



Жесткость аорты и возможности ее медикаментозной коррекции у пациентов с артериальной гипертонией и ожирением

Е.Ю. Шупенина,* Ю.А. Васюк, А.Б. Хадзегова, Е.В. Надина

Авторы:

Шупенина Елена Юрьевна – ассистент кафедры клинической функциональной диагностики ФПДО, ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Васюк Юрий Александрович – заведующий кафедрой клинической функциональной диагностики ФПДО, ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Хадзегова Алла Блаловна – профессор кафедры клинической функциональной диагностики ФПДО, ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Надина Елена Васильевна – аспирант кафедры клинической функциональной диагностики ФПДО, ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Резюме

Многочисленные исследования подтверждают важность оценки жесткости аорты в определении риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертонией и ожирением, а также необходимость поиска препаратов для ее медикаментозной коррекции. Большинство антигипертензивных препаратов в разной степени оказывают прямое или опосредованное влияние на артериальную жесткость, в связи с этим использование комбинированной терапии может оказаться более эффективным. Гиполипидемическая и противодиабетическая терапия оказывает дополнительное воздействие на жесткость сосудов у данной категории больных. Однако данные о влиянии диеты и снижающих массу тела препаратов на состояние крупных сосудов немногочисленны и требуют уточнения.

Ключевые слова

Артериальная гипертензия, ожирение, жесткость аорты, центральное артериальное давление, скорость пульсовой волны.

Aortic stiffness and the possibility of its drug correction in patients with hypertension and obesity

Shupenina Ye.Yu., Vasyuk Yu.A., Khadzegova A.B., Nadina Ye.V.

Authors:

Yelena Yu. Shupenina – Assistant Professor of Clinical Functional Diagnostics, Faculty of Postgraduate Studies, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Yuri A. Vasyuk – Head, Faculty of Postgraduate Studies, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Alla B. Khadzegova – Professor, Faculty of Postgraduate Studies, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Yelena V. Nadina – Postgraduate Student, Faculty of Postgraduate Studies, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Abstract

Numerous studies confirm the importance of assessing aortic stiffness in determining the risk of cardiovascular events in patients with hypertension and obesity, and the need for medications for its medical correction. Most of the antihypertensive drugs have, in varying degrees, a direct or indirect effect on arterial stiffness. That is why the use of combination therapy may be more effective. Lipid-lowering and antidiabetic therapy has an additional effect on vessel stiffness in these patients. However, data on the effect of diet and weight-reducing drugs on the condition of large vessels are few and require clarification.

Keywords

Hypertension, obesity, aortic stiffness, central blood pressure, pulse wave velocity

Многочисленные эпидемиологические и клинические исследования показали, что жесткость аорты является важным показателем для оценки прогноза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных артериальной гипертензией (АГ) и ожирением (Ож). По данным исследований скорость пульсовой волны (СПВ), центральное артериальное давление (АД), а также параметры отраженной волны являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у разных групп пациентов. В исследовании Guerin AP, et al. участвовали 150 больных с тяжелой хронической почечной недостаточностью (ХПН) в возрасте 52 ± 16 лет. Всем пациентам дважды определялась каротидно-фemorальная (кф) СПВ и назначалась антигипертензивная терапия (АГТ) ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонистами кальция (АК) и/или β -адреноблокаторами (β -АБ). За время наблюдения (51 ± 38 мес.) умерли 59 пациентов, из них 40 от ССЗ. Анализ полученных результатов показал, что, несмотря на сопоставимое снижение АД, в группе умерших пациентов отмечалось повышение СПВ. Таким образом, значение СПВ

стало независимым фактором риска (ФР) смерти от ССЗ [1].

В исследовании CAFE (Conduit Artery Function Evaluation study) были включены 2199 пациентов с АГ и, как минимум, 3 ФР ССО: курение, гиперхолестеринемия, микроальбуминурия, сахарный диабет (СД) и др., в возрасте 40–79 лет. Средний индекс массы тела (ИМТ) включенных больных составил $29 \pm 4,6$ кг/м². За время наблюдения (в среднем 4,5 года) всем пациентам проводили анализ центральной пульсовой волны, определялась СПВ. Для выявления предикторов ССО было проведено несколько вариантов многофакторного регрессионного анализа: СПВ, центральное АД и характеристики отраженной волны оценивались отдельно или в совокупности с возрастом и основными ФР, изучали данные всех включенных в исследование пациентов или больных, не имеющих в анамнезе ССЗ. Во всех моделях центральное пульсовое АД (ПАД), также как и периферическое, оказалось достоверным предиктором ССО у этой категории пациентов. При повышении центрального ПАД на 10 мм рт. ст. риск развития ССО в среднем, увеличивался в 1,2 раза [2].

Результаты исследования CAFE были подтверждены в исследовании Strong Heart Study с участием 3520 человек. Средний возраст больных составил 58 ± 14 лет, средний ИМТ $31,5 \pm 6,8$ кг/м². По данным многофакторного, регрессионного анализа центральное ПАД являлось независимым предиктором ССО, и превышало по значимости периферическое ПАД у лиц > 62 лет. Также было отмечено, что повышение центрального ПАД > 50 мм рт. ст. сопровождается высоким риском развития ССО независимо от пола и возраста участников [3].

В исследовании Wang KL, 2009 были проанализированы данные 1272 пациентов в возрасте 30–79 лет. За время наблюдения ($10,8 \pm 1,7$ лет) умерли 130 человек, из них 37 от ССЗ. По результатам многофакторного регрессионного анализа центральное систолическое АД (САД) оказалось наиболее значимым прогностическим параметром жесткости аорты. При повышении центрального САД на 10 мм рт. ст. риск развития ССО увеличивался в 1,3 раза [4].

Сведения о прогностической значимости параметров отраженной волны противоречивы. В некоторых исследованиях с участием небольших групп пациентов было показано, что индекс аугментации (AIx) является независимым предиктором ССО, не уступая, а по некоторым данным, даже превышая прогностическое значение центрального ПАД [5–6]. Однако в проведенных крупных многоцентровых исследованиях эти данные не подтвердились.

Таким образом, большинство исследователей отмечают важность оценки жесткости аорты в определении риска развития ССО, а также необходимость поиска препаратов для ее медикаментозной коррекции. К фармакологическим средствам, способным снижать артериальную жесткость относятся антигипертензивные препараты (АГП), гиполипидемические, противодиабетические препараты, а также средства, снижающие МТ. Лекарственное воздействие на жесткость аорты может быть прямым, обусловленным непосредственным влиянием препарата на артериальную стенку, и опосредованным, связанным со снижением АД, периферической вазодилатацией, изменением параметров отраженной волны, уменьшением частоты сердечных сокращений (ЧСС). Предполагают, что наиболее выраженным прямым воздействием на жесткость аорты обладают ИАПФ и антагонисты АТ₁ рецепторов (АРА), в меньшей степени АК и антагонисты альдостерона. К препаратам, оказывающим не прямое воздействие, относятся АК, диуретики, в меньшей степени – ИАПФ и АРА. В настоящее время особенное внимание уделяют изучению влияния

ИАПФ и АРА на процессы ремоделирования стенки аорты. Выполненные исследования показывают, что длительное назначение препаратов этой группы сопровождается улучшением эластических свойств крупных артерий, независимо от антигипертензивного эффекта. В исследовании Toreano AI, 2006 DAPHNET (Diabetes Artery Perindopril Hypertension Normalization Excess stiffness) участвовали 57 пациентов с АГ и СД 2 типа в возрасте 56–70 лет. В течение 6 мес. после нормализации периферического АД пациенты принимали периндоприл в дозе 4 или 8 мг/сут. Всем пациентам проводилась аппланационная тонометрия, ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий (СА). На фоне терапии в обеих группах отмечалось снижение центрального АД, улучшение эластических свойств СА, в частности, уменьшение толщины комплекса интимы-медии (ТКИМ), более выраженное у пациентов, принимавших периндоприл в дозе 8 мг/сут. Таким образом, было показано прямое дозозависимое влияние препарата на жесткость крупных артерий [7].

В исследовании [8] принимали участие 59 пациентов с изолированной систолической АГ в возрасте 62–74 лет. Пациенты в течение 10 нед. принимали периндоприл. Всем больным проводили аппланационную тонометрию, определяли СПВ. На фоне достоверного снижения периферического и центрального АД изменений СПВ выявлено не было. Авторы исследования предполагают, что отсутствие динамики кфСПВ связано с непродолжительным периодом лечения.

Tomiyama H, et al. провели исследование с участием 134 пациентов с АГ 1–2 степени. Всем пациентам назначался кандесартан в течение 2–3 лет. На фоне длительного приема препарата отмечалось достоверное снижение СПВ, в среднем на $2,0 \pm 0,18$ м/с [9].

Исследования по оценке влияния антагонистов альдостерона на жесткость аорты немногочисленны. В работе Kithas PA, et al. 2010 описаны результаты исследования, в котором участвовали 45 больных АГ старшей возрастной группы (средний возраст 69 лет). Всем пациентам проводили суточное мониторирование АД, аппланационную тонометрию, определяли СПВ. На фоне 6-месячной терапии спиронолактоном отмечали достоверное снижение СПВ, в среднем на 1 м/с. Авторы предполагают, что снижение СПВ связано с подавлением процессов ремоделирования артериальной стенки, активируемых альдостероном, повышением эластичности аорты [10].

Среди препаратов, оказывающих не прямое (опосредованное) воздействие на жесткость аорты, особенное место занимают АК. За счет периферической вазодилатации препараты этой группы увеличивают время распространения отраженной волны от точек отражения до восходящей аорты, снижают амплитуду отраженной волны, и в конечном итоге, уменьшают центральное САД и ПАД. В исследовании Palombo C, et al. участвовал 41 пациент с АГ 1–2 степени в возрасте 50–64 лет. За время наблюдения (6 мес.) всем больным проводилось УЗИ СА, анализ центральной пульсовой волны, локальной артериальной жесткости. На фоне терапии АК длительного действия было выявлено достоверное снижение периферического и центрального АД, а также ΔIx за счет уменьшения амплитуды отраженной волны. При этом показатели локальной жесткости СА не изменились [11]. В ряде других исследований показано, что при сравнении с ИАПФ или АРА, АК оказывают менее выраженное влияние на СПВ, тогда как периферическое и центральное АД снижается во всех группах одинаково [9].

Данные о влиянии тиазидных диуретиков на жесткость аорты немногочисленны и противоречивы. В большинстве работ, сравнивающих эффективность АГП разных классов, отмечалось недостаточное влияние диуретиков на центральное АД, параметры отраженной волны, СПВ. Однако, в исследовании ANB2 (Second Australian National Blood Pressure Trial) показано, что длительное применение гидрохлортиазида у 199 пациентов с АГ в возрасте 65–84 лет сопровождалось достоверным снижением центрального АД, сопоставимого с влиянием ИАПФ эналаприла [12].

В последнее время особое внимание уделяется изучению эффективности комбинированной терапии, состоящей из АГП разных классов.

В исследовании REASON (Preterax in regression of Arterial Stiffness in a controlled double-blind study) оценивалось влияние комбинации низких доз периндоприла и индапамида на периферическое и центральное АД, параметры отраженной волны и СПВ, в сравнении с атенололом. В исследование были включены 354 пациента с АГ в возрасте 18–84 лет. За время наблюдения (12 мес.) всем больным проводилась аппланационная тонометрия, анализ центральной пульсовой волны, определялась СПВ. На фоне комбинированной терапии отмечалось достоверное снижение центрального САД и ПАД, ΔIx , СПВ. В группе атенолола было выявлено достоверное снижение СПВ,

более выраженное, чем в группе периндоприла/индапамида, однако центральное АД изменилось незначительно, при этом ΔIx несколько увеличился. Авторы исследования предполагают, что положительное влияние периндоприла/индапамида на центральное АД и СПВ объясняется сочетанием прямого и непрямого воздействия препаратов на жесткость аорты. Незначительное влияние атенолола на центральное АД и параметры отраженной волны, по мнению авторов, связано с урежением ЧСС, удлинением периода изгнания и, как следствие, увеличением центрального САД и ПАД [13].

В исследовании SAFE изучали влияние комбинации амлодипина и периндоприла на периферическое и центральное АД, параметры отраженной волны и СПВ у больных АГ, в сравнении с комбинацией атенолола и тиазидного диуретика. На фоне длительной комбинированной терапии в обеих группах отмечалось достоверное снижение периферического АД. В группе амлодипина/периндоприла было выявлено более выраженное снижение центрального АД, а также таких характеристик отраженной волны, как давление аугментации, ΔIx . КфСПВ в обеих группах снизилась незначительно, в среднем на 0,5 м/с. По мнению авторов, недостаточное снижение центрального АД в группе атенолола связано не только с урежением ЧСС, но и с периферической вазоконстрикцией, которая привела к укорочению расстояния от точек отражения до восходящей аорты, увеличению амплитуды отраженной волны, центрального САД [2].

Аналогичные данные были получены и в исследовании EXPLOR (Amlodipine-Valsartan Combination Decreases Central Systolic Blood Pressure More Effectively Than the Amlodipine-Atenolol Combination), в котором участвовали 393 пациента с АГ в возрасте 47–67 лет. На фоне комбинированной терапии амлодипином и валсартаном в течение 6 мес. было выявлено достоверное снижение центрального АД и ΔIx , тогда как в группе амлодипина/атенолола центральное САД снизилось незначительно, а ΔIx увеличился. СПВ достоверно уменьшилась в обеих группах, в среднем на 0,97 м/с. Авторы исследования предполагают, что такой эффект атенолола связан не только с ЧСС, влиянием на периферические сосуды, но и отсутствием у препарата прямого воздействия на жесткость аорты, в отличие от комбинации ИАПФ и АК [14].

Многие авторы считают, что основной причиной недостаточного влияния β -АБ на центральное АД является снижение ЧСС, однако по данным неко-

торых исследований достоверное снижение ЧСС, вызванное препаратами других классов не всегда сопровождается повышением AIx и центрального САД. В исследовании [15] анализировали влияние верапамила, трандолаприла и их комбинации на жесткость крупных артерий у 69 пациентов с АГ в возрасте 29–76 лет. В процессе наблюдения (7 мес.) всем больным в динамике проводилась аппланационная тонометрия, УЗИ СА, определялась кФСРВ. Несмотря на уменьшение ЧСС, во всех группах было выявлено достоверное снижение центрального САД и ПАД, СРВ (в среднем на 2 м/с), а также улучшение эластических свойств СА, более выраженное на фоне комбинированной терапии.

В исследовании J-CORE (Japan-Combined Treatment With Olmesartan and a Calcium Channel Blocker Versus Olmesartan and Diuretics Randomized Efficacy) сравнивалось влияние АК длительного действия и тиазидного диуретика в комбинации с АРА на центральное АД и СРВ у 207 больных АГ. Выбранный исследователями АК обладал отрицательным хронотропным действием, обусловленным подавлением активности симпатической нервной системы. На фоне комбинированной терапии АК + АРА в течение 6 мес. было выявлено достоверное снижение центрального САД и ПАД, AIx и СРВ. Комбинация АРА + тиазидный диуретик оказалась менее эффективна. По мнению авторов исследования, снижение центрального АД в большей степени зависело не от ЧСС, а от периферической вазодилатации [16].

В последнее время были выполнены несколько сравнительных исследований В-АБ, при этом особое внимание уделяли препаратам с вазодилатирующими свойствами. В работе Mahmud J, et al. 2008 изучали влияние небиволола и ателолола на центральное АД, параметры отраженной волны и СРВ у 40 пациентов с АГ в возрасте 48–50 лет. В обеих группах отмечалось достоверное снижение периферического АД и ЧСС, однако только в группе небиволола отмечали снижение AIx , что привело к существенному уменьшению центрального ПАД. СРВ в обеих группах снизилась одинаково, в среднем на 2 м/с [17].

Аналогичные результаты были получены и в исследовании CENTRAL (Carvedilol Reduces Aortic Wave Reflection and Improves Left Ventricular/Vascular Coupling: A Comparison With Atenolol) с участием 41 больного АГ 1–2 степени. В ходе исследования оценивалось влияние карведилола и ателолола на центральное АД и параметры отраженной волны. Несмотря на сопоставимое сни-

жение периферического АД и ЧСС, в группе карведилола было выявлено существенное снижение AIx и давления аугментации, тогда как на фоне приема ателолола эти показатели увеличились [18].

Таким образом, многочисленные работы свидетельствуют, что АГП разных классов по-разному влияют на такие характеристики жесткости аорты, как центральное АД и СРВ.

В последнее время изучается влияние гиполипидемических и противодиабетических препаратов на жесткость аорты. Предполагают, что комбинированная АГТ и метаболическая терапия приводит к более выраженному позитивному воздействию на артериальную жесткость у больных АГ и Ож посредством ранее неизученных механизмов.

В исследовании ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm) были проанализированы данные 283 пациентов с АГ. 142 больных получали в дополнение к комбинированной АГТ аторвастатин в дозе 10 мг/сут. в течение 6 мес.; 141 пациент получал плацебо. Всем больным проводилась аппланационная тонометрия с анализом центральной пульсовой волны. На фоне терапии аторвастатином было выявлено достоверное снижение каротидного AIx , по сравнению с плацебо. Существенное, но недостоверное снижение центрального САД отмечалось у больных, принимавших комбинацию амлодипина/периндоприла и аторвастатина. Положительное влияние аторвастатина на параметры отраженной волны, по мнению авторов, связано с воздействием препарата на эндотелий и высвобождением оксида азота (NO), а также с его противовоспалительными свойствами [19].

В исследовании CHICAGO (Carotid Intima-Media Thickness in Atherosclerosis Using Pioglitazone) участвовали 462 пациента с СД 2 типа, нормальным и повышенным АД. Средний возраст участников составил $60 \pm 8,1$ лет, средний ИМТ $32 \pm 5,1$ кг/м². Всем пациентам при включении в исследование, через 24, 48 и 72 нед. гипогликемической терапии выполняли УЗИ СА. На фоне длительной терапии пиоглитазоном отмечалось улучшение эластических свойств СА, в частности небольшое снижение ТКИМ. Авторы исследования предполагают, что положительное влияние препарата на артериальную жесткость связано не только с его основным, но и дополнительными антиатерогенным и противовоспалительным эффектами [20].

Данные о влиянии диеты и препаратов, снижающих вес, на артериальную жесткость немногочисленны. В исследование SAVE (Slow the Adverse

Effects of Vascular Aging) были включены 339 пациентов с абдоминальным ожирением в возрасте 20–45 лет и ИМТ от 25 до 39,9 кг/м². Всем пациентам при включении в исследование и через 6 мес. немедикаментозной коррекции (диеты) определялась кфСПВ. На фоне снижения веса было выявлено достоверное уменьшение СПВ, сопровождающееся нормализацией углеводного обмена, что, по мнению авторов, связано с уменьшением количества метаболически активной жировой ткани, снижением симпатического влияния на сосуды, урежением ЧСС [21].

Аналогичные результаты получены и в исследовании Cooper J, et al. 2012 с участием 344 пациентов с избыточной МТ и ожирением в возрасте 20–45 лет. На фоне снижения веса в течение 12 мес. отмечалось достоверное уменьшение СПВ. По мнению авторов, механизмы влияния ожирения на жесткость аорты требуют дальнейшего изучения, и, возможно, связаны с влиянием провоспалительных цитокинов, вырабатываемых избыточной жировой тканью [22].

Таким образом, в настоящее время выделяют два основных варианта воздействия на жесткость крупных артерий у больных АГ и ожирением: прямое (независимое от уровня АД) и опосредованное (связанное с АД, ЧСС, состоянием периферических сосудов). Длительное применение ИАПФ и АРА сопровождается улучшением эластичности аорты. АК и диуретики обладают наиболее выраженным опосредованным влиянием на артериальную жесткость за счет периферической вазодилатации. Большинство АГП в разной степени оказывают прямое и опосредованное влияние на сосуды, однако комбинированная терапия может оказаться более эффективной. β-АБ, наряду с другими препаратами, достоверно снижают СПВ. Некоторые препараты этого класса, например, атенолол оказывают слабое влияние на давление в аорте. β-АБ, обладающие вазодилатирующими свойствами, достоверно снижают центральное АД. Гиполипидемические и противодиабетические препараты оказывают дополнительное влияние на жесткость аорты за счет метаболического и противовоспалительного эффектов. Данные о влиянии немедикаментозной коррекции ожирения на состояние аорты немногочисленны и требуют уточнения.

О конфликте интересов не заявлено.

Литература

1. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation*. 2001;103:987–92.
2. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113(9):1213–25.
3. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2007;50:197–203.
4. Wang KL, Cheng HM, Chuang HM, et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which one best relates to target organs future mortality? *J. Hypertens*. 2009;27:461–7.
5. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C, et al. Prediction of cardiovascular events and all cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J*. 2010; 31:1865–71.
6. London GM, Blacher J, Pannier B, et al. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*. 2001;38:434–8.
7. Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B, et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension*. 2006;48:80–6.
8. Mackenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z, et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 2009;54:409–13.
9. Tomiyama H, Yoshida M, Yamada J. Arterial-cardiac destiffening following long-term antihypertensive treatment. *Am. J. Hypertens*. 2011;24:1080–6.
10. Kithas PH, Supiano MA. Spironolactone and hydrochlorothiazide decrease vascular stiffness and blood pressure in geriatric hypertension. *J. Am. Geriatric Soc*. 2010;58:1327–32.
11. Palombo C, Malshi E, Morizzo C. Arterial wave reflection during antihypertensive therapy with barnidipine: a 6-month open label study using an integrated cardiovascular ultrasound approach in patients with newly diagnosed hypertension. *Clin. Ther*. 2009;31 (12):2873–85.
12. Dart AM, Cameron JD, Gatzka CD. Similar effects of treatment on central and brachial blood pressures in older hypertensive subjects in the Second Australian National Blood Pressure Trial. *Hypertension* 2007; 49:1242–7.
13. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, et al. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patients: a comparison with atenolol. *Hypertension*. 2001;38 (4):922–6.
14. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, et al. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension* 2010;55 (6):1314–22.

15. Topouchian J, Asmar R, Sayegh F. Changes in arterial structure and function under trandolapril-verapamil combination in hypertension. *Stroke*. 1999;30(5):1056–64.
16. Matzui Y, Eguchi K, O'Rourke M. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. *Hypertension*. 2009; 54:716–23.
17. Mahmud A, Feely J. Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection. *Am. J. Hypertens*. 2008;21:663–7.
18. Shah NK, Smith SM, Nichols WW. Carvedilol reduces aortic wave reflection and improves left ventricular/vascular coupling: a comparison with atenolol (CENTRAL study). *J. Clin. Hypertens*. 2011;13(12):917–24.
19. Manisty C, Mayet J, Tapp RJ. Atorvastatin treatment is associated with less augmentation of the carotid pressure waveform in hypertension: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Hypertension. 2009;54(5):1009–13.
20. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2006; 296:2572–81.
21. Hughes TM, Althouse AD, Niemczyk NA. Effects of weight loss and insulin reduction on arterial stiffness in the SAVE trial. *Cardiovasc. Diabetol*. 2012;10:111–4.
22. Cooper J, Buchanich J, Youk A, et al. Reductions in arterial stiffness with weight loss in overweight and obese young adults: potential mechanisms. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):485–90.