

Жесткость сосудистой стенки при артериальной гипертензии и возможности ее модуляции

Кириченко Л. Л., Гацура С. В., Голосова А. Н., Дворянчикова Ж. Ю., Ульянова Е. А., Чуприкова К. М.

ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова” Минздрава России. Москва, Россия

Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой серьезную медико-социальную проблему в связи с развитием осложнений, приводящих к инвалидизации пациентов. В последнее время большое внимание уделяется определению маркеров патологии сердечно-сосудистой системы — эндотелиальной дисфункции, снижению эластичности артерий, повышению скорости пульсовой волны (жесткости сосудистой стенки), а также изучению влияния на них различных комбинаций антигипертензивных препаратов. В настоящей работе приведены современные данные о ремоделировании сосудистой стенки при АГ и возможностях ее фармакологической коррекции с помощью ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, антагонистов кальция и β -адреноблокаторов при монотерапии и в их комбинации.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, жесткость сосудистой стенки, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты кальция, β -адреноблокаторы, комбинированная антигипертензивная терапия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(6): 83–88
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-6-83-88>

Поступила 26/06-2016

Принята к публикации 08/09-2016

Vessel wall stiffness in arterial hypertension and opportunities for its modulation

Kirichenko L. L., Gatsura S. V., Golosova A. N., Dvoryanchikova Zh. Yu., Ulyanova E. A., Chuprikova K. M.
A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD). Moscow, Russia

Arterial hypertension (AH) is a serious medical and social problem due to its complications leading to disability. Recently, there is a lot of attention paid to markers evaluation for cardiovascular pathology — endothelial dysfunction, arteries elasticity decline, increased pulse wave velocity (vascular wall stiffness) and studying of an influence of various antihypertension treatments. Current article focuses on the modern influences on remodeling of vessel wall in AH and opportunities of its pharmacological correction with angiotensine converting enzyme

inhibitors, calcium channel blockers and beta-blockers as monotherapy and combination.

Key words: arterial hypertension, vessel wall stiffness, inhibitors of angiotensine converting enzyme, calcium antagonists, beta-blockers, combination antihypertension treatment.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(6): 83–88
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-6-83-88>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, САД — систолическое артериальное давление, СКРВпл — плече-лодыжечная скорость распространения пульсовой волны, СРПВкф — каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны, ASCOT — Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, CAVI — Cardio-Ankle Vascular Index (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс).

Жесткость сосудистой стенки и сердечно-сосудистый риск при артериальной гипертензии (АГ)

Убедительно доказано, что при длительном воздействии факторов общего сердечно-сосудистого риска — возраст, АГ, дислипидемия, гипергликемия и др. в артериальной сосудистой системе прогрессируют атеросклеротические, инфильтративные и дегенеративные изменения, нарастает дисфункция эндотелия. В аорте драматическим осложнением ремоделирования сосудистой стенки

является расслоение и разрыв сформировавшейся аневризмы; в артериях мышечного типа это повреждение атеросклеротической бляшки с тромбообразованием и последующей окклюзией просвета сосуда. Изменения микроциркуляторного русла при длительном влиянии такого фактора сердечно-сосудистого риска, как АГ, приводят к стойкому спазму артериол, утолщению стенок резистивных сосудов, редукции микрососудов. Сформировавшаяся в ходе длительной АГ разреженность микроцир-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (495) 324-45-86; +7 (916) 830-90-33

e-mail: golosovaalla@mail.ru

[Кириченко Л. Л. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1, Гацура С. В. — профессор кафедры, Голосова А. Н.* — доцент кафедры, Дворянчикова Ж. Ю. — ассистент кафедры, Ульянова Е. А. — ассистент кафедры, Чуприкова К. М. — старший лаборант кафедры].

куляторного русла увеличивает диффузионное расстояние между капилляром и клеткой, обуславливая появление ишемии в органах и тканях [1].

В последнее десятилетие внимание специалистов по АГ привлечено к изучению процессов ремоделирования сосудов эластического типа и его клинической значимости. В Рекомендациях ESH/ESC (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology) по лечению АГ (2013г) указано, что аортальная жесткость обладает независимой прогностической значимостью в отношении фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [2-4]. В ряде публикаций представлено возможное объяснение механизма повреждения при возрастании аортальной жесткости таких органов мишеней, как миокард и головной мозг [5, 6]. Современное состояние проблемы измерения жесткости сосудистой стенки детально освещено в Рекомендациях Американской ассоциации сердца, опубликованных в журнале Hypertension в 2015г [7].

Предполагают, что избыточная ригидность способствует увеличению систолического артериального давления (САД), снижению диастолического артериального давления (ДАД) и диастолического перфузионного давления в коронарных артериях, что вызывает появление и нарастание ишемии миокарда. С другой стороны, при наличии более жесткой аорты высокое САД повышает нагрузку на сердце, вызывая его гипертрофию и дилатацию [5]. Высокое центральное пульсовое давление, обусловленное изменениями эластических свойств аорты, приводит к утолщению комплекса интимамедиа сонных артерий, росту атеросклеротических бляшек и их разрыву, что связано с развитием инсультов [6].

Современные методы оценки жесткости сосудистой стенки

Среди всех показателей ригидности артериальной стенки наибольшим предикативным значением в отношении сердечно-сосудистых исходов обладает каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны (СРПВкф) [6], возможно потому, что именно аорта и ее крупные ветви встречают ударную волну из левого желудочка (ЛЖ). С учетом анатомического расстояния от сонных до бедренных артерий пороговое значение СРПВкф в настоящих рекомендациях по диагностике и лечению АГ снижено с 12 до 10 м/сек [2, 3]. Этот показатель позволяет уточнить категорию общего сердечно-сосудистого риска у больных АГ среднего возраста, что должно привести к оптимизации, применяемой антигипертензивной терапии. Еще одним маркером поражения сосудов, но уже периферического типа, является лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), значение которого $<0,9$ является пороговым для верификации атеросклероза у лиц с бессимптомным периферическим поражением артерий [8].

Доказано, что низкий ЛПИ ($<0,9$) ассоциирован с ~ 2 -кратным увеличением сердечно-сосудистой смертности и частоты основных коронарных событий в сравнении с общими показателями в каждой фремингемской категории риска [8].

В настоящее время широко распространенным методом, позволяющим исследовать функцию и структуру артерий различного диаметра, является объемная сфигмография. Основные показатели сфигмограмм на разных участках артериального русла имеют числовое и графическое отображения на бумажном носителе. В отчете сфигмографа VaSera VS-1000 Fukuda Denshi (Япония) в "основном" режиме работы регистрируется артериальное давление (АД) на верхних и нижних конечностях, графически отображаются уровни АД, пульсовые волны на крупных и средних артериях — сонная, бедренные, плечевые, артерии голени, а также измеряются расстояния от сонной до вышеуказанных артерий и время прохождения пульсовых волн по этим отрезкам. Благодаря программному обеспечению прибора рассчитываются и фиксируются в отчете следующие показатели жесткости (эластичности) артерий: СРПВ (PWV) на различных отрезках; ЛПИ (ABI); САД справа и слева; индекс жесткости (CAVI); показатели аугментации (амплификации, усиления) (AI) пульсовой волны; среднее пульсовое давление (МАР); время изгнания (ЕТ), время напряжения (РЕР) и др. [9].

Японскими исследователями в 2002г предложено использовать плече-лодыжечную СРПВ (СРПВпл), т.к. методика ее измерения, отличаясь простотой и доступностью, может использоваться в скрининговых исследованиях, а сам показатель имеет независимую связь с СРПВкф [10]. В последующих работах доказано предсказательное значение СРПВпл в отношении сердечно-сосудистых осложнений у пожилых пациентов [11], у больных с хронической почечной недостаточностью [12], у поступивших в стационары с острым коронарным синдромом [13] и у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [14]. В отечественной литературе в исследовании 2009г показано, что СРПВпл, являясь маркером жесткости артерий, у мужчин с хроническим течением ИБС является предиктором сердечно-сосудистых осложнений независимо от возраста и классических факторов риска, причем ее значение $>12,4$ м/с у этой категории пациентов увеличивает шанс наличия значимого ($>75\%$) стеноза коронарных артерий [15]. Эти же авторы продемонстрировали, что на фоне медикаментозной терапии: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β -адреноблокаторы, статины, снижение показателя СРПВпл приводит к улучшению прогноза у пациентов с ИБС обоего пола [16]. Следует отметить, что значение СРПВпл несколько выше, чем СРПВкф, т.к. оно фиксирует распростра-

нение пульсовой волны не только в аорте, но и в подвздошных и частично бедренных артериях [16]. Таким образом, у определенных категорий больных этот показатель может быть использован для уточнения прогноза и выбора дальнейшего лечения. В недавно опубликованной работе (2015г) было показано, что более высокая исходная СРПВпл являлась предиктором рефрактерности АГ к энalapрилу как при монотерапии, так и в комбинации с нитрендипином. С другой стороны, низкая исходная СРПВпл ассоциировалась с более выраженным снижением АД, особенно САД. Авторы делают вывод о том, что СРПВпл можно рассматривать как независимый детерминант индивидуального ответа на антигипертензивную терапию [17]. В доступной литературе данные о динамике этого показателя у пациентов с АГ 2-3 степеней на фоне комбинированной терапии представлены недостаточно, что требует проведения дополнительных исследований.

CAVI в оценке эластичности сосудов

В связи с тем, что СРПВ непосредственно зависит от АД в период измерения — чем выше АД, тем выше СРПВ [18], был предложен новый, не зависящий от АД в момент исследования, индикатор эластичности артериального русла — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index), измеряемый прибором автоматически при всех режимах работы: скрининговый, основной, прецизионный. Методика расчета CAVI описана в ряде методических пособий и осуществляется согласно уравнению Bramwell–Hill на основании параметра жесткости β [19, 20]. Предполагается, что референсное значение CAVI <8 — норма, 8-9 пограничное, >9 — возможный атеросклероз [9, 21]. Следует отметить, что показатель CAVI зависит от возраста, нормативы для лиц различных возрастных групп приведены в ряде методических пособий [9]. Индекс CAVI >9 ед. отражает такое увеличение жесткости аорты, при котором теряется ее демпфирующая функция, что приводит к возрастанию центрального САД, снижению центрального ДАД, перегрузке ЛЖ, снижению коронарного кровотока. Определили, что CAVI выше возрастной нормы является независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у лиц пожилого возраста [22].

На данный момент времени существует достаточное количество публикаций, демонстрирующих положительную корреляционную связь CAVI как с выраженностью факторов общего сердечно-сосудистого риска — дислипидемия, АГ, гипергликемия, возраст, ожирение и др. [23], так и с выраженностью каротидного атеросклероза у больных АГ [24]; величиной значений показателей окислительного стресса у пациентов с АГ [25], с уровнем натрийуретического пептида как маркера величины постнагрузки ЛЖ у больных АГ [26]. CAVI можно исполь-

зовать в качестве рутинного неинвазивного теста на наличие и степень выраженности атеросклероза у больных инсультом [27].

Существует достоверно значимая взаимосвязь атеросклеротических индексов CAVI и ЛПИ с толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий у пациентов, находящихся на гемодиализе [28]. В работе [29] показана взаимосвязь между степенью тяжести поражения коронарных артерий и величиной CAVI у пациентов, подвергнутых коронароангиографии. Однако в другой работе у больных ИБС, обследованных перед проведением коронарного шунтирования, регистрировались различные значения CAVI, в т.ч. нормальные — $<8,0$ в 46% случаев, пограничные — $\geq 8,0$ и $<9,0$ в 29%, и патологические — $\geq 9,0$ в 25%, причем низкие значения CAVI чаще встречались у больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей [30]. Авторами предложено учитывать зависимость CAVI от наличия атеросклеротических изменений в артериях нижних конечностей при оценке жесткости артерий с помощью данного показателя у больных ИБС.

В литературе имеются публикации по оценке эффективности различных препаратов на эластичность сосудистой стенки по изменениям показателя CAVI. Был сделан вывод, что динамика этого индекса позволяет выявить изменения эластических свойств сосудов на фоне длительной терапии, включавшей статины и ИАПФ у больных обоего пола хронической ИБС [15].

И, хотя прогностическая роль СРПВпл и CAVI требует уточнений, можно предположить, что они могут использоваться дополнительными маркерами эластичности артерий у различных категорий пациентов как бессимптомных, но с наличием факторов общего сердечно-сосудистого риска, так и имеющих симптомное поражение органов-мишеней (сердце, головной мозг, почки), а их динамика в ходе лечения может быть учтена как возможный критерий вазопротекторного эффекта терапии.

Антигипертензивная терапия и жесткость сосудистой стенки

Вопросу изменений эластичности сосудистой стенки были посвящены множество оригинальных и обзорных статей. В частности, в 2011г был опубликован основательный обзор “Фармакологическая модуляция артериальной жесткости”, в котором систематизированы данные по влиянию на СРПВ и отраженную волну основных классов антигипертензивных препаратов [31]. Более широкий подход к оценке факторов, влияющих на жесткость сосудистой стенки, представлен в недавней публикации, где авторы обсуждают различные аспекты патогенеза, оценки и коррекции нарушений эластичности сосудов у некоторых групп пациентов [32].

В Европейских Рекомендациях по АГ 2013г указано, что все антигипертензивные препараты

уменьшают жесткость артерий, т.к. нормализация АД снижает нагрузку на жесткие компоненты артериальной стенки [2, 3]. В то же время, опубликованные на данный момент времени выводы мета-анализов указывают, что ИАПФ и антагонисты рецепторов к ангиотензину уменьшают СРПВкф, причем высказывается предположение, что уменьшение жесткости артериальной стенки не зависит от их способности снижать АД [33–35]. Существуют доказательства улучшения эластических свойств сосудов по показателю CAVI у пациентов с АГ при применении амлодипина. Отметим, что кандесартан не оказал влияния на CAVI при сопоставимом антигипертензивном эффекте [36].

С другой стороны, олмесартан при 6-месячном назначении 30 пациентам с АГ наряду с достоверным антигипертензивным эффектом оказал и вазопротекторное действие, достоверно уменьшив значение CAVI [37]. При назначении олмесартана и амлодипина пациентам с АГ и сахарным диабетом 2 типа через 12 мес. достоверное снижение индекса CAVI было документировано только у больных, получавших олмесартан при сопоставимом влиянии на АД. Авторы полагают, что вазопротекторный эффект олмесартана связан также со снижением окислительного стресса под действием препарата [38].

В одном из последних наблюдений японских ученых длительное (минимум 3г) назначение блокатора кальциевых каналов пациентам с АГ сопровождалось некоторым повышением CAVI, но присоединение блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы нивелировало этот эффект. На этом основании авторы предполагают торможение развития атеросклероза артерий на фоне назначения ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [39].

В отношении селективных β_1 -адреноблокаторов существуют противоречивые сведения об их влиянии на показатели эластичности артерий. В исследовании на здоровых добровольцах метопролол в острой фармакологической пробе в дозе 80 мг не изменял CAVI через 3 ч, в то время, как α_1 -блокатор доксазозин в однократной дозе 4 мг при назначении тем же испытуемым достоверно снижал этот показатель при сопоставимом снижении АД. Высказано предположение, что причиной выявленного различия стало разное влияние этих препаратов на сократимость гладкой мускулатуры [40].

Лечение пациентов с АГ в течение 3 мес. бисопрололом или верапамилом показало большую степень снижения как СРПВкф при лечении β -адреноблокатором, так и уменьшение центрального САД и пульсового давления, что позволило авторам рекомендовать в качестве антигипертензивного и урежающего ритм препарата у такой категории больных именно бисопролол [41].

Среди всех комбинаций антигипертензивных препаратов наиболее выраженное улучшение эластических свойств артерии отмечено у сочетания ИАПФ или антагонистов рецепторов к ангиотензину с тиазидными диуретиками или антагонистами кальция. В дополнительном исследовании ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm) — ASCOT-CAFE (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Conduit Artery Function Evaluation) был сделан акцент на анализ центрального аортального давления у больных АГ — параметра гемодинамики, зависящего не только от сердечного выброса, периферического сопротивления, но и от структурно-функциональных характеристик магистральных артерий, их эластических свойств. Несмотря на отсутствие достоверных различий в реакции АД, измеренного на плечевой артерии, комбинации амлодипин+периндоприл и атенолол+бендрофлуметиазид по-разному влияли на центральное аортальное давление у пациентов с АГ, измеряемого методом аппланационной тонометрии. Было обнаружено, что в группе амлодипина/периндоприла центральное систолическое аортальное давление было ниже на 4,3 мм рт.ст. ($p<0,001$), а центральное аортальное пульсовое давление — на 3,0 мм рт.ст. ($p<0,001$) при сопоставимой динамике значений СРПВкф волны по артерии эластического типа (каротидно-фemorальный сегмент). Согласно мнению исследователей именно улучшение показателей центрального аортального давления, как функционального параметра эластических свойств аорты, при применении комбинации амлодипин+периндоприл обусловило уменьшение частоты развития сердечно-сосудистых событий, анализируемых в исследовании ASCOT [42].

По результатам 24-недельной терапии сочетанием периндоприла с индапамидом у пациентов с АГ отметили улучшение свойств артерий эластического и смешанного типа по динамике центрального систолического давления (-10,5 мм рт.ст.), давления прироста в аорте (-3,6 мм рт.ст.), аугментационного индекса (-6,5%), СРПВ на каротидно-радиальном сегменте (на -0,8 м/с). На основании полученных данных сделан вывод об эффективном антигипертензивном и вазопротективном действии данной комбинации, что позволяет считать ее оптимальной и перспективной у пациентов с АГ [43].

Сходные результаты отмечены при комбинировании антагонистов рецепторов к ангиотензину с диуретиками. В исследовании [44] применение комбинации валсартан + тиазидный диуретик у больных АГ с сахарным диабетом 2 типа вызвало улучшение эластических свойств сосудистой стенки по сравнению с монотерапией амлодипи-

ном, несмотря на одинаковый антигипертензивный эффект [44].

В свете выше изложенного представляет несомненный научный и практический интерес дальнейшая сравнительная оценка комбинированной антигипертензивной терапии на параметры эластичности сосудистой стенки. В частности, недостаточно изучена в этом плане комбинация широко используемого в РФ ИАПФ периндоприла аргинина с такими брадикардитическими препаратами, как неселективный β -адреноблокатор с дополнительными вазодилаторными свойствами карведилол и антагонист кальциевых каналов бензотиазепинового ряда дилтиазем

на фоне снижения АД и урежения частоты сердечных сокращений у пациентов с АГ. В доступной авторам литературе информация по сравнению этих сочетаний препаратов не обнаружена.

Таким образом, несмотря на большое количество накопленных данных по выявлению и оценке значимости изменений органов-мишеней в отношении прогноза для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сохраняет свою актуальность поиск как наиболее информативных инструментальных показателей их ремоделирования, так и оптимальных схем медикаментозной терапии для снижения риска фатальных, инвалидизирующих осложнений и повышения качества жизни.

Литература

1. Makolklin VI, Podzolkov VI, Branko W. Microcirculation in Cardiology. Moscow: "Vizart", 2004. p. 135. Russian (Маколкин В.И., Подзолков В.И., Бранко В.В. Микроциркуляция в кардиологии. Москва: "Визарт", 2004. 135 с.)
2. Guidelines for the management of arterial hypertension. ESH/ESC 2013. Russ J Cardiol 2014; 1 (105): 7-94. Russian (Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов 2013. Российский кардиологический журнал 2014; 1(105): 7-94).
3. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Journal of Hypertension 2013; 31(7): 1281-357.
4. Mattace-Raso FU, Van der Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. Circulation 2006; 113:657-63.
5. Shevelev VI, Kanorsky SG. Effect of Various Types of Antihypertensive Therapy on Elasticity of Arterial Wall in Elderly Patients With Hypertensive Disease and Nonvalvular Atrial Fibrillation. Kardiologija 2012; 8: 33-7. Russian (Шевелев В.И., Канорский С.Г. Влияние различных способов антигипертензивной терапии на эластичность артериальной стенки у пациентов с гипертензивной болезнью и неклапанной фибрилляцией предсердий пожилого и старческого возраста. Кардиология 2012; 8: 33-7).
6. Kobalava ZD, Kotovskaya YV, Moiseev VS. Arterial Hypertension. The keys to diagnostics and treatment. Moscow: "GEOTAR — Media", 2009. p. 864. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению. М.: "ГЕОТАР-Медиа", 2009. 864 с.).
7. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension 2015; 66(3): 698-722.
8. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. JAMA 2008; 300: 197-208.
9. Milyagin VA, Milyagina IA, Purygina MA, et al. The method of volumetric sphygmography on the device Vasera VS-1500N. Guidelines. Smolensk: SSMA, 2014. p. 29. Russian (Милягин В.А., Милягина И.В., Пурыгина М.А. и др. Метод объемной сфигмографии на аппарате VaSera VS-1500N. Методические рекомендации. Смоленск: СГМА, 2014. 29 с.).
10. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, et al. Validity, reproducibility and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. Hypertens Res 2002; 25: 359-64.
11. Matsuoka O, Otsuka K, Murakami S, et al. Arterial stiffness independently predicts cardiovascular events in an elderly community. Longitudinal investigation for the Longevity and Aging in Hokkaido County (LILAC) study. Biomed Pharmacother 2005; 59 (Suppl. 1): 40-4.
12. Ono K, Tsuchida A, Kawai H, et al. Nojima for the GUNMA Dialysis and ASO Study Group. Ankle-brachial blood pressure index predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis Patients. Am Soc Nephrol 2003; 14: 1591-8.
13. Tomiyama H, Koji Y, Yambe M, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is a simple and independent predictor of prognosis in patients with acute coronary syndrome. Circ J 2005; 69: 815-22.
14. Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity: an index of central arterial stiffness? J Hum Hypertens 2005; 19: 401-6.
15. Orlova YA, Kuzmina AE, Masenko VP, et al. Effect of arterial stiffness in the development of cardiovascular complications in patients with coronary heart disease. Kardiologija 2009; 49(12): 11-7. Russian (Орлова Я.А., Кузьмина А.Е., Масенко В.П. и др. Влияние жесткости артерий на развитие сердечно-сосудистых осложнений при ишемической болезни сердца. Кардиология 2009; 49 (12): 11-7).
16. Greenland P, Alpert J, Beller G, et al. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults. JACC 2010; 56: E50-103.
17. Zheng M, Huo Y, Wang X, et al. A prospective study on pulse wave velocity (PWV) and response to anti-hypertensive treatments: PWV determines BP control. Int J Cardiol 2015; 178: 226-31.
18. Yambe T, Yoshizawa M, Saijo Y, et al. Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index (CAVI). Biomedicine & Pharmacotherapy 2004; 58: 95-8.
19. Shirai K, Utino J, Saiki A, et al. Evaluation of blood pressure control using a new arterial stiffness parameter, cardio-ankle vascular index (CAVI). Curr Hypertens Rev 2013; 9: 66-75.
20. Takaki A, Ogawa H, Wakeyama T, et al. Cardio-ankle vascular index is a new noninvasive parameter of arterial stiffness. Circ J 2007; 71: 1710-4.
21. Rybina TM, Kardach OF, Turluk DV. Evaluation of the condition of vessels by pulsometer for workers. Guidelines. Belarus Republican unitary enterprise Scientific practical center of hygiene. Minsk 2014 p. 36. Belarus (Рыбина Т.М., Кардаш О.Ф., Турлюк Д.В. Оценка состояния сосудов методом сфигмометрии у работников. Методические рекомендации. РУП "НПЦ гигиены Минздрава Республики Беларусь". Минск, 2014. 36 с.).
22. Yamamoto N, Yamanaka G, Ishikawa M, et al. Cardioankle vascular index as a predictor of cognitive impairment in community-dwelling elderly people: four-year follow-up. Dement Geriatr Cogn Disord 2009; 28: 153-8.
23. Kadota K, Takamura N, Aoyagi K, et al. Availability of cardio-ankle vascular index (CAVI) as a screening tool for atherosclerosis. Circ J 2008; 72 (2): 304-8.
24. Okura T, Watanabe S, Kurata M, et al. Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. Hypertens Res 2007; 30 (4): 335-40.
25. Masugata H, Senda S, Murao K, et al. Association between Urinary 8-Hydroxydeoxyguanosine, an Indicator of Oxidative Stress, and the Cardio-Ankle Vascular Index in Hypertensive Patients. J Atheroscler Thromb 2012; 19 (8): 747-55.
26. Masugata H, Senda S, Inukai M, et al. Association of cardio-ankle vascular index with brain natriuretic peptide levels in hypertension. J Atheroscler Thromb 2012; 19 (3): 255-62).
27. Suzuki J, Sakakibara R, Tomaru T, et al. Stroke and cardio-ankle vascular stiffness index. Stroke Cerebrovasc Dis 2013; 22(2): 171-5.
28. Gohda T, Gotoh H, Gotoh Y, et al. Association of the cardioankle vascular index and ankle-brachial index with carotid artery intima media thickness in hemodialysis patients. International Journal of Nephrology. Volume 2013 (2013) Article ID 401525, 5 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/401525> (24 may 2013).
29. Izuhashi M, Shioji K, Kadota S, et al. Relationship of cardio-ankle vascular index (CAVI) to carotid and coronary arteriosclerosis. Circ J 2008; 72(11): 1762-7.
30. Sumin AN, Osokina AN, Osokina AV, et al. Can we use cardio — ankle vascular index to estimate the prevalence of atherosclerosis in patients with coronary heart disease? Sibirskij Medicinskij Jurnal 2014; 1: 45-9. Russian (Сумин А.Н., Осокина А.В., Щеглова А.В. и др. Можно ли с помощью сердечно-лодыжного сосудистого индекса оценить распространенность атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца? Сибирский медицинский журнал 2014; 1: 45-9).
31. Boutouyrie P, Lacolley P, Briet M, et al. Pharmacological Modulation of Arterial Stiffness. Drugs 2011; 71 (13): 1689-701.
32. Wu C, Liu P, Wu T, et al. Therapeutic modification of arterial stiffness: An update and comprehensive review. World J Cardiol 2015; 7(11): 742-53.

33. Ong K, Delorme S, Pannier B, et al. Aortic stiffness reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *J Hypertens* 2011; 29: 1034-42.
34. Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2012; 221: 18-33.
35. Karalliedde J, Smith A, De Angelis L, et al. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertension* 2008; 51: 1617-23.
36. Kurata M, Okura T, Watanabe S, et al. Effects of amlodipine and candesartan on arterial stiffness estimated by cardio-ankle vascular index in patients with essential hypertension: A 24-week study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2008; 69(5): 412-22.
37. Miyoshi T, Doi M, Hirohata S, et al. Olmesartan reduces arterial stiffness and serum adipocyte fatty acid-binding protein in hypertensive patients. *Heart Vessels*. 2011 Jul; 26(4): 408-13.
38. Miyashita Y, Saiki A, Endo K, et al. Effects of olmesartan, an angiotensin II receptor blocker, and amlodipine, a calcium channel blocker, on Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) in type 2 diabetic patients with hypertension. *J Atheroscler Thromb* 2009; 16(5): 621-6.
39. Kiuchi S, Hisatake S, Kawasaki M, et al. Addition of a renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor to a calcium channel blocker ameliorates arterial stiffness. *Clin Pharmacol* 2015; 7: 97-102.
40. Shirai K, Song M, Suzuki J, et al. Contradictory effects of β 1- and α 1- adrenergic receptor blockers on cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI) — CAVI independent of blood pressure. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18(1): 49-55.
41. Mihajlov GV, Orlova IA, Khezheva FV, et al. Influence of bisoprolol and verapamil, peripheral and central pressure, and left ventricular diastolic function and arterial stiffness of hypertensive patients. *J Hypertension* 2014; 32 (1): 222-4.
42. Boytsov SA. ASCOT study as an argument in the fight against "new" to "old" and a step to re-evaluate "the value system". *Consilium Medicum* 2006; 8(11): 5-11. Russian (Бойцов С.А. Исследование ASCOT как аргумент в борьбе "нового" со "старым" и шаг к переоценке "системы ценностей". *Consilium Medicum* 2006; 8(11): 5-11).
43. Protasov KV, Sinkevich DA, Reshina IV, et al. Vascular effects of the perindopril arginine and indapamide fixed combination in patients with arterial. *Kardiologiya* 2012; 9: 8-14. Russian (Протасов К.В., Синкевич Д.А., Решина И.В. и др. Сосудистые эффекты фиксированной комбинации периндоприла аргинина и индапамида у больных артериальной гипертензией. *Кардиология* 2012; 9: 8-14).
44. Karalliedde J, Smith A, DeAngelis L, et al. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertension* 2008; 51(6): 1617-23.