Германия) в дозе 5–10 мг один раз в день. Вторая группа — пациентам назначался бисопролол (бисопролол-ратиофарм производства компании Ratiopharm, Германия) в дозе 10–20 мг один раз в день. При недостижении на протяжении первого месяца лечения целевых уровней офисного АД (<140/90 мм рт.ст.) к терапии добавлялся гидрохлортиазид (ГХТ) производства Борщаговского ХФЗ (Украина) в дозе 12,5 мг один раз в день.

В процессе наблюдения пациенты не меняли свой обычный режим питания и физической активности. Все вышеперечисленные исследования пациентам были проведены в начале и в конце периода наблюдения.

Статистическая обработка проведена на персональном компьютере. На основании полученных данных была создана база данных в системе Microsoft Excel. Обработка результатов осуществлялась с помощью пакета анализа в системе Microsoft Excel и программы SPSS 13.0. Достоверность полученных данных вычислялась методом парного двухвыборочного теста с использованием критерия Стьюдента для средних величин или двухвыборочного независимого t-теста для средних величин в группах с непараметрическим распределением (метод Mann — Whitney) после определения характера распределения. Корреляционный анализ — по методу Spearman.

Результаты

Работа основана на результатах обследования 40 пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией: 24 (60 %) мужчины и 16 (40 %) женщин, прошедшие полное первичное и повторное обследование на фоне приема терапии. В первую группу вошли 20 пациентов (12 мужчин и 8 женщин), получавших терапию небивололом. Во вторую группу также вошли 20 пациентов (12 мужчин и 8 женщин), принимавших бисопролол. Обе группы исходно были однородными и сопоставимыми по основным клиническим, биохимическим показателям и по данным СМАД (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с АД в группах сравнения в начале исследования (M ± m)*

Показатель	1-я группа, небиволол (n = 20)	2-я группа, бисопролол (n = 20)	p
Возраст, годы	49,60 ± 3,26	51,60 ± 3,01	НД
Пол (м/ж)	12/8	12/8	НД
ИМТ, кг/м ²	27,99 ± 0,85	30,25 ± 1,38	НД
Офисное САД, мм рт.ст.	152,50 ± 2,26	152,85 ± 1,51	НД
Офисное ДАД, мм рт.ст.	91,70 ± 1,21	92,05 ± 1,22	НД
ЧСС, уд/мин	78,05 ± 1,42	80,65 ± 1,33	НД
24САД, мм рт.ст.	134,90 ± 1,34	134,98 ± 1,84	НД
24ДАД, мм рт.ст.	81,69 ± 1,87	82,53 ± 1,83	НД
24ЧСС, уд/мин	73,82 ± 1,99	75,82 ± 2,32	НД
Креатинин, мкмоль/л	87,40 ± 2,67	88,70 ± 2,94	НД
Глюкоза, ммоль/л	5,42 ± 0,23	5,62 ± 0,27	НД
Холестерин, ммоль/л	6,18 ± 0,28	6,49 ± 0,24	НД
Триглицериды, ммоль/л	1,84 ± 0,17	2,13 ± 0,25	НД
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,29 ± 0,06	1,26 ± 0,07	НД
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,81 ± 0,18	3,92 ± 0,23	НД
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,62 ± 0,08	0,78 ± 0,16	НД
СРПВэ, м/с	11,62 ± 0,77	11,42 ± 0,60	НД
СРПВм, м/с	9,74 ± 0,32	9,68 ± 0,29	НД
цСАД, мм рт.ст.	133,75 ± 2,15	132,68 ± 2,94	НД
Aix, %	20,40 ± 2,31	17,83 ± 2,26	НД
ED, %	34,90 ± 1,14	34,10 ± 1,05	НД

Примечание: * – достоверность между группами $p < 0,05$; НД – недостоверно.

Средний возраст пациентов составил $50,60 \pm 2,17$ года. Средняя масса тела — $83,95 \pm 3,96$ кг. Средний ИМТ составил $29,12 \pm 0,82$ кг/м². Средние исходные цифры офисного САД и ДАД — $152,68 \pm 1,34$ и $91,88 \pm 0,85$ мм рт.ст. соответственно. Средняя офисная ЧСС — $79,35 \pm 0,98$ уд/мин. Средние цифры при амбулаторном мониторинговании АД: для САД — $134,94 \pm 1,12$ мм рт.ст., для ДАД — $82,11 \pm 1,29$ мм рт.ст. Среднесуточная ЧСС — $74,85 \pm 1,52$ уд/мин. Динамика офисного АД и ЧСС представлена в табл. 2. В обеих группах к концу периода наблюдения происходило достоверное снижение офисного САД и ДАД, составившее $30,5/15,95$ мм рт.ст. в группе небиволола и $30,35/17,65$ мм рт.ст. в группе бисопролола. Офисная ЧСС снизилась в группах на $7,85$ и $10,40$ уд/мин соответственно. Такое значительное снижение офисного АД можно объяснить тем, что к монотерапии добавлялся второй препарат гидрохлортиазид при недостижении целевого уровня АД через 1 месяц терапии. В обеих группах наблюдения (30 % пациентов в группе небиволола и 35 % в группе бисопролола) принимали комбинацию с ГХТ 12,5 мг. Достижение целевых уровней АД к концу лечения составило 95 % в группе небиволола и 97 % в группе бисопролола. Разница между группами по достижению целевых уровней АД была недостоверной. Таким образом, оба препарата были одинаково эффективны в снижении офисного АД.

Таблица 2. Динамика среднего офисного САД, ДАД и ЧСС ($M \pm m$)

Показатель	Небиволол, исходно (n = 20)	Небиволол, через 6 мес. (n = 20)	Δ	Бисопролол, исходно (n = 20)	Бисопролол, через 6 мес. (n = 20)	Δ
САД, мм рт.ст.	152,50 \pm 2,26	122,00 \pm 1,13*	-30,50	152,85 \pm 1,51	122,50 \pm 1,26*	-30,35
ДАД, мм рт.ст.	91,70 \pm 1,21	75,75 \pm 1,12*	-15,95	92,05 \pm 1,22	74,40 \pm 1,01*	-17,65
ЧСС, уд/мин	78,05 \pm 1,42	70,20 \pm 0,92*	-7,85	80,65 \pm 1,33	70,25 \pm 1,03*	-10,40

Примечание: * — различия с первым днем наблюдения достоверны ($p < 0,001$).

Таблица 3. Динамика показателей суточного мониторирования АД и ЧСС ($M \pm m$)

Показатель	Небиволол, исходно (n = 20)	Небиволол, через 6 мес. (n = 20)	Бисопролол, исходно (n = 20)	Бисопролол, через 6 мес. (n = 20)
24САД, мм рт.ст.	134,90 \pm 1,34	116,32 \pm 2,00*	134,98 \pm 1,84	117,50 \pm 1,49*
24ДАД, мм рт.ст.	81,69 \pm 1,87	68,84 \pm 2,19*	82,53 \pm 1,83	73,08 \pm 1,54*
24пАД, мм рт.ст.	53,21 \pm 1,57	47,48 \pm 1,31*	53,45 \pm 1,83	44,42 \pm 1,33*
24ЧСС, уд/мин	73,82 \pm 1,99	68,78 \pm 1,91*	75,82 \pm 2,32	68,59 \pm 1,39*
Ст.откл. 24САД, мм рт.ст.	15,76 \pm 0,77	15,14 \pm 0,68	16,44 \pm 0,76	15,14 \pm 0,79
Ст.откл. 24ДАД, мм рт.ст.	12,81 \pm 0,70	11,51 \pm 0,41	13,88 \pm 0,68	13,21 \pm 0,81
Ст.откл. 24пАД, мм рт.ст.	10,45 \pm 0,41	9,19 \pm 0,47	10,66 \pm 0,76	8,66 \pm 0,41
СИ САД, %	8,72 \pm 1,45	11,34 \pm 1,17	8,43 \pm 1,78	10,53 \pm 1,45
СИ ДАД, %	13,59 \pm 1,71	15,54 \pm 1,33	14,18 \pm 1,96	14,91 \pm 1,77
ВИ 24САД, %	51,45 \pm 4,21	14,71 \pm 4,49*	55,35 \pm 4,86	14,51 \pm 2,63*
ВИ 24ДАД, %	35,10 \pm 6,32	10,62 \pm 4,36*	36,38 \pm 5,87	12,28 \pm 2,92*
ИП 24САД, мм рт.ст. \cdot ч	184,43 \pm 18,37	45,12 \pm 17,29*	188,20 \pm 28,27	42,80 \pm 9,35*
ИП 24ДАД, мм рт.ст. \cdot ч	83,11 \pm 16,50	26,75 \pm 15,10*	96,76 \pm 18,88	31,89 \pm 9,08*
ДСАД, мм рт.ст.	133,79 \pm 6,40	121,83 \pm 2,25*	138,78 \pm 2,40	117,71 \pm 5,50*
ДДАД, мм рт.ст.	86,35 \pm 1,92	73,36 \pm 2,34*	86,56 \pm 2,06	77,56 \pm 1,40*
ДПАД, мм рт.ст.	53,43 \pm 1,54	48,46 \pm 1,45*	53,22 \pm 1,83	45,15 \pm 1,52*
ДЧСС, уд/мин	78,11 \pm 2,27	73,86 \pm 2,20*	80,59 \pm 2,30	74,82 \pm 1,82*
ДСт.откл. САД, мм рт.ст.	14,90 \pm 0,83	14,38 \pm 0,88	15,62 \pm 0,89	14,00 \pm 0,91
ДСт.откл. ДАД, мм рт.ст.	11,83 \pm 0,73	10,67 \pm 0,55	12,93 \pm 0,92	12,34 \pm 0,98
ДВИ САД, %	44,27 \pm 5,04	13,04 \pm 4,74*	46,54 \pm 6,54	9,16 \pm 1,68*
ДВИ ДАД, %	38,96 \pm 6,43	11,28 \pm 4,77*	40,36 \pm 6,50	10,55 \pm 1,77*
ДИП САД, мм рт.ст. \cdot ч	147,80 \pm 18,88	44,39 \pm 19,83*	171,84 \pm 35,99	28,66 \pm 6,01*
ДИП ДАД, мм рт.ст. \cdot ч	96,11 \pm 16,26	33,50 \pm 19,44*	115,67 \pm 20,40	30,61 \pm 7,38*
НСАД, мм рт.ст.	126,73 \pm 1,87	107,83 \pm 1,93*	128,18 \pm 1,69	108,90 \pm 2,08*
НДАД, мм рт.ст.	73,88 \pm 2,03	61,91 \pm 2,07*	74,85 \pm 1,96	65,61 \pm 1,88*
НПАД, мм рт.ст.	52,86 \pm 1,86	45,92 \pm 1,18*	53,79 \pm 2,05	43,29 \pm 1,10*
НЧСС, уд/мин	65,46 \pm 1,99	61,20 \pm 1,57	69,24 \pm 2,50	61,89 \pm 1,12
НСт.откл. САД, мм рт.ст.	12,92 \pm 0,77	11,31 \pm 0,64	12,48 \pm 1,04	11,80 \pm 0,83
НСт.откл. ДАД, мм рт.ст.	10,12 \pm 0,75	8,97 \pm 0,57	10,05 \pm 0,88	9,76 \pm 0,82
НСт.откл. пАД, мм рт.ст.	9,08 \pm 1,04	6,80 \pm 0,42	8,45 \pm 1,18	7,03 \pm 0,55
НИВ САД, %	62,16 \pm 5,30	16,89 \pm 4,66*	68,34 \pm 5,39	23,51 \pm 4,70*
НИВ ДАД, %	32,45 \pm 7,06	9,03 \pm 3,81*	30,21 \pm 7,17	15,57 \pm 5,07*
НИП САД, мм рт.ст. \cdot ч	241,88 \pm 31,22	43,80 \pm 14,67*	254,27 \pm 37,15	63,36 \pm 16,86*
НИП ДАД, мм рт.ст. \cdot ч	69,91 \pm 20,32	14,73 \pm 8,15*	65,15 \pm 19,24	31,01 \pm 11,40*

Примечания: * — динамика показателя достоверна ($p < 0,05$); 24 — значение показателя за сутки; Д — значение показателя за дневной период; Н — значение показателя за ночной период; Ст.откл. — стандартное отклонение; СИ — суточный индекс; ИВ — индекс времени; ИП — индекс площади.

Динамика показателей 24 часового амбулаторного мониторирования представлена в табл. 3.

На фоне проводимой терапии происходило достоверное уменьшение среднесуточного САД на 18,58 мм рт.ст. (в группе небиволола) и 17,48 мм рт.ст. (в группе бисопролола) и ДАД на 12,85 и 9,45 мм рт.ст. соответственно. Среднесуточная ЧСС снизилась на 5 уд/мин в группе небиволола и на 7,23 уд/мин в группе бисопролола ($p < 0,05$ для обеих групп). Кроме того, отмечалось достоверное снижение временного индекса для САД и ДАД, индекса нагрузки давлением для САД и ДАД. Обе схемы лечения достоверно не влияли на суточный профиль АД — СИ достоверно не изменился ни в одной группе. Дневное САД и ДАД, ночное САД и ДАД, как и 24САД и 24ДАД, достоверно снизились в обеих группах через 6 месяцев терапии. Отмечалось также снижение 24пАД, пАД за дневной и ночной периоды в обеих группах лечения, что может свидетельствовать об улучшении упругоэластических свойств артерий. Достижение целевых уровней АД при суточном мониторинге составило 90 % в группе небиволола и 85 % в группе бисопролола, что соответствует данным литературы, т.к. достижение целевого АД при СМАД несколько ниже по сравнению с офисным АД. Все это, а также аналогичные однонаправленные изменения соответствующих дневных и ночных показателей СМАД, динамика которых также представлена в табл. 3, свидетельствовало об адекватности проводимой антигипертензивной терапии [9, 14]. Влияние лечения на биохимические показатели представлено в табл. 4, в которой нами не отмечено достоверных различий по влиянию небиволола и бисопролола на уровни глюкозы, липидного спектра и креатинина крови.

Таблица 4. Влияние лечения на уровень лабораторных показателей крови

Показатель	Небиволол, исходно (n = 20)	Небиволол, через 6 мес. (n = 20)	Бисопролол, исходно (n = 20)	Бисопролол, через 6 мес. (n = 20)
Креатинин, мкмоль/л	87,40 ± 2,67	86,95 ± 2,38	88,70 ± 2,94	87,15 ± 2,45
Глюкоза, ммоль/л	5,42 ± 0,23	5,18 ± 0,08	5,62 ± 0,27	5,49 ± 0,19
Холестерин, ммоль/л	6,18 ± 0,28	5,94 ± 0,26	6,49 ± 0,24	6,29 ± 0,26
Триглицериды, ммоль/л	1,84 ± 0,17	1,58 ± 0,17	2,13 ± 0,25	2,14 ± 0,49
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,29 ± 0,06	1,31 ± 0,06	1,26 ± 0,07	1,30 ± 0,06
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,81 ± 0,18	3,49 ± 0,11	3,92 ± 0,23	3,68 ± 0,24
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,62 ± 0,08	0,69 ± 0,07	0,78 ± 0,16	0,86 ± 0,23
ИА, усл.ед.	3,51 ± 0,24	3,36 ± 0,22	4,07 ± 0,34	3,85 ± 0,54

СРПВ связана с сердечнососудистыми факторами риска, такими как артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, возраст, повышенный уровень холестерина. СРПВ является независимым фактором риска сердечнососудистой смертности. По данным литературы, уменьшение СРПВ на 1 м/с приводит к снижению общей смертности на 29 % [4]. Следовательно, изучение влияния антигипертензивной терапии на СРПВ и цАД позволит повлиять на снижение общей и сердечнососудистой смертности [3, 4, 6].

Динамика показателей центрального АД и упругоэластических свойств артерий на фоне лечения представлена в табл. 5. В группах лечения отмечалось достоверное снижение цСАД в среднем на $13,78 \pm 2,36$ мм рт.ст. Уровень цСАД достоверно снизился в обеих группах, но в группе небиволола это снижение было достоверно больше по сравнению с группой бисопролола и составило $17,55 \pm 3,86$ и $8,67 \pm 1,57$ мм рт.ст. соответственно. Разница в достижении цСАД — 8,88 мм рт.ст. ($p < 0,05$). Таким образом, при одинаковом снижении АД на плечевой артерии в группе небиволола происходило достоверно большее снижение цСАД и достижение меньшего на 8,88 мм рт.ст. уровня цСАД по сравнению с группой бисопролола. В группе бисопролола отмечалось хоть и недостоверное (повидимому, в связи с небольшим числом наблюдений), но увеличение A_{ix} более чем в 2 раза

по сравнению с группой небиволола, что свидетельствует об увеличении дополнительной нагрузки на сердце за счет суммации прямой и отраженной волн и может объяснить различия между уровнем достигнутого цСАД в группах лечения. Нами отмечено также улучшение упругоэластических свойств артерий за счет снижения СРПВ в обеих группах по артериям как эластического типа, так и мышечного. Однако наблюдалась разница в динамике СРПВ при анализе групп отдельно. Так, в группе небиволола выявлено достоверное снижение СРПВ по артериям эластического типа на 1,61 м/с. В группе биспролола снижение СРПВэ тоже наблюдалось на 1 м/с, но это снижение было недостоверным (возможно, в связи с небольшим числом наблюдений). В обеих группах СРПВ по артериям мышечного типа имела тенденцию к снижению, и, как результат, достоверное снижение наблюдалось в общем по группам за счет большего числа наблюдений. Нами не отмечено существенных отличий в динамике ED в обеих группах. По данным некоторых авторов, на фоне лечения биспрололом отмечалось достоверное увеличение данного показателя, что свидетельствовало об удлинении систолы при уменьшении ЧСС в данной группе пациентов [9, 13, 16–18].

Таблица 5. Динамика скорости распространения пульсовой волны и цСАД на фоне лечения

Показатель	Всего (n = 40)		Небиволол (n = 20)		Биспролол (n = 20)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
СРПВэ, м/с	11,52 ± 0,48	10,23 ± 0,37**	11,62 ± 0,77	10,01 ± 0,57*	11,42 ± 0,60	10,45 ± 0,44
СРПВм, м/с	9,71 ± 0,21	9,20 ± 0,20**	9,74 ± 0,32	9,00 ± 0,25	9,68 ± 0,29	9,40 ± 0,33
ED, %	34,50 ± 0,77	33,20 ± 0,68	34,90 ± 1,14	33,05 ± 1,03	34,10 ± 1,05	33,35 ± 0,92
Aix, %	19,18 ± 1,61	21,21 ± 1,32	20,40 ± 2,31	21,60 ± 1,93	17,83 ± 2,26	20,10 ± 1,74
цСАД, мм рт.ст.	133,71 ± 1,76	120,37 ± 2,32**	133,75 ± 2,15	116,22 ± 3,53*	132,68 ± 2,94	123,84 ± 2,74*
Δ цСАД, мм рт.ст.	-13,78 ± 2,36		-17,55 ± 3,86		-8,67 ± 1,57 [#]	
Δ Aix, %	+1,78 ± 1,40		+1,2 ± 2,16		+2,94 ± 1,7	

Примечания: * – достоверность отличий по сравнению с исходом $p < 0,05$; ** – достоверность отличий по сравнению с исходом $p < 0,001$; [#] – достоверность отличий между группами $p < 0,05$.

Терапия на основании небиволола и биспролола не потребовала отмены препарата ни в одной из групп. Наблюдались легкие побочные эффекты в виде головных болей у 2 пациентов в группе небиволола на 1м месяце лечения, которые прошли при коррекции терапевтической дозы. У 3 больных в группе биспролола наблюдались головокружение, головная боль, которые также исчезли после коррекции дозы препарата.

Таблица 6. Корреляционные связи *цСАД* на фоне лечения

Показатель	<i>цСАД</i> исходно	<i>цСАД</i> в конце	Δ <i>цСАД</i>
Офисное САД исходно	–	0,34, p = 0,036	0,48, p = 0,002
Офисное САД в конце	–	0,43, p = 0,007	0,36, p = 0,03
24САД исходно	0,44, p = 0,005	–	–
24САД в конце	–	–	0,35, p = 0,03
24пАД исходно	0,47, p = 0,002	–	–
24ЧСС исходно	–0,48, p = 0,002	–	0,41, p = 0,01
ДпАД исходно	0,46, p = 0,003	–	–0,36, p = 0,03
ДЧСС исходно	–0,50, p = 0,001	–	0,40, p = 0,01
НСАД исходно	0,48, p = 0,002	–	–
НСАД в конце	–0,36, p = 0,03	–	–
НДАД в конце	–0,34, p = 0,03	–	–
НпАД исходно	0,46, p = 0,004	–	–
НЧСС исходно	–0,41, p = 0,01	–	0,35, p = 0,03
СРПВэ исходно	–	0,34, p = 0,04	–
СРПВэ в конце	–	0,43, p = 0,006	0,35, p = 0,03
<i>цСАД</i> исходно	–	–	–0,42, p = 0,008
<i>цСАД</i> в конце	–	–	0,64, p < 0,001

Мы попытались определить факторы, которые могут быть связаны с центральным САД и степенью его снижения в общей группе обследованных. Корреляционный анализ проводили по Spearman. Данные представлены в табл. 6. В начале исследования *цСАД* высокодостоверно коррелировало с уровнем пульсового АД при суточном мониторинговании. Причем эта корреляция прослеживалась как за 24часовой период, так и в дневной и ночной периоды. Пульсовое АД является тесно связанным с упруго-эластическими свойствами артерий. В конце исследования *цСАД* достоверно коррелировало со скоростью распространения пульсовой волны по артериям эластического типа. СРПВэ характеризует эластические свойства артерий и зависит от давления растягивания. Более высокое *цСАД* вызывает более высокое давление растяжения и большую СРПВэ. Степень снижения *цСАД* (D *цСАД*) достоверно коррелировала с уровнем *цСАД* в начале и в конце исследования. Чем большим было исходное офисное САД, тем большим — снижение *цСАД* в конце лечения. Отмечалась стойкая корреляционная связь ЧСС при суточном мониторинговании как за весь период, так и в дневное и ночное время со степенью снижения *цСАД*. Чем больше была ЧСС в начале лечения, тем больше снижалось *цСАД* в конце. В начале лечения *цСАД* обратно коррелировало с исходной ЧСС при суточном мониторинговании. Чем меньше была ЧСС исходно, тем выше *цСАД* в начале лечения. Таким образом, *цСАД* связано с уровнем пАД, САД и ЧСС, измеренными при суточном мониторинговании АД, и СРПВ по артериям эластического типа.

Дискуссия

Возраст и уровень АД являются двумя основными факторами, определяющими повышение жесткости артериальной стенки [1, 2, 11]. В данный момент удалось четко определить, что развитие гипертонической болезни сопровождается структурнофункциональной перестройкой сердечнососудистой системы, охватывающей как миокард, так и различные сегменты сосудистого русла. Наиболее простым методом оценки упругоэластических свойств артерий является определение скорости распространения пульсовой волны. Наряду с этим проводят анализ основных показателей, характеризующих кривую

пульсовой волны. Индекс прироста Aix — это отношение (в процентах) разности между вторым и первым систолическим пиком кривой пульсовой волны к пульсовому АД. Оно может быть с отрицательным значением, преимущественно у молодых людей с эластичными сосудами. Индекс прироста зависит от интенсивности отражения пульсовой волны, продолжительности периода изгнания крови из желудочков сердца, времени отражения пульсовой волны (время распространения пульсовой волны от сердца на периферию и в обратном направлении). Чем больше скорость, тем раньше встречается отраженная пульсовая волна с прямой, тем раньше возникает первый систолический пик и тем больше отличие между вторым и первым систолическим пиком. Интенсивность отражения зависит от диаметра и эластичности малых артерий и артериол. Aix увеличивается при повышении среднего АД, уменьшается при увеличении ЧСС, отрицательно коррелирует с ростом человека. Этим фактом объясняется большее значение Aix у женщин в популяции. Время изгнания ET — процентное соотношение между продолжительностью систолы и общим периодом «систола плюс диастола». Независимо от уровня АД индекс прироста повышается с возрастом, у пациентов с гиперхолестеринемией, сахарным диабетом 1го типа. Прирост Aix на 10 % сопровождается увеличением риска сердечнососудистых событий в 1,28 раза независимо от других факторов [2, 5, 6, 13, 14].

В связи с этим наиболее перспективным в данный момент направлением является проведение дальнейших исследований по влиянию медикаментозной терапии на ключевые показатели СРПВ, центральное пульсовое и центральное аортальное давление как с точки зрения ранней диагностики повреждения органовмишеней, так и с целью разработки в дальнейшем новой методики профилактики сердечнососудистых осложнений.

В большинстве исследований ранее уже был показан положительный вазодилатирующий эффект небиволола и его влияние на снижение кардиоваскулярного риска. Однако детальная оценка эффективности данного препарата в плане улучшения упруго-эластических свойств артерий путем оценки изменения СРПВ на фоне приема небиволола ранее не проводилась [7, 12, 13, 15].

В нашем исследовании было выявлено более выраженное снижение центрального аортального давления на фоне приема небиволола по сравнению с биспрололом, хотя снижение артериального давления, измеренного на плечевой артерии, в этих группах было равнозначным. Этот факт возможно объяснить влиянием небиволола на периферическую вазодилатацию, вследствие которой значительно снижается степень выраженности возвращенной волны, и, следовательно, происходит снижение центрального давления в аорте. В группе биспролола подобная зависимость не наблюдалась [21].

Кроме того, возможно, что и за счет NOзависимого механизма воздействия на сосудистую стенку наблюдалось более выраженное, чем в группе биспролола, снижение СРПВ, что говорит о достоверном более благоприятном влиянии небиволола на упругоэластические свойства артерий [24].

В исследовании Kamrus et al. изучали влияние небиволола и метопролола на цАД, скорость распространения пульсовой волны у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией в течение 1 года [12]. Не было отмечено разницы в величинах СРПВ и индексе аугментации через 1 год в группах небиволола и метопролола. Снижение центрального систолического давления, центрального диастолического давления и центрального пульсового давления было отмечено только в группе небиволола. Так, центральное

пульсовое давление уменьшилось в группе небиволола на 6,2 мм рт.ст. по сравнению с 0,9 мм рт.ст. в группе метопролола ($p < 0,05$).

Результаты нашего исследования демонстрируют, что бетаадреноблокатор с вазодилатирующими свойствами небиволол достоверно снижает центральное аортальное давление и улучшает упругоэластические свойства артерий. Результаты исследования подтверждают, что бетаадреноблокаторы без вазодилатирующих свойств имеют гораздо меньший эффект на САД. Два других коротких исследования (4 и 5 недель) также показали преимущества небиволола по сравнению с атенололом по влиянию на центральное пульсовое давление [9, 10, 17].

В исследовании CAFE показано, что снижение центрального пульсового давления даже на 3 мм рт.ст. было связано с лучшим исходом сердечнососудистых событий [26]. В исследовании EXPLOR показано, что лечение комбинацией «амлодипин + атенолол» 24 недели по сравнению с комбинацией «амлодипин + валсартан» имело меньший эффект по влиянию на САД. Так, разница в группах по снижению центрального систолического давления составила 4 мм рт.ст. [13, 16].

Таким образом, полученные результаты исследования двух высокоселективных б-блокаторов позволяют нам косвенно говорить о более положительном влиянии небиволола на снижение сердечнососудистого риска. В исследование были включены основные показатели, используемые в оценке кардиоваскулярного риска. Однако для того, чтобы достоверно доказать наличие такой прямо пропорциональной зависимости, следует проводить в дальнейшем проспективные мультицентровые рандомизированные исследования.

Выводы

1. Использование небиволола в комбинации с гидрохлортиазидом (12,5 мг) у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией обеспечивает достоверное снижение как офисного САД и ДАД (на 30,5/15,95 мм рт.ст.), так и среднего суточного САД и ДАД (на 18,58/12,85 мм рт.ст.) и среднесуточной ЧСС (на 5,0 уд/мин).
2. Использование бисопролола в комбинации с гидрохлортиазидом (12,5 мг) у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией обеспечивает достоверное снижение как офисного САД и ДАД (на 30,35/17,65 мм рт.ст.), так и среднего суточного САД и ДАД (на 17,48/9,45 мм рт.ст.) и среднесуточной ЧСС (на 7,23 уд/мин).
3. Терапия небивололом уменьшала центральное САД на 17,55 мм рт.ст., что достоверно больше по сравнению с группой бисопролола — 8,67 мм рт.ст. ($p < 0,05$ между группами), при одинаковом снижении офисных цифр артериального давления и давления при суточном мониторинге.
4. Терапия небивололом улучшала упругоэластические свойства артерий по сравнению с группой бисопролола, уменьшая СРПВ по артериям эластического типа с $11,62 \pm 0,77$ до $10,01 \pm 0,57$ м/с ($p < 0,05$).
5. Терапия небивололом и бисопрололом хорошо переносилась больными и не требовала отмены препарата.

Список литературы

1. Маликов М. Жесткость сосудов как универсальный фактор риска у пациентов с артериальной гипертензией // *Здоровье Украины*. — 2012. — № 25. — С. 5253.
2. Радченко А.Д., Михеева К.В., Сиренко Ю.Н. и др. Клиническое исследование ЭЛИЗА. Результаты бмесячного наблюдения. — Донецк: Издательский дом «Заславский», 2011. — 64 с.
3. AgabitiRosei E., Porteri E., Rizzoni D. et al. Arterial stiffness, hypertension, and rational use of nebivolol // *Vasc. Health Risk Manag.* — 2009. — Vol. 5. — P. 353360.
4. Bavry A.A., Anderson R.D., Gong Y. et al. Outcomes Among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the INternational VErampil-SR/Trandolapril SStudy // *Hypertension*. — 2010. — Vol. 55. — P. 4853.
5. Boutouyrie P., Achouba A., Trunet P. et al. EXPLOR Trialist Group Amlodipinevalsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipineatenolol combination: the EXPLOR study // *Hypertension*. — 2010. — Vol. 55. — P. 13141322.
6. Cheng H.M., Lang D., Tufanaru C. et al. Measurement accuracy of noninvasively obtained central blood pressure by applanation tonometry: A systematic review and metaanalysis // *Int. J. Cardiol.* — 2012, May 21.
7. Cockcroft J. A review of the safety and efficacy of nebivolol in the mildly hypertensive patient // *Vasc. Health Risk Manag.* — 2007. — Vol. 3. — P. 909917.
8. Dhakam Z., Mc Eniery C.M., Yasmin et al. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity // *Am. J. Hypertens.* — 2006. — Vol. 19. — P. 214219.
9. Dhakam Z., Yasmin, McEniery C.M. et al. Acomparision of atenolol and nebivolol in isolatedsystolic hypertension // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26. — P. 351356.
10. Epstein B.J., Anderson S. Discordant effects of betablockade on central aortic systolic and brachial systolic blood pressure: considerations beyond the cuff // *Pharmacotherapy*. — 2007. — Vol. 27. — P. 13221333.
11. Fujime M., Tomimatsu T., Okaue Y. et al. Central aortic blood pressure and augmentation index during normal pregnancy // *Hypertens. Res.* — 2012. — Vol. 35. — P. 633638.
12. Kampus P., Serg M., Kals J. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness // *Hypertension*. — 2011. — Vol. 57. — P. 11221128.
13. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: metaanalysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // *BMJ*. — 2009. — Vol. 19. — P. 338:b1665.
14. Mackenzie I.S., McEniery C.M., Dhakam Z. et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension // *Hypertension*. — 2009. — Vol. 54. — P. 409413.
15. Mahmud A., Feely J. Betablockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection // *Am. J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 21. — P. 663667.
16. Manisty C.H., Hughes A.D. Metaanalysis of the comparative effects of different classes of antihypertensive agents on brachial and central systolic blood pressure, and augmentation index // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2013. — Vol. 75. — P. 7992.
17. Manisty C.H., Zambanini A., Parker K.H. et al. Differences in the magnitude of wave reflection account for differential effects of amlodipine versus atenololbased regimens on central blood pressure: an AngloScandinavian Cardiac Outcome Trial substudy // *Hypertension*. — 2009. — Vol. 54. — P. 724730.

18. Ong K.T., Delorme S., Pannier B. et al. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by shortterm and longterm antihypertensive treatment: a metaanalysis of individual data in 294 patients // *J. Hypertens.* — 2011. — Vol. 29. — P. 10341042.
19. Safar M.E. Effect of angiotensin II blockade on central blood pressure and arterial stiffness in subjects with hypertension // *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* — 2010. — Vol. 3. — P. 167173.
20. Sharman J.E., Marwick T.H., Abhayaratna W.P et al. Rationale and design of a randomized study to determine the value of central Blood Pressure for GUIDing managEment of hypertension: the BP GUIDE study // *Am. Heart J.* — 2012. — Vol. 163. — P. 761767.
21. Soanker R., Naidu M.U., Raju S.B. et al. Effect of beta1blocker, nebivolol, on central aortic pressure and arterial stiffness in patients with essential hypertension // *Indian J. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 44. — P. 407411.
22. Takami T., Saito Y. Effects of Azelnidipine plus OlmesaRTAn versus amlodipine plus olmesartan on central blood pressure and left ventricular mass index: the AORTA study // *Vasc. Health Risk Manag.* — 2011. — Vol. 7. — P. 383390.
23. Tomlinson L.A., Selvarajah V., Wilkinson I.B. Ratelimiting step: can different effects of antihypertensives on central blood pressure be translated into outcomes? // *Hypertension.* — 2011. — Vol. 57. — P. 10471048.
24. Vitale C., Marazzi G., Iellamo F. et al. Effects of nebivolol or irbesartan in combination with hydrochlorothiazide on vascular functions in newlydiagnosed hypertensive patients: the NINFE (Nebivololo, Irbesartan Nella Funzione Endoteliale) study // *Int. J. Cardiol.* — 2012. — Vol. 8. — Vol. 155. — P. 279284.
25. Wang K.L., Cheng H.M., Chuang S.Y. et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27. — P. 461467.
26. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. CAFE Investigators; AngloScandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee Differential impact of blood pressurelowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study // *Circulation.* — 2006. — Vol. 113. — P. 12131225.