

# Современные возможности модификации сосудистого старения

Ливенцева М.М., Черняк С.В.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Liventseva M., Chernak S.

Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

## Modern opportunities for modifying vascular aging

**Резюме.** Определяли показатели центральной гемодинамики и жесткости сосудистой стенки методом аппланационной тонометрии 27 пациентам с эссенциальной артериальной гипертензией I–II степени, не получавшим антигипертензивную терапию или не достигшим целевых показателей артериального давления на фоне проводимого лечения. Исследование проводилось до и спустя 3 месяца терапии поликомпонентным препаратом Триномия® со средней дозой рамиприла  $5,8 \pm 1,3$  мг. Целевой уровень офисного артериального давления был достигнут у 85,2% пациентов, центрального систолического и пульсового артериального давления – у 81,5% и 85,2% пациентов соответственно, что сопровождалось выраженным снижением интегрального показателя жесткости артериальной стенки – сосудистого возраста. Сочетание рамиприла, аторвастатина и ацетилсалициловой кислоты (в виде полипилл – Триномия®) представляется эффективным подходом для воздействия на жесткость сосудистой стенки и поддержания оптимальным сосудистого возраста. **Ключевые слова:** артериальная гипертензия, жесткость сосудистой стенки, центральное артериальное давление, сосудистый возраст, Триномия®.

Медицинские новости. – 2023. – №3. – С.

**Summary.** 27 patients with essential arterial hypertension of I–II degree, who did not receive antihypertensive therapy or did not reach the target blood pressure indicators during the treatment, were determined indicators of central hemodynamics and stiffness of the vascular wall using applanation tonometry. The study was conducted before and after 3 months of therapy with the multicomponent drug Trinomia® with an average dose of ramipril  $5.8 \pm 1.3$  mg. The target level of office systolic and diastolic blood pressure was achieved in 85.2% of patients, the target level of central systolic and pulse blood pressure in 81.5% and 85.2% of patients, respectively, which was accompanied by a pronounced decrease in the integral index of arterial wall stiffness – vascular age. The combination of ramipril, atorvastatin and acetylsalicylic acid (as a polypill – Trinomia®) appears to be an effective approach for influencing vascular wall stiffness and maintaining optimal vascular age.

**Keywords:** arterial hypertension, vascular wall stiffness, central arterial pressure, vascular age, Trinomia®.

Meditsinskie novosti. – 2023. – N3. – P.

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться наиболее актуальной проблемой здравоохранения большинства стран мира, в том числе и Республики Беларусь, несмотря на существенный прогресс последних десятилетий в сфере диагностики и лечения кардиоваскулярной патологии. Экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) прогнозируется дальнейший рост сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности как в развитых, так и развивающихся странах, обусловленный старением населения и особенностями образа жизни. В нашей стране жертвами сердечно-сосудистых заболеваний становятся практически 25–30% от всего населения. В XXI веке человечество неуклонно стареет, и к 2050 году в развитых странах население старше 60 лет увеличится в 2 раза (по данным ВОЗ), поэтому вопрос продления активного долголетия стоит достаточно остро. Для продления активного трудоспособного периода жизни необходимо поддержание здорового старения, что является также одним из методов ранней профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Главным маркером старения организма служит биологический возраст

сосудов. К основным механизмам сосудистого старения относят оксидативный стресс, эндотелиальную дисфункцию, хроническое воспаление и возрастную дисрегуляцию циркадианной системы. Сосудистое старение состоит из процесса старения эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов. Клеточное старение – это вызванная стрессом необратимая остановка клеточного цикла соматических клеток, способных к пролиферации. В качестве стресса могут выступать воздействия, вызывающие трудно восстанавливаемые повреждения ДНК. Существует два типа клеточного старения: репликативное старение и преждевременное старение, вызванное стрессом. Прекращение клеточного деления вызывает остановку роста клеток, что называется репликативным старением и является следствием истощения теломер (концевых участков ДНК на концах хромосом). Функцией теломер являются защита хромосом от деградации и «слипания» их друг с другом. Считается, что укорочение хромосом до определенного размера обуславливает процесс клеточного старения, а длина теломер может служить мерой клеточного потенциала

деления [2]. Стареющие клетки изменяют свою морфологию и паттерн экспрессии генов, что нарушает основные клеточные функции. Эти изменения вызывают дисфункциональный сосудистый фенотип, который усиливает воспаление, тромбоз и атеросклероз с нарушением вазорелаксации, ангиогенеза и регенерации сосудов [3].

Основной характеристикой состояния сосудистой стенки, сосудистого старения и предиктором сердечно-сосудистых осложнений принято считать артериальную жесткость, она может рассматриваться в качестве интегрального показателя сердечно-сосудистого риска. Артериальная жесткость является основным индикатором старения сосудов и зависит от возраста, уровня артериального давления (АД), курения, массы тела, гиперхолестеринемии, нарушений углеводного обмена. При ранжировании пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями решающее значение придается стратификации риска, которая строится на раннем выявлении повреждений органов-мишеней, одним из которых является повышение сосудистой жесткости. Инсульт и инфаркт относятся к кате-

гории макрососудистых осложнений и самым тесным образом связаны с повышением жесткости артериальной стенки крупных магистральных сосудов у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). При патофизиологически разных процессах, происходящих в сосудистой стенке (атеросклерозе и артериосклерозе), наблюдается увеличение артериальной жесткости. Атеросклероз – это заболевание интимы, при котором образуется фиброзно-атеросклеротическая бляшка и происходит окклюзия сосуда. При артериосклерозе поражается средний слой сосудистой стенки с увеличением содержания в ней коллагена, кальцификацией, гиперплазией и гипертрофией гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к соответствующей гипертрофии артериальной стенки и увеличению сосудистой жесткости.

Эффективная работа сердечно-сосудистой системы обеспечивается сократительной способностью миокарда, а также транспортной и демпфирующей функциями магистральных артерий. Аорта, обладая высокой эластичностью, способна мгновенно поглотить ударный объем и перевести значительную часть энергии сердечного сокращения на период диастолы. Это приводит к снижению в аорте систолического артериального давления (САД) и повышению диастолического артериального давления (ДАД), тем самым уменьшается повреждающее действие пульсовой волны на сосуды мозга, сердца и почек, но кровоснабжение их при этом улучшается. Кроме того, благодаря эластическим свойствам, магистральные артерии генерируют пульсовую волну, распространяющуюся вдоль артериального дерева, на пути которой образуется множество отраженных волн, которые наслаиваются на проходящую волну и прогрессивно усиливают ее (амплифицируют) от центра к периферии. Поэтому уровень САД в периферических артериях выше, чем в аорте. Это явление играет важную физиологическую роль, позволяет сохранить энергию пульсовой волны и обеспечить капиллярный кровоток. Отраженные волны, распространяются и в ретроградном направлении, достигают основания аорты и в физиологических условиях увеличивают центральное давление преимущественно в начальный период диастолы. Это улучшает коронарный кровоток [4–6].

Патофизиологические механизмы центрального АД (ЦАД) более сложные, чем периферического АД, традиционного измеряемого на плечевой артерии. Уровень ЦАД является показателем, косвенно отражающим состояние всего сердечно-сосудистого русла, он определяет перфузию внутренних органов и является наиболее интегративным гемодинамическим показателем, отражая среднее давление в аорте в течение одного сердечного цикла. Величина ЦАД и нагрузка на левый желудочек определяются не только минутным объемом сердца и общим периферическим сосудистым сопротивлением, но также характеристиками эластичности аорты, структурно-функциональным состоянием артерий среднего калибра и микроциркуляторного русла, временными характеристиками и амплитудой отраженных волн.

Жесткость сосудистой стенки является чрезвычайно важным фактором, влияющим на соотношение параметров, формирующих величины САД, ДАД и пульсового артериального давления (ПАД) [7]. Она зависит от выраженности атеросклеротических изменений, скорости и степени возрастной инволюции важнейших структурных белков эластина и фибулина, возрастного повышения жесткости коллагена, генетически обусловленных особенностей эластиновых волокон и от уровня АД [8–10].

Результаты многочисленных исследований продемонстрировали тесную связь между частотой развития сердечно-сосудистых осложнений и показателями артериальной жесткости. Кроме того, при оценке артериальной жесткости значительная доля пациентов средней группы риска может быть переклассифицирована в группу более высокого сердечно-сосудистого риска [5].

Высокая жесткость магистральных артерий различными путями способствует росту в аорте САД и снижению ДАД. Это приводит к увеличению повреждающего действия пульсовой волны на сосуды мозга, сердца, почек, снижается их кровоснабжение, при этом увеличивается нагрузка на миокард, что способствует развитию и прогрессированию ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной и почечной недостаточности. Изменение механических свойств крупных

артерий имеет четкую патофизиологическую связь с клиническими исходами [8].

Крупные артерии в настоящее время рассматриваются как самостоятельно функционирующий орган, смягчающий пульсовую волну и поглощающий энергию во время систолического компонента пульсового потока, обладающий, кроме этого, эндокринными и паракринными функциями [9]. У пациентов с АГ при нарушении демпфирующей функции крупных кровеносных сосудов, происходит преждевременное возвращение в кровоток отраженной волны, повышается САД, снижается ДАД и увеличивается ПАД, что приводит к возрастанию сопротивления выбросу крови из левого желудочка с постепенным развитием его гипертрофии, а также повреждением эндотелия артерий [10–13]. Изменение упруго-эластических свойств сосудистой стенки в первую очередь происходит в крупных проводящих артериях и имеет место уже на ранних стадиях заболевания. Сила связи жесткости артерий с уровнем АД увеличивается по мере прогрессирования АГ [9, 10, 14].

«Золотым стандартом» измерения сосудистой жесткости является скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), измерение которой позволяет диагностировать поражение артерий не только при наличии клинической патологии, но и на доклинической стадии [15–17]. Впервые сосудистая стенка была обозначена как орган-мишень при АГ в Рекомендациях Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению АГ 2007 года, а повышенная СРПВ была включена в перечень критериев субклинического поражения органов-мишеней [18]. Согласно данным рекомендациям, показателем значительных нарушений функции аорты у пациентов среднего возраста с АГ было предложено пороговое значение СРПВ > 12 м/сек. В последующем было опубликовано согласительное заявление, где пороговое значение скорректировано до 10 м/сек [19]. СРПВ отражает упруго-эластические свойства артерий, прежде всего эластического типа, является маркером прогрессирования атеросклероза и развития сосудистых осложнений. По результатам мета-анализа 16 рандомизированных клинических исследований с участием

**Таблица 1** Клинико-антропометрическая характеристика пациентов с АГ I и II степени (M±SD)

Параметр	Величина (n=102)
Возраст, лет	56,4±8,2
Мужчины, n (%)	16 (59,3%)
Женщины, n (%)	11 (40,7%)
Рост, см	176,5±14,6
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,3±5,4
САД, мм рт. ст.	149,5±13,2
ДАД, мм рт. ст.	95,9±10,1
ЧСС, уд/мин.	73,4±7,2

17 600 респондентов, было доказано, что СРПВ является предиктором развития ИБС, риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них, независимо от других установленных сердечно-сосудистых факторов риска [20].

Одним из немодифицируемых факторов снижения эластичности сосудистой стенки является возраст. Процесс старения является неотъемлемой частью человеческого жизненного цикла. Хронологический (паспортный) возраст определяется по дате рождения, биологический – по динамике физиологического состояния организма. У некоторых людей изменения упруго-эластических свойств сосудистой стенки происходят и в молодом возрасте. Феномен, когда сосудистый возраст не соответствует паспортному, описан как синдром раннего, или преждевременного, сосудистого старения. Ускоренное старение сосудистой стенки повышает риск развития осложнений, поэтому в последнее время «сосудистый возраст» рассматривается как важный независимый показатель индивидуального риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [21]. Оценка сосудистого возраста обусловлена потребностью более точного определения структурных и функциональных изменений в организме и прогнозирования неблагоприятных исходов [22]. Поскольку возрастное снижение функциональной активности органов и систем носит достаточно закономерный характер, представляется возможным оценить степень сосудистого старения по совокупности функциональных параметров. Биомеханические свойства сосудов, в частности такой показатель упруго-вязкого состояния артерий, как СРПВ, рассматриваются в качестве

одного из критериев биологического возраста, поскольку, демонстрируя тесную зависимость с хронологическим возрастом в совокупности с другими критериями, описывают замедленный либо ускоренный тип старения индивидуума [23, 24]. Что же касается сосудистого старения, именно прогрессивное нарастание жесткости центральных артерий является его основным маркером [25, 26]. 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. В ряде исследований подчеркивается роль воспаления в патогенезе жесткости крупных артерий [27, 28].

Поскольку повышенная артериальная жесткость нередко предшествует клинической манифестации сердечно-сосудистых событий и является предиктором смертности пациентов с АГ, при определении тактики лечения следует учитывать влияние препаратов на СРПВ и другие показатели эласто-тонических свойств артерий. Одним из механизмов повышения податливости артерий является снижение артериальной жесткости, которое может быть достигнуто антигипертензивными препаратами за счет снижения давления растяжения. Однако проводившиеся сравнительные исследования выявили существенные различия во влиянии лекарственных средств на артериальную жесткость при сопоставимом снижении уровня АД. Это позволяет предполагать, что некоторые лекарственные препараты обладают непосредственным воздействием на эластические свойства сосудистой стенки, не связанным с их гипотензивным эффектом. Однако в настоящее время терапия АГ, атеросклероза и дислипидемий проводится в неоптимальном режиме, что зачастую связано с низкой приверженностью пациентов к поликомпонентному режиму лечения и высокой стоимостью лекарственных средств. Неконтролируемый рост сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений обусловлен отсутствием адекватного медикаментозного лечения. Для преодоления этих препятствий была предложена концепция создания полипилл (от англ. *poly pill* – комбинированные многокомпонентные препараты) – одной таблетки, содержащей несколько действующих веществ. Технология полипилл позволяет

преодолеть такую сложную проблему, как физико-химическая несовместимость и взаимодействие препаратов, способствуя их правильному высвобождению и сохранению биоэквивалентности каждого активного агента. Основная идея заключается в соединении в одной оральной лекарственной форме важного набора ингредиентов, позволяющем решить глобальную задачу уменьшения развития сердечно-сосудистых осложнений и обусловленной ими смертности. Для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний был разработан многокомпонентный полипилл – Триномия®, Феррер. В состав полипилл Триномия®, Феррер входят ацетилсалициловая кислота (100 мг), ингибитор ангиотензинпревращающего фермента рамиприл (в дозах 2,5; 5 и 10 мг) и аторвастатин (20 мг), каждый из которых обладает убедительной доказательной базой в области вторичной сердечно-сосудистой профилактики. При использовании препарата Триномия®, Феррер было получено значительное улучшение липидного профиля в виде дальнейшего снижения липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на 7% в сравнении с рамиприлом, что предполагает наличие синергического эффекта. Аналогичное снижение ЛПНП при использовании монотерапии аторвастатином было получено при удвоении его дозы [29]. Вопросы безопасности применения полипилл Триномия®, Феррер в сравнении с комбинацией монопрепаратов изучались в исследовании J.M. Castellano и соавт. [30] с участием 695 пациентов. В ходе наблюдения был доказан высокий профиль безопасности как компонентов, так и поликапсулы в целом. Результаты испытания подтвердили увеличение приверженности пациентов к терапии на 22% при использовании полипилл. Убедительное доказательство эффективности новой стратегии увеличения приверженности терапии при использовании полипилл по сравнению с традиционной терапией (на 58%) было получено в мета-анализе SPACE Collaboration с участием 3 тысяч пациентов.

Появление поликомпонентного препарата Триномия®, Феррер в Республике Беларусь предвосхитило проведение исследования, целью которого было определение состояния артериальной жесткости и сосудистого возраста в динамике у пациентов с артериальной гипертензией I и II степени в процессе терапии.



**Таблица 2** Показатели аппланационной тонометрии у пациентов с АГ I и II степени в процессе терапии препаратом Триномия®, Феррер в течение 3 месяцев (M±SD)

Показатель	Исходное состояние, n=27	Через 3 месяца терапии, n=27	Достоверность различий показателей между исходными данными и через 3 месяца терапии
Центральное САД, мм рт. ст.	136,8±12,2	119,2±10,8	<0,02
Центральное ПАД, мм рт. ст.	52,8±6,2	39,2±5,9	<0,05
Индекс аугментации в аорте (Aix), %	25,3±6,4	16,4±5,2	<0,05
СРПВ в аорте, м/сек	10,2±3,6	8,8±2,6	<0,05
Возраст сосудистой стенки, лет	69,5±8,3	52,3±8,08	<0,05

В исследовании приняли участие 27 пациентов с эссенциальной АГ, не получавших антигипертензивную терапию или не достигших целевых показателей АД на фоне проводимого лечения. Критериями включения в исследование были: установленный диагноз эссенциальной АГ, возраст 30–65 лет, подписанное информированное согласие. При назначении поликомпонентного препарата Триномия®, Феррер средняя доза рамиприла составила 5,8±1,3 мг.

Из исследования были исключены лица с верифицированной симптоматической АГ, стенозирующим атеросклерозом прецеребральных артерий, мерцательной аритмией (и другими нарушениями ритма), сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточностью, нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда. Всем обследованным пациентам проводились сбор жалоб и анамнеза, общесоматический осмотр с измерением АД методом Короткова. Показатели центральной гемодинамики и жесткости сосудистой стенки определялись методом аппланационной тонометрии с использованием прибора SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия). Пульсовая волна регистрировалась высокоточным аппланационным тонометром (Millar®) последовательно на сонной и бедренной артериях с одновременной записью электрокардиограммы. При помощи данного прибора также определялись следующие показатели: систолическое, диастолическое, пульсовое давление в аорте, индекс и давление аугментации. Обработка полученной информации осуществлялась с использованием программного обеспечения SphygmoCor CvMS. Исследование проводилось до и спустя 3 месяца терапии препаратом Трино-

мия®, Феррер. Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью статистических пакетов STATISTICA 10 и SPSS-20. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

Среди обследуемых 27 пациентов с АГ было 16 мужчин и 11 женщин, в 20 случаях диагностирована АГ I степени, в 7 – АГ II степени; средний возраст – 56,4±8,2 года, средняя длительность заболевания – 6,4±1,3 года. Уровни офисного САД и ДАД составили 149,5±13,2 и 95,9±10,1 мм рт. ст. соответственно. Клинико-антропометрические данные пациентов с АГ приведены в таблице 1.

При проведении сфигмографии с целью оценки упруго-эластических свойств крупных артерий у пациентов с АГ I и II степени были выявлено, что уровень центрального аортального давления, индекс аугментации, скорость распространения пульсовой волны и сосудистый возраст превышали референтные значения (табл. 2).

В процессе терапии препаратом Триномия®, Феррер были получены значимые различия между исходным состоянием и показателями спустя 3 месяца лечения. Целевой уровень офисного САД и ДАД, отсутствующий до начала терапии препаратом Триномия®, Феррер, был достигнут у 85,2% пациентов. По уровню центральных САД и ПАД 81,5% и 85,2% пациентов соответственно к третьему месяцу терапии достигли целевых значений.

В результате проведенного лечения были получены достоверные различия всех изученных показателей сфигмографии у пациентов с АГ I и II степени, что свидетельствует о значимом положительном влиянии препарата Триномия®, Фер-

рер на снижение жесткости сосудистой стенки. Снижение СРПВ от 9,4±3,6 до 7,8±2,6 м/с (p<0,05) через 3 месяца может свидетельствовать, что аторвастатин снижает ее за счет прямого противовоспалительного воздействия на сосудистую сеть. Полученные данные подтверждают результаты других авторов, демонстрирующих снижение регистрируемого при гиперхолестеринемии повышения центрального ПАД и жесткости сосудов под воздействием лечения статинами [31]. При оценке влияния препарата Триномия®, Феррер на интегральный показатель жесткости артериальной стенки – сосудистый возраст – было получено его выраженное снижение, что может свидетельствовать о восстановлении эластических свойств артериальной стенки в ответ на терапию рамиприлом. В большинстве проведенных РКИ было показано, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента снижают ЦАД больше, чем ПАД [32]. Возможные механизмы позитивного влияния на артериальный комплаенс включают снижение окислительного стресса, воспаления и вазодилатацию за счет ингибирования ангиотензина II, что вызывает расслабление гладких мышц и обратное ремоделирование стенки сосудов. Полученные в нашем исследовании данные подтверждают положительное влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента рамиприла на ЦАД и артериальную жесткость.

Становится очевидным, что сочетание рамиприла, аторвастатина и ацетилсалициловой кислоты (в виде полипилл – Триномия®, Феррер) представляется эффективным подходом для воздействия на жесткость сосудистой стенки и поддержания оптимальным сосудистого возраста. Необходимо отметить важность усиления роли поликомпонентных препаратов в профилактике развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Курган Н.Д., Панова Е.И., Силакова Л.В., Коганский А.М., Рыбцов С.А. // Наука и инновации в медицине. – 2021. – Т.6. – №4. – С.19–39.
2. Harley C.B., Vaziri H., Counter C.M., Allsopp R.C. // Experimental gerontology. – 1992. – Vol.27. – №4. – P.375–382.
3. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2020. – №12. – С.49–54.

4. Каро К. Механика кровообращения / К. Каро, Т. Педли, Р. Шротер, У. Сид. – М., 1981. – 624 с.
5. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., et al. // *Eur Heart J.* – 2006. – 27. – P.2588–2605.
6. Бойцов С.А. // *Болезни сердца и сосудов.* – 2006. – №3. – С.3–9.
7. Heijden-Spek J.J., Staessen J.A., Fagard R.H., et al. // *Hypertension.* – 2000. – Vol.35. – P.637–642.
8. McEniery C.M., Wilkinson I.B., Avolio A.P. // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.* – 2007. – Vol.34. – P.665–671.
9. Ливенцева М.М., Черняк С.В., Нечесова Т.А. // *Медицинские новости.* – 2015. – №8. – С.21–24.
10. Safar M.E. // *Nature Reviews Cardiology.* – 2017. – Т.15, N2. – P.97–105.
11. Рябихин Е.А. // *Вестник Ивановской медицинской академии.* – 2009. – Т.14, №2. – С.38–41.
12. Хаишева Л.А. [и др.] // *CardioСоматика.* – 2019. – №10 (1).
13. Trudeau L. // *Can J Cardiol.* – 2014. – Vol.30. – P.23–28.
14. Оттева Э.Н. [и др.] // *Клиническая медицина.* – 2012. – №1. – С.4–12.
15. Dumor, K. Arterial Stiffness in Hypertension: an Update. *Current Hypertension Reports* // 2018. – Vol.20. – N8.
16. Чукаева И.И. [и др.] // *Вестник современной клинической медицины.* – 2014. – Т.7, №3. – С.35–38.
17. Хаишева Л.А. [и др.] // *CardioСоматика.* – 2019. – Т.10, №1.
18. 2007 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol.25. – P.1105–1187.
19. 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* – 2018. – Vol.36. – P.1953–2041.
20. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects / Y. Ben-Shlomo, et al. // *Am J. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol.63. – P.636–646.
21. Zieman S.J., Melenovsky V., Kass D.A. // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.* – 2005. – Vol.25. – P.932–943.
22. Kucharska-Newton A.M., Stoner L., Meyer M.L. // *Clin Chem.* – 2019. – Vol.65, N1. – P.108–118.
23. Ахаладзе Н.Г., Ена Л.М. Биологический возраст человека. Оценка темпа старения, здоровья и жизнеспособности. – Киев-Ирпень, 2009. – С.256.
24. Bulpitt C.J., Shipley M.J., Broughton P.M.G., et al. // *Ageing Clin Exp Res.* – 1994. – Vol.6. – P.181–191.
25. Jani B., Rajkumar C. // *Postgrad Med J.* – 2006. – Vol.82, N967. – P.357–362.
26. McVeigh G.E., Hamilton P.K., Morgan D.R. // *Clin Sci.* – 2002. – Vol.102. – P.51–67.
27. Милиагин В.А. [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2016. – №2. – С.62–77.
28. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo Cardiff Collaborative Trial (ACCT) / C.M. McEniery [et al.] // *J. of the Am. Coll. of Cardiol.* – 2005. – Vol.46. – P.1753–1760.
29. Gonzalez-Juanatey J.R., Tamargo J., Torres https://www.revespcardiol.org/en-pharmacodynamic-study-cardiovascular-polypill-is-articulo-S1885585719304153 - aff0015 F [et al.] // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2019. – Vol.1. – S.30415–3. doi: 10.1016/j.rec.2019.11.008.
30. Castellano J.M., Sanz G., Penalvo J.L. [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2014. – Vol.64. – P.2071–2082.
31. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. [et al.] // *Am. J. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol.55. – P.1318–1327.
32. The effect of antihypertensive drugs on central blood pressure beyond peripheral blood pressure / A.D. Protoqerou [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2008. – Vol.15, N3. – P.272–289.

Поступила 09.11.2022 г.

Статья размещена  
на сайте [www.mednovosti.by](http://www.mednovosti.by) (Архив МН)  
и может быть скопирована в формате Word.