

## Вплив різних блокаторів рецепторів до ангіотензину II на жорсткість магістральних артерій та ефективність терапії

О. Л. Рековець  \*A,B,C,D, Ю. М. Сіренко  A,B,C,E,F, О. О. Торбас  B,C

ДУ «Національний науковий центр Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска Національної академії медичних наук України», м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

В останні роки в клінічну практику впроваджують метод визначення серцево-кісточкового судинного індексу (Cardio-Ankle Vascular Index – CAVI), за допомогою якого можна визначити зміни жорсткості магістральних артерій незалежно від рівня артеріального тиску (АТ).

**Мета роботи** – порівняння впливу 12-місячної терапії блокаторами рецепторів до ангіотензину II (БРА): олімесартаном, азилсартаном і телмісартаном – на жорсткість магістральних артерій, ґрунтуючись на визначенні індексу CAVI.

**Матеріали та методи.** У дослідження залучили 126 пацієнтів (57 чоловіків, 69 жінок) із артеріальною гіпертензією (АГ), яких обрали для порівняння впливу терапії БРА на жорсткість магістральних артерій методом визначення індексу CAVI протягом 12 місяців. У всіх хворих діагностували м'яку та помірну АГ. Усім пацієнтам виконали такі обстеження: офісне вимірювання АТ, добуве моніторування АТ (ДМАТ), біохімічне дослідження крові, ЕхоКГ, – а також визначали CAVI-індекс, реєстрували побічні явища.

**Результати.** Офісний САТ у всій групі становив  $152,56 \pm 1,00$  мм рт. ст., офісний ДАТ –  $94,83 \pm 0,58$  мм рт. ст., частота серцевих скорочень (ЧСС) –  $72,46 \pm 0,80$  уд./хв, середньодобовий САТ –  $135,60 \pm 0,96$  мм рт. ст., середньодобовий ДАТ –  $82,41 \pm 0,84$  мм рт. ст., середньодобова ЧСС –  $71,88 \pm 0,89$  уд./хв, CAVI справа –  $7,89 \pm 0,27$ , CAVI зліва –  $8,00 \pm 0,31$ . Офісний і добовий АТ однаково знизився в усіх групах спостереження. В групі олімесартану в середньому індекс CAVI достовірно зменшився на 7 % справа ( $p < 0,05$ ) та 5 % зліва ( $p < 0,05$ ). У групі телмісартану зниження індексу CAVI справа становило 6 % ( $p < 0,05$ ), зліва – 5 % ( $p < 0,05$ ). У групі азилсартану в середньому індекс CAVI вірогідно зменшився на 5 % і справа ( $p < 0,05$ ), і зліва ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Тривала антигіпертензивна терапія олімесартаном, азилсартаном і телмісартаном сприяла достовірному та однаковому зниженню артеріального тиску, а також зменшенню жорсткості магістральних артерій, що визначили за методом CAVI, на 5–7 % від початкового рівня.

**Ключові слова:**  
антигіпертензивна терапія, блокатори рецепторів до ангіотензину II, жорсткість магістральних артерій, індекс CAVI.

Запорізький медичний журнал.  
2022. Т. 24, № 6(135).  
С. 639-646

\*E-mail:  
rekovets@ukr.net

### The impact of different angiotensin II receptor blockers on the stiffness of the large arteries and effectiveness of therapy

O. L. Rekovets, Yu. M. Sirenko, O. O. Torbas

In recent years, the method of determining the Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) has been introduced into clinical practice, which can be used to determine changes in the stiffness of the large arteries regardless of changes in blood pressure (BP).

**Aim.** To compare the effect of 12-month angiotensin II receptor blocker (ARB) therapy with olmesartan, azilsartan and telmisartan on the large arteries stiffness based on the CAVI determination.

**Material and methods.** The study included 126 patients (57 men, 69 women) with hypertension, who were selected to compare the effect of ARB drug therapy on the arterial stiffness by CAVI: olmesartan, azilsartan and telmisartan for 12 months. All patients had mild and moderate hypertension. The patients underwent the following examinations: office BP measurement, ambulatory BP monitoring (ABPM), biochemical blood test, echocardiogram, CAVI, registration of side effects.

**Results.** The average office systolic BP (SBP) throughout the group was  $152.56 \pm 1.00$  mm Hg, office diastolic BP (DBP) –  $94.83 \pm 0.58$  mm Hg, heart rate (HR) –  $72.46 \pm 0.80$  bpm, 24-hour SBP –  $135.60 \pm 0.96$  mm Hg, 24-hour DBP –  $82.41 \pm 0.84$  mm Hg, 24-hour HR –  $71.88 \pm 0.89$  beats/min., CAVI on the right –  $7.89 \pm 0.27$ , CAVI on the left –  $8.00 \pm 0.31$ . Office and ambulatory BP indicators were decreased equally in all groups. In the olmesartan group, CAVI was significantly decreased by 7 % on the right ( $P < 0.05$ ) and 5 % on the left ( $P < 0.05$ ). In the telmisartan group, CAVI was decreased by 6 % on the right ( $P < 0.05$ ) and 5 % on the left ( $P < 0.05$ ). In the azilsartan group, CAVI was significantly decreased by 5 % both on the right ( $P < 0.05$ ) and left ( $P < 0.05$ ).

**Conclusions.** Long-term antihypertensive therapy with three different AT II receptor blockers, olmesartan, azilsartan, and telmisartan has helped to reduce stiffness of the large arteries according to CAVI by 5–7 % from the initial level.

**Key words:**  
antihypertensive therapy, angiotensin II receptor blockers, artery stiffness, Cardio Ankle Vascular Index.

Zaporozhye medical journal  
2022; 24 (6), 639-646

У численних дослідженнях показано позитивний вплив призначення блокаторів рецепторів до ангіотензину II (БРА) не тільки на зниження рівня артеріального тиску (АТ), але й частоту виникнення серцево-судинних і судинно-мозкових подій [1,2]. У фаховій літературі активно обговорюють гіпотезу, що цей позитивний результат

зумовлений певним впливом на патогенетичну ланку ураження органів-мішеней, а також що він проявляється незалежно від антигіпертензивного ефекту препаратів цього класу, тобто не залежить від ступеня зниження АТ [3]. У багатьох дослідженнях показано, що БРА знижують активність прозапальних, проліферативних, ремоделю-

вальних активних субстанцій і, відповідно, викликають регрес гіпертрофії лівого шлуночка, зменшують ступінь ураження нирок, позитивно впливають на структуру та функцію судинної стінки, запобігаючи розвитку атеро- та артеріосклерозу [4].

Відомо, що оцінювання динаміки змін властивостей стінки магістральних судин під впливом антигіпертензивної терапії – складне завдання для сучасної медицини, оскільки більшість методів оцінювання (розрахунковий систолічний тиск в аорті, індекс аугментації та швидкість поширення пульсової хвилі) істотно залежать від рівня АТ, і якщо він знижується до цільового рівня, то усі названі показники покращуються, а тоді неможливо відокремити ефект зниження АТ на жорсткість судин від антигіпертензивної дії препаратів. В останні роки, завдяки досягненням японських дослідників, у клінічну практику впроваджують метод визначення серцево-кісткового судинного індексу (Cardio-Ankle Vascular Index – CAVI), за допомогою якого можна визначити зміни жорсткості магістральних артерій незалежно від змін АТ [5,6]. Дослідження показали, що CAVI – біомаркер для оцінювання тяжкості артеріального фіброзу з вищою чутливістю та специфічністю, ніж швидкість поширення пульсової хвилі [7,8]. Виявили, що олмесартан достовірно знижує CAVI в пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом [9,10]. У попередніх публікаціях ми порівнювали антигіпертензивний ефект різних БРА залежно від приймання вранці чи ввечері на показники АТ під час офісного вимірювання, добового моніторування АТ, а також на рівень центрального АТ [11,12]. Встановили, що приймання олмесартану, азилсартану та телмісартану однаково ефективно знижувало офісний і центральний АТ у разі приймання і вранці, й увечері, не мало вірогідного впливу на зміни циркадності артеріального тиску. Визначили також, що телмісартан істотніше знижував середньодобовий АТ у разі приймання вранці, олмесартан краще знижував середньодобовий АТ при прийманні ввечері, а азилсартан однаково впливав на зниження АТ незалежно від часу приймання. Строки спостереження в цій частині роботи становили 3 місяці, і, за даними фахової літератури, цього недостатньо для об'єктивного оцінювання впливу терапії на жорсткість магістральних артерій.

Отже, дослідження тривалого впливу різних блокторів рецепторів до ангіотензину II та порівняння їхньої дії на жорсткість артерій на основі визначення індексу CAVI у пацієнтів з АГ є актуальними. Ба більше, у доступній вітчизняній фаховій літературі не виявили таких досліджень.

## Мета роботи

Порівняння впливу 12-місячної терапії блокаторами рецепторів до ангіотензину II: олмесартаном, азилсартаном і телмісартаном – на жорсткість магістральних артерій, ґрунтуючись на визначенні індексу CAVI.

## Матеріали і методи дослідження

У проспективне дослідження залучили 126 пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), яких обрали для порівняння впливу медикаментозної терапії БРА (олмесартаном, азилсартаном та телмісартаном протягом

12 місяців) на жорсткість артерій методом визначення індексу CAVI. У всіх хворих діагностували м'яку та помірну АГ. Хворих поділили на 3 групи: 1 – 40 пацієнтів з АГ, які отримували олмесартан у дозі 20–40 мг один раз на добу; 2 – 41 хворий на АГ, котрі приймали азилсартан у дозі 40–80 мг один раз на добу; 3 – 45 осіб з АГ, яким призначили телмісартан у дозі 40–80 мг один раз на добу. Якщо пацієнти не досягали цільового рівня АТ, додавали гідрохлортiazид у дозі 12,5 мг один раз на добу через 2 місяці терапії.

Критерії залучення у дослідження – вік 20–80 років, наявність есенціальної АГ I–II стадій низького та помірного ризику (діагноз встановлювали, якщо офісний САТ >140 мм рт. ст. та/або ДАТ >90 мм рт. ст.), підписана інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення – вік менше ніж 20 та понад 80 років; діагностована симптоматична АГ; верифікована ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність  $\geq$ IIA стадії; гостре порушення мозкового кровообігу або інфаркт міокарда в анамнезі; цукровий діабет; постійна або персистуюча форма фібриляції передсердь (під час пароксизму); ураження нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>; психічні розлади, залежність від психотропних ліків і речовин.

Протокол дослідження затверджено комітетом з етики ДУ «Національний науковий центр Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України» (№ 2/12 від 14.02.2017 р.).

Обстеження пацієнтів та діагностику АГ здійснили згідно з Настановою та Уніфікованим клінічним протоколом надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», що затверджені наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. [1].

Умови припинення дослідження – індивідуальна непереносність препарату; виникнення тяжких або неочікуваних побічних реакцій, що потребують, на думку дослідника або пацієнта, скасування; суттєве погіршення загального стану в період дослідження; порушення хворим протоколу дослідження; зміни лабораторних показників, що свідчать про потенційну загрозу для пацієнта; відкликання інформованої згоди.

Поділ хворих на групи лікування виконали методом конвертів. Після закінчення тримісячної фази дослідження, коли з'ясували максимально ефективний режим приймання препаратів (ранок чи вечір) [11,12], усі хворі починали приймання препаратів в оптимальному режимі: телмісартан – повна доза вранці; олмесартан – повна доза ввечері; в групі азилсартану усі пацієнти приймали препарат ввечері.

На початку дослідження та через 12 місяців лікування всім пацієнтам виконали такі обстеження: офісне вимірювання АТ, добове моніторування АТ (ДМАТ), біохімічне дослідження крові, ЕхоКГ, – а також визначали CAVI індекс, реєстрували побічні явища.

Перед початком дослідження САТ і ДАТ вимірювали після семиденного (якщо це було необхідно) скасування всіх антигіпертензивних препаратів. Вимірювали АТ у положенні сидячи тричі з інтервалом 1–2 хвилини, визначали середній показник. Частоту серцевих скорочень (ЧСС) визначали після другого вимірювання. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за стандартною формулою:  $ІМТ = \text{маса тіла} / \text{зріст}^2$ , кг/м<sup>2</sup>.

ЕКГ реєстрували на шестиканальному самописці Юнікард (Україна). ДМАТ визначали за допомогою апаратів АВРМ-04М (Медітек, Угорщина). Результати опрацювали за допомогою програмного забезпечення апарата для ПК. Моніторування здійснили в такому режимі: вдень – кожні 15 хвилин, вночі (з 22:00 до 6:00) – кожні 30 хвилин.

Біохімічне дослідження крові здійснили на автоматичному біохімічному аналізаторі А25 (BioSystems, Іспанія) в лабораторії ДУ «Національний науковий центр Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України». За рівнем креатиніну розраховували швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ), застосувавши формулу СКД-ЕРІ, що затверджена рекомендаціями Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2020 [13]. Для виключення вторинних гіпертензій виконали низку біохімічних аналізів і візуалізаційних процедур, що наведені в попередніх публікаціях [11, 12].

ЕхоКГ виконали за допомогою ультразвукового діагностичного апарата Imagic Agile (Kontron Medical, Франція) в М- і В-режимах згідно з протоколом. Індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) розраховували за формулою Американського товариства ехокардіографії (American Society of Echocardiography); її використання рекомендовано Європейським товариством гіпертензії (European Society of Hypertension) та Європейським товариством кардіологів (European Society of Cardiology) [14].

Для наступного тривалого спостереження протягом 12 місяців вирішили відмовитися від методів оцінювання артеріальної жорсткості, на результат яких впливає зниження АТ: визначення швидкості поширення пульсової хвилі, розрахунковий тиск в аорті та індекс аугментації (результати наведені в попередніх роботах) [11, 12]. Ступінь артеріальної жорсткості оцінювали тільки за методом визначення серцево-кісткового судинного індексу (CAVI) за допомогою приладу VaSera VS-1500 (Fukuda Denshi, Токіо, Японія) за методикою, що рекомендована виробником [8–10]. Для аналізу використовували середнє значення CAVI справа і зліва. Програмне забезпечення апарата автоматично обчислювало величину серцево-кісткового судинного індексу. Обстеження здійснили на початку дослідження та через 12 місяців лікування. Критерії ефективності – зниження АТ і під час офісного, і під час добового моніторування; зміни жорсткості судинної стінки за індексом CAVI.

Статистично результати опрацювали після створення бази даних у Microsoft Excel, застосувавши який обчислили також середні показники. Всі інші статистичні розрахунки здійснили за допомогою програми IBM SPSS Data Access Pack 7.1.1 (№ ліцензії L-KGRM-A32N6N), версія 28.01.1.1.(15). Оскільки вибірка відповідала закону нормального розподілу, для аналізу даних використали стандартні методи описової статистики з розрахунком таких показників: М – середня арифметична величина, m – похибка стандартного відхилення від середньої арифметичної величини, мода, медіана, розмах вибірки, максимальне та мінімальне значення величини, p – ступінь достовірності. Вірогідними вважали відмінності при  $p < 0,05$ . Достовірність результатів визначали за допомогою парного двовибіркового тесту, використовуючи t-критерій Стьюдента для середніх величин.

## Результати

У дослідження залучили 126 пацієнтів: 57 чоловіків і 69 жінок. Основні демографічні та клінічні характеристики пацієнтів наведено в таблиці 1.

Групи пацієнтів, які отримували лікування різними БРА, майже не відрізнялися за демографічними показниками, початковим рівнем офісного та добового АТ, ступенем гіпертрофії лівого шлуночка, його функцією та основними біохімічними параметрами хворих. Крім того, групи хворих не відрізнялися за індексом CAVI справа та зліва.

Протягом 12 місяців зі спостереження виключили по 1 пацієнтові з груп олмесартану та азилсартану, а також 2 хворих із групи телмісартану, оскільки вони не з'явилися на черговий візит.

У кінцевий аналіз включили 39 хворих, які отримували олмесартан, 40 пацієнтів, які приймали азилсартан, та 43 особи, яким призначено телмісартан (тривалість терапії усіма препаратами – 12 місяців).

Зміни показників офісного та добового АТ у пацієнтів із груп дослідження через 12 місяців спостереження наведено в таблиці 2.

Отже, в разі дотримання оптимального режиму дозування всі БРА, що порівнювали, через 12 місяців сприяли майже однаково вірогідному зниженню й офісного, і добового систолічного та діастолічного АТ. Так, офісний САТ/ДАТ знизився в групах олмесартану, азилсартану та телмісартану через 12 місяців на 18,96/10,22 мм рт. ст., 18,92/11,40 мм рт. ст. і 17,79/10,41 мм рт. ст. відповідно

Таблиця 1. Загальна характеристика пацієнтів, залучених у дослідження

Показники, одиниці вимірювання	Загалом (n = 126)
Вік, роки	51,80 ± 1,31
Стать (жінки/чоловіки), n (%)	69 (54,8)/57 (45,2)
Курці, n (%)	12 (9,5)
Вживання алкоголю, n (%)	27 (21,4)
Приймання статинів, n (%)	47 (37,3)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,81 ± 0,39
Тривалість АГ, роки	5,75 ± 0,29
Рівень офісного САТ, мм рт. ст.	152,56 ± 1,00
Рівень офісного ДАТ, мм рт. ст.	94,83 ± 0,58
Рівень офісної ЧСС, уд./хв	72,46 ± 0,80
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	135,60 ± 0,96
Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.	82,41 ± 0,84
Середньодобова ЧСС, уд./хв	71,88 ± 0,89
Фракція викиду, %	61,84 ± 0,79
Індекс маси міокарда ЛШ, г/м <sup>2</sup>	100,89 ± 3,76
Калій, ммоль/л	4,58 ± 0,05
Натрій, ммоль/л	143,53 ± 0,52
рШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	76,15 ± 4,66
Білірубін, мкмоль/л	15,96 ± 0,86
Сечова кислота, мкмоль/л	345,58 ± 14,51
Глюкоза, ммоль/л	5,43 ± 0,14
Холестерин, ммоль/л	5,57 ± 0,14
Тригліцериди, ммоль/л	1,44 ± 0,09
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,36 ± 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,48 ± 0,15
CAVI справа	7,89 ± 0,27
Гомілково-плечовий індекс справа	1,04 ± 0,02
CAVI зліва	8,00 ± 0,31
Гомілково-плечовий індекс зліва	1,04 ± 0,01

**Таблиця 2.** Динаміка показників офісного та добового артеріального тиску через 12 місяців спостереження (М ± m)

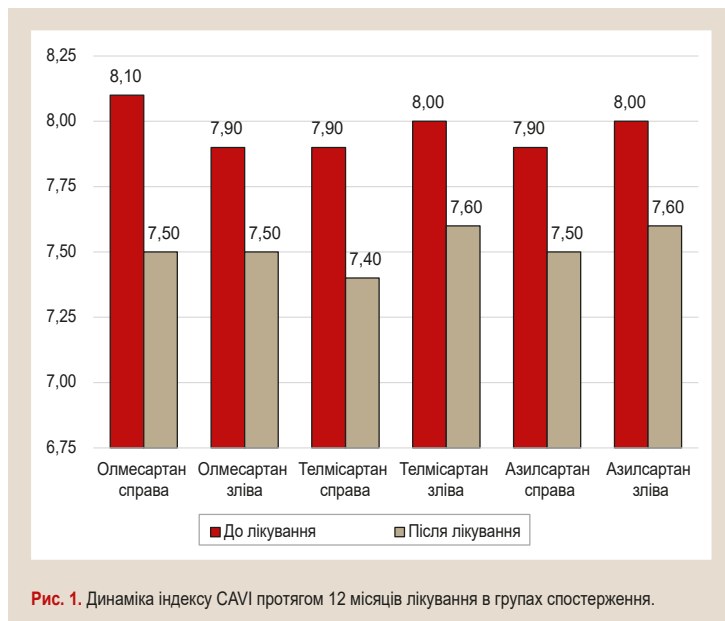
Показники, одиниці вимірювання	Групи лікування		
	Олмесартан (n = 39)	Азилсартан (n = 40)	Телмісартан (n = 43)
Офісний САТ, мм рт. ст. початок/кінець	152,43 ± 1,76 / 133,47 ± 2,48*	152,84 ± 1,49 / 133,92 ± 1,99*	152,46 ± 1,98 / 134,67 ± 1,35*
Офісний ДАТ, мм рт. ст. початок/кінець	95,57 ± 1,23 / 85,35 ± 1,29*	94,96 ± 1,31 / 83,56 ± 1,65*	94,16 ± 1,42 / 83,75 ± 1,21*
Офісна ЧСС, уд./хв початок/кінець	72,62 ± 1,46 / 69,21 ± 2,17	72,93 ± 1,57 / 70,44 ± 1,65	71,86 ± 1,43 / 70,62 ± 1,57
24САТ, уд./хв початок/кінець	137,43 ± 1,48 / 128,70 ± 1,35*	138,75 ± 1,67 / 126,47 ± 2,34*	136,77 ± 1,68 / 127,23 ± 1,31*
24 ДАТ, мм рт. ст. початок/кінець	84,36 ± 1,57 / 77,68 ± 1,28*	83,51 ± 1,38 / 76,82 ± 1,41*	82,97 ± 1,49 / 75,24 ± 1,99*

\*: вірогідна різниця між вихідними та кінцевими показниками.

**Таблиця 3.** Динаміка біохімічних показників та ЕХОКГ

Показники, одиниці вимірювання	Групи лікування		
	Олмесартан (n = 39)	Азилсартан (n = 40)	Телмісартан (n = 43)
Фракція викиду, %, початок/кінець	61,07 ± 1,16 / 60,43 ± 1,24	60,71 ± 1,48 / 59,77 ± 1,58	63,53 ± 1,40 / 62,61 ± 1,47
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup> , початок/кінець	107,06 ± 3,21 / 96,21 ± 3,43*	103,99 ± 5,58 / 94,03 ± 5,47*	103,62 ± 11,15 / 94,29 ± 9,25*
Калій, ммоль/л, початок/кінець	4,41 ± 0,07 / 4,46 ± 0,08	4,71 ± 0,10 / 4,91 ± 0,11	4,62 ± 0,11 / 4,68 ± 0,13
рШКФ, мл/хв/м <sup>2</sup> , початок/кінець	78,43 ± 8,03 / 77,16 ± 9,76	101,00 ± 3,00 / 98,50 ± 7,85	72,73 ± 5,28 / 71,65 ± 7,54
Білірубін, мкмоль/л, початок/кінець	14,95 ± 0,93 / 15,43 ± 1,03	18,00 ± 1,00 / 16,76 ± 1,24	16,63 ± 1,44 / 17,83 ± 1,57
АСТ, Од./л, початок/кінець	35,09 ± 6,50 / 31,21 ± 5,40	33,50 ± 4,50 / 30,52 ± 5,53	25,67 ± 2,01 / 28,68 ± 2,67
АЛТ, Од./л, початок/кінець	46,83 ± 17,46 / 36,78 ± 5,48	34,00 ± 3,50 / 33,50 ± 4,67	26,92 ± 3,64 / 31,76 ± 4,26
Сечова кислота, ммоль/л початок/кінець	370,16 ± 22,57 / 361,18 ± 23,68	367,50 ± 15,50 / 359,43 ± 18,87	324,29 ± 18,68 / 320,54 ± 19,89
Глюкоза, ммоль/л, початок/кінець	5,23 ± 0,15 / 5,20 ± 0,24	5,30 ± 0,10 / 5,28 ± 0,19	5,64 ± 0,25 / 5,15 ± 0,28
Холестерин, ммоль/л, початок/кінець	5,51 ± 0,23 / 5,49 ± 0,28	5,66 ± 0,16 / 5,62 ± 0,19	5,45 ± 0,27 / 5,44 ± 0,29
Тригліцериди, ммоль/л, початок/кінець	1,19 ± 0,08 / 1,20 ± 0,09	1,52 ± 0,23 / 1,51 ± 0,32	1,50 ± 0,17 / 1,42 ± 0,21

\*: вірогідна різниця між вихідними та кінцевими показниками.

**Рис. 1.** Динаміка індексу CAVI протягом 12 місяців лікування в групах спостереження.

( $p < 0,05$ ). 24САТ/ДАТ, за даними добового моніторингу, зменшився в групах олмесартану, азилсартану та телмісартану на 8,73/6,68 мм рт. ст., 12,28/6,69 мм рт. ст. і 9,54/7,73 мм рт. ст. відповідно ( $p < 0,05$ ). Не виявили достовірну різницю між групами за ступенем зниження АТ і його показниками наприкінці дослідження.

Це дає підстави зробити висновок, що більшість сучасних антигіпертензивних препаратів першого ряду, а тим більше однієї групи, сприяють приблизно еквівалентному зниженню АТ.

Зміни біохімічних показників та ЕХОКГ у групах порівняння через 12 місяців спостереження наведено в таблиці 3.

Отже, протягом 12 місяців лікування основні біохімічні показники в пацієнтів груп спостереження значущо не змінилися. Передусім, не виявили вірогідного збільшення вмісту калію, печінкових ферментів і білірубину крові. В групі телмісартану дещо зменшився вміст глюкози крові, але в межах нормальних показників; можливо, це зумовлено його відомою PPRy активністю.

Важлива стабільність функції нирок: у жодній із груп не виявили вірогідного зниження рШКФ; це може свідчити про нефропротекторну дію всіх препаратів групи блокаторів рецепторів до ангіотензину II. У жодного обстеженого не виявили достовірний вплив терапії на рівень холестерину та тригліцеридів. Виявлено вірогідний регрес гіпертрофії лівого шлуночка: за групами олмесартану, азилсартану та телмісартану – на 10 %, 10 % та 9 % відповідно ( $p < 0,05$ ).

На рис. 1 показана динаміка індексу CAVI впродовж 12-місячного спостереження. Так, у групі олмесартану індекс CAVI достовірно зменшився на 7 % справа ( $p < 0,05$ ) та 5 % зліва ( $p < 0,05$ ). У групі телмісартану зниження індексу CAVI справа становило 6 % ( $p < 0,05$ ), зліва – 5 % ( $p < 0,05$ ). У групі азилсартану індекс CAVI зменшився на 5 % і справа ( $p < 0,05$ ), і зліва ( $p < 0,05$ ).

Отже, зіставлення впливу трьох різних блокаторів рецепторів до ангіотензину II, зокрема тривалої антигіпертензивної терапії олмесартаном, азилсартаном і телмісартаном, показало вірогідне зниження жорсткості магістральних артерій, що оцінювали за методом CAVI, на 5–7 % від вихідного рівня. Не виявили достовірну різницю між групами спостереження за зменшенням жорсткості магістральних артерій, що визначали за методом CAVI.

## Обговорення

Оцінювання жорсткості магістральних артерій методом CAVI впроваджують у клінічну практику протягом останніх 15 років, передусім завдяки роботам японських дослідників [8–10, 15, 16]. Метод розроблено групою вчених під керівництвом професора К. Shirai [8] та ґрунтується на незалежності результату від рівня АТ, а процедури вимірювання – від оператора; це сприяло об'єктивізації показників для дослідження та відмінній відтворюваності метода. Названі переваги CAVI порівняно з визначенням швидкості поширення пульсової хвилі або обчисленням тиску в аорті та індексу аугментації визначили вибір методу для оцінювання впливу тривалої терапії блокаторами рецепторів до ангіотензину II на жорсткість магістральних артерій.

У фаховій літературі наведено доволі неоднозначні дані щодо порівняння впливу антигіпертензивних препаратів, зокрема БРА, на індекс CAVI [17–19]. Так, у роботі Y. Miyashita et al. показано кращу динаміку індексу CAVI на фоні лікування олімесартаном порівняно з амлодіпіном у хворих на цукровий діабет 2 типу [9]. Але M. Kurata et al. на невеликій групі хворих на есенціальну гіпертензію показали, що амлодіпін знижував індекс CAVI, а кандесартан не спричиняв вірогідні зміни [20]. У дослідженні DEAR Trial K. Kinouchi et al. виявили: додавання антагоніста кальцію до БРА істотніше покращує індекс CAVI, ніж монотерапія окремими компонентами [21, 22]. Попередні дослідження показали, що блокатори рецепторів до ангіотензину II зменшують артеріальну жорсткість, виміряну шляхом визначення швидкості поширення пульсової хвилі у пацієнтів з АГ [23–30].

Uehara G. et al. порівнювали вплив 12-місячної терапії трьома препаратами БРА у хворих на цукровий діабет 2 типу: лозартаном, телмісартаном та кандесартаном. У разі застосування перших двох не спостерігали достовірну динаміку індексу CAVI, а приймання кандесартану сприяло позитивним змінам [31]. Зазначимо, що в цьому дослідженні, на відміну від нашого, препарати призначали у низьких дозах: лозартан – 50 мг, телмісартан – 40 мг, кандесартан – 8 мг.

Отже, мала кількість досліджень із доволі суперечливими результатами, які одержали в пацієнтів різних когорт, не дають змоги зробити однозначний висновок щодо впливу БРА на жорсткість магістральних артерій, що визначили методом CAVI. У попередній частині нашого дослідження визначили оптимальний режим дозування трьох БРА: олімесартану, телмісартану й азилсартану [11, 12], а під час наступного проспективного спостереження використовували цей оптимальний режим призначення в максимальних дозах протягом 12 місяців. Результати дослідження показали: всі три препарати в разі оптимального призначення в максимальних дозах спричиняли майже еквівалентний антигіпертензивний ефект, а також однаково покращували пружно-еластичні властивості магістральних артерій, що визначили методом CAVI. Такий результат – наслідок ефективного контролю АТ протягом періоду спостереження, а також, імовірно, патогенетичного впливу блокади ренін-ангіотензинової системи на процеси в судинній стінці.

Швидкість пульсової хвилі, загальний показник жорсткості артерій – предиктор серцево-судинних

подій і смертності. Втім, його внутрішня залежність від тиску ускладнює розрізнення гострого та хронічного впливу підвищення артеріального тиску на жорсткість артерій. CAVI – важливий крок у розвитку оцінювання артеріальної жорсткості, що не залежить від тиску. Проте окремі потенційні обмеження CAVI можуть зробити цей показник артеріальної жорсткості менш незалежним від тиску, ніж вважали спочатку.

Тому нині вивчають такий показник, як CAVIO, але переваги одного підходу над іншим залишаються дискусійними. В результаті критичного аналізу досліджень щодо і CAVI, і CAVIO, зробили висновок: у перспективі CAVIO може покращити незалежне від тиску оцінювання жорсткості артерій. Деякі дослідники встановили, що CAVI справа та CAVIO справа, але не CAVI зліва та CAVIO зліва можуть бути предикторами серцевої недостатності.

Крім того, досліджували зв'язок CAVI з функцією нирок у дорослих без хронічної хвороби нирок. Виявили зіставні результати в разі застосування CAVI та CAVIO [32–35].

**Обмеження дослідження.** Дослідження здійснили в одному центрі, воно не було сліпим. Ми не порівнювали динаміку індексу CAVI з іншими показниками жорсткості артерій: швидкістю поширення пульсової хвилі, розрахунковим тиском в аорті й індексом аугментації, – а також не оцінювали CAVIO.

## Висновки

1. Тривала терапія хворих на м'яку та помірну артеріальну гіпертензію блокаторами рецепторів ангіотензину II олімесартаном, азилсартаном і телмісартаном сприяє еквівалентному й ефективному зниженню артеріального тиску.
2. Антигіпертензивна терапія олімесартаном, азилсартаном і телмісартаном протягом 12 місяців спричинила достовірне зниження жорсткості магістральних артерій, що визначили за методом CAVI, на 5–7 %, без істотної різниці між групами лікування.
3. 12-місячне лікування олімесартаном, азилсартаном і телмісартаном сприяло регресу гіпертрофії лівого шлуночка на 10 %, 10 % і 9 % відповідно.

**Перспективи подальших досліджень** полягають в оцінюванні жорсткості судинної стінки, що визначена за методом CAVI, на більшій кількості пацієнтів з артеріальною гіпертензією та коморбідною патологією. В перспективі використання CAVIO може покращити незалежне від тиску оцінювання жорсткості артерій.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 01.07.2022

Після доопрацювання / Revised: 17.08.2022

Прийнято до друку / Accepted: 22.08.2022

## Відомості про авторів:

Рековець О. Л., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу вторинних і легеневих гіпертензій, ДУ «Національний науковий центр Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ.  
ORCID ID: [0000-0002-3925-2948](https://orcid.org/0000-0002-3925-2948)

Сіренко Ю. М., д-р мед. наук, професор, керівник відділу вторинних і легеневих гіпертензій, ДУ «Національний науковий центр Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ.  
ORCID ID: [0000-0002-4091-4910](https://orcid.org/0000-0002-4091-4910)

Торбас О. О., науковий співробітник відділу вторинних і легеневих гіпертензій, ДУ «Національний науковий центр Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ.  
ORCID ID: [0000-0001-8672-7494](https://orcid.org/0000-0001-8672-7494)

#### Information about the authors:

Rekovets O. L., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Secondary and Pulmonary Hypertension, SI "National Scientific Center the M. D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Sirenko Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Secondary and Pulmonary Hypertension, SI "National Scientific Center the M. D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Torbos O. O., Researcher of the Department of Secondary and Pulmonary Hypertension, SI "National Scientific Center the M. D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

#### Список літератури

- [1] Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії: Наказ МОЗ України від 24.05.2012 № 384. URL: [https://www.moz.gov.ua/portal/dn\\_20120524\\_384.html](https://www.moz.gov.ua/portal/dn_20120524_384.html)
- [2] Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients / S. Laurent et al. *Hypertension*. 2001. Vol. 37, Iss. 5. P. 1236-1241. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.37.5.1236>
- [3] Mahmud A., Feely J. Effect of angiotensin II receptor blockade on arterial stiffness: beyond blood pressure reduction. *American journal of hypertension*. 2002. Vol. 15, Iss. 12. P. 1092-1095. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(02\)02982-5](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(02)02982-5)
- [4] Blood pressure-independent effect of candesartan on cardio-ankle vascular index in hypertensive patients with metabolic syndrome / K. Bokuda et al. *Vascular health and risk management*. 2010. Vol. 6. P. 571-578. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s11958>
- [5] Cardio-ankle vascular index (CAVI) for the monitoring of the atherosclerosis after heart transplantation / T. Yambe et al. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2005. Vol. 59, Suppl. 1. S177-S179. [https://doi.org/10.1016/s0753-3322\(05\)80028-9](https://doi.org/10.1016/s0753-3322(05)80028-9)
- [6] Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis / K. Nakamura et al. *Circulation journal*. 2008. Vol. 72, Iss. 4. P. 598-604. <https://doi.org/10.1253/circj.72.598>
- [7] Cardio-ankle vascular index and ankle pulse wave velocity as a marker of arterial fibrosis in kidney failure treated by hemodialysis / A. Ichihara et al. *American journal of kidney diseases*. 2008. Vol. 52, Iss. 5. P. 947-955. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.06.007>
- [8] Evaluation of blood pressure control using a new arterial stiffness parameter, cardio-ankle vascular index (CAVI) / K. Shirai et al. *Current hypertension reviews*. 2013. Vol. 9, Iss. 1. P. 66-75. <https://doi.org/10.2174/1573402111309010010>
- [9] 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 / Y. Miyashita et al. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2009. Vol. 16, Iss. 5. P. 621-626. <https://doi.org/10.5551/jat.497>
- [10] 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 / Y. Matsui et al. *Hypertension*. 2009. Vol. 54, Iss. 4. P. 716-723. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131466>
- [11] Вплив блокаторів рецепторів ангіотензину II на зміни артеріального тиску при добовому моніторингу залежно від ранкового або вечірнього прийому / О. Л. Рековець та ін. *Український кардіологічний журнал*. 2019. Т. 26, № 2. С. 32-47. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.2.3247>
- [12] Вплив блокаторів рецепторів ангіотензину II на зміни офісного, центрального артеріального тиску та циркадність артеріального тиску залежно від ранкового або вечірнього прийому. *Український кардіологічний журнал*. 2019. Т. 26, № 5. С. 23-32. <https://doi.org/10.31928/10.31928/1608-635X-2019.5.2332>
- [13] Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment / I. H. de Boer et al. *Kidney international*. 2020. Vol. 98, Iss. 4. P. 839-848. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.024>
- [14] 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia et al. *European heart journal*. 2013. Vol. 34, Iss. 28. P. 2159-2219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi151>
- [15] The Role of Monitoring Arterial Stiffness with Cardio-Ankle Vascular Index in the Control of Lifestyle-Related Diseases / K. Shirai et al. *Pulse*. 2015. Vol. 3, Iss. 2. P. 118-133. <https://doi.org/10.1159/000431235>
- [16] Improvement of cardio-ankle vascular index by glimepiride in type 2 diabetic patients / D. Nagayama et al. *International journal of clinical practice*. 2010. Vol. 64, Iss. 13. P. 1796-1801. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02399.x>
- [17] Mechanism of diastolic stiffening of the failing myocardium and its prevention by angiotensin receptor and calcium channel blockers / X. W. Cheng et al. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2009. Vol. 54, Iss. 1. P. 47-56. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e3181ab371d>
- [18] Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population / T. Willum-Hansen et al. *Circulation*. 2006. Vol. 113, Iss. 5. P. 664-670. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.579342>
- [19] Effects of telmisartan on arterial stiffness in Type 2 diabetes patients with essential hypertension / R. Asmar et al. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS*. 2002. Vol. 3, Iss. 3. P. 176-180. <https://doi.org/10.3317/jraas.2002.038>
- [20] Effects of amlodipine and candesartan on arterial stiffness estimated by cardio-ankle vascular index in patients with essential hypertension: A 24-week study / M. Kurata et al. *Current therapeutic research, clinical and experimental*. 2008. Vol. 69, Iss. 5. P. 412-422. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2008.10.002>
- [21] Differential Effects in Cardiovascular Markers between High-Dose Angiotensin II Receptor Blocker Monotherapy and Combination Therapy of ARB with Calcium Channel Blocker in Hypertension (DEAR Trial) / K. Kinouchi et al. *International journal of hypertension*. 2011. Vol. 2011. P. 284823. <https://doi.org/10.4061/2011/284823>
- [22] Effects of telmisartan on arterial stiffness assessed by the cardio-ankle vascular index in hypertensive patients / K. Kinouchi et al. *Kidney & blood pressure research*. 2010. Vol. 33, Iss. 4. P. 304-312. <https://doi.org/10.1159/000316724>
- [23] Olmesartan reduces arterial stiffness and serum adipocyte fatty acid-binding protein in hypertensive patients / T. Miyoshi et al. *Heart and vessels*. 2011. Vol. 26, Iss. 4. P. 408-413. <https://doi.org/10.1007/s00380-010-0060-x>
- [24] Combination therapy of calcium channel blocker and angiotensin II receptor blocker reduces augmentation index in hypertensive patients / M. Doi et al. *The American journal of the medical sciences*. 2010. Vol. 339, Iss. 5. P. 433-439. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181d658c4>
- [25] A randomized, double-blind, four-arm parallel-group study of the efficacy and safety of azelidipine and olmesartan medoxomil combination therapy compared with each monotherapy in Japanese patients with essential hypertension: the REZALT study / T. Ogihara et al. *Hypertension research*. 2009. Vol. 32, Iss. 12. P. 1148-1154. <https://doi.org/10.1038/hr.2009.163>
- [26] Effects of amlodipine and candesartan on arterial stiffness estimated by cardio-ankle vascular index in patients with essential hypertension: A 24-week study / M. Kurata et al. *Current therapeutic research, clinical and experimental*. 2008. Vol. 69, Iss. 5. P. 412-422. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2008.10.002>
- [27] Effects of valsartan and nifedipine coat-core on systemic arterial stiffness in hypertensive patients / M. Munakata et al. *American journal of hypertension*. 2004. Vol. 17, Iss. 11, Pt. 1. P. 1050-1055. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.06.028>
- [28] Long-term effects of intensive blood-pressure lowering on arterial wall stiffness in hypertensive patients / A. Ichihara et al. *American journal of hypertension*. 2003. Vol. 16, Iss. 11, Pt. 1. P. 959-965. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(03\)01004-5](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(03)01004-5)
- [29] Role of AT-1 receptor in regulation of vascular MCP-1, IL-6, PAI-1, MAP kinase, and matrix expressions in obesity / N. D. Vaziri et al. *Kidney international*. 2005. Vol. 68, Iss. 6. P. 2787-2793. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00750.x>
- [30] Сіренко Ю. М., Поліщук С. А., Радченко Г. Д. Використання сучасних технологій вимірювання АТ для оцінки ураження судин. *Практична ангіологія*. 2007. № 1. С. 35-41.
- [31] Relative effects of telmisartan, candesartan and losartan on alleviating arterial stiffness in patients with hypertension complicated by diabetes mellitus: an evaluation using the cardio-ankle vascular index (CAVI) / G.

- Uehara et al. *Journal of international medical research*. 2008. Vol. 36, Iss. 5. P. 1094-1102. <https://doi.org/10.1177/147323000803600529>
- [32] Ato D. Evaluation of the calculation formulas of the cardio-ankle vascular index used in the Japanese apparatus. *Vascular health and risk management*. 2019. Vol. 15. P. 395-398. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S215709>
- [33] Five years of cardio-ankle vascular index (CAVI) and CAVIO: how close are we to a pressure-independent index of arterial stiffness? / A. Giudici et al. *Journal of hypertension*. 2021. Vol. 39, Iss. 11. P. 2128-2138. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002928>
- [34] New Horizons of Arterial Stiffness Developed Using Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) / A. Saiki et al. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2020. Vol. 27, Iss. 8. P. 732-748. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17043>
- [35] Arterial Stiffness Assessed by Cardio-Ankle Vascular Index / T Namba et al. *International journal of molecular sciences*. 2019. Vol. 20, Iss. 15. P. 3664. <https://doi.org/10.3390/ijms20153664>
- ## References
- [1] Ministry of Health of Ukraine. (2012, May 24). Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry arterialnii hipertenzii [On the approval and implementation of medical and technological documents on the standardization of medical care for hypertension (No. 384)]. [https://www.moz.gov.ua/portal/dn\\_20120524\\_384.html](https://www.moz.gov.ua/portal/dn_20120524_384.html)
- [2] Laurent, S., Boutouyrie, P., Asmar, R., Gautier, I., Laloux, B., Guize, L., Ducimetiere, P., & Benetos, A. (2001). Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*, 37(5), 1236-1241. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.37.5.1236>
- [3] Mahmud, A., & Feely, J. (2002). Effect of angiotensin ii receptor blockade on arterial stiffness: beyond blood pressure reduction. *American journal of hypertension*, 15(12), 1092-1095. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(02\)02982-5](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(02)02982-5)
- [4] Bokuda, K., Ichihara, A., Sakoda, M., Mito, A., Kinouchi, K., & Itoh, H. (2010). Blood pressure-independent effect of candesartan on cardio-ankle vascular index in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Vascular health and risk management*, 6, 571-578. <https://doi.org/10.2147/vhmr.s11958>
- [5] Yambe, T., Meng, X., Hou, X., Wang, Q., Sekine, K., Shirai, Y., Watanabe, M., Yamaguchi, T., Shibata, M., Kuwayama, T., Maruyama, M., Konno, S., & Nitta, S. (2005). Cardio-ankle vascular index (CAVI) for the monitoring of the atherosclerosis after heart transplantation. *Biomedicine & pharmacotherapy* = *Biomedicine & pharmacotherapie*, 59 Suppl 1, S177-S179. [https://doi.org/10.1016/s0753-3322\(05\)80028-9](https://doi.org/10.1016/s0753-3322(05)80028-9)
- [6] Nakamura, K., Tomaru, T., Yamamura, S., Miyashita, Y., Shirai, K., & Noike, H. (2008). Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis. *Circulation journal*, 72(4), 598-604. <https://doi.org/10.1253/circj.72.598>
- [7] Ichihara, A., Yamashita, N., Takemitsu, T., Kaneshiro, Y., Sakoda, M., Kurauchi-Mito, A., & Itoh, H. (2008). Cardio-ankle vascular index and ankle pulse wave velocity as a marker of arterial fibrosis in kidney failure treated by hemodialysis. *American journal of kidney diseases*, 52(5), 947-955. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.06.007>
- [8] Shirai, K., Utino, J., Saiki, A., Endo, K., Ohira, M., Nagayama, D., Tatsuno, I., Shimizu, K., Takahashi, M., & Takahara, A. (2013). Evaluation of blood pressure control using a new arterial stiffness parameter, cardio-ankle vascular index (CAVI). *Current hypertension reviews*, 9(1), 66-75. <https://doi.org/10.2174/1573402111309010010>
- [9] Miyashita, Y., Saiki, A., Endo, K., Ban, N., Yamaguchi, T., Kawana, H., Nagayama, D., Ohira, M., Oyama, T., & Shirai, K. (2009). 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. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 16(5), 621-626. <https://doi.org/10.5551/jat.497>
- [10] Matsui, Y., Eguchi, K., O'Rourke, M. F., Ishikawa, J., Miyashita, H., Shimada, K., & Kario, K. (2009). 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*, 54(4), 716-723. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131466>
- [11] Rekovets, O. L., Sirenko, Y. M., Torbas, O. O., Kushnir, O. O., & Prymak, G. F. (2019). Vplyv blokatoriv retseptoriv anhiotenzynu II na zminy arterialnoho tysku pry dobovomu monitoruvanni zalezno vid rankovoho abo vechirnogo priyomu [Effect of angiotensin II receptor blockers on blood pressure changes at daily monitoring depending on morning or evening reception]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 26(2), 32-47. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.2.3247>
- [12] Rekovets, O. L., Sirenko, Y. M., Torbas, O. O., Kushnir, C. M., & Prymak, G. F. (2019). Vplyv blokatoriv retseptoriv anhiotenzynu II na zminy ofisnoho, tsentralnoho arterialnoho tysku ta tsyrkadnist arterialnoho tysku zalezno vid rankovoho abo vechirnogo priyomu [Impact of Angiotensin II Receptor Blockers on Changes in Office, Central Blood Pressure and Circadian Blood Pressure in Relation to Morning or Evening Reception]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 26(5), 23-32. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.5.2332>
- [13] De Boer, I. H., Caramori, M. L., Chan, J., Heerspink, H., Hurst, C., Khunti, K., Liew, A., Michos, E. D., Navaneethan, S. D., Olowu, W. A., Sadusky, T., Tandon, N., Tuttle, K. R., Wanner, C., Wilkens, K. G., Zoungas, S., Lytvyn, L., Craig, J. C., Tunncliffe, D. J., Howell, M., ... Rossing, P. (2020). Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney international*, 98(4), 839-848. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.024>
- [14] Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redón, J., Zanchetti, A., Böhm, M., Christiaens, T., Cifkova, R., De Backer, G., Dominiczak, A., Galderisi, M., Grobbee, D. E., Jaarsma, T., Kirchhof, P., Kjeldsen, S. E., Laurent, S., Manolis, A. J., Nilsson, P. M., Ruilope, L. M., Schmieder, R. E., ... Task Force Members (2013). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 34(28), 2159-2219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf151>
- [15] Shirai, K., Saiki, A., Nagayama, D., Tatsuno, I., Shimizu, K., & Takahashi, M. (2015). The Role of Monitoring Arterial Stiffness with Cardio-Ankle Vascular Index in the Control of Lifestyle-Related Diseases. *Pulse*, 3(2), 118-133. <https://doi.org/10.1159/000431235>
- [16] Nagayama, D., Saiki, A., Endo, K., Yamaguchi, T., Ban, N., Kawana, H., Ohira, M., Oyama, T., Miyashita, Y., & Shirai, K. (2010). Improvement of cardio-ankle vascular index by glimepiride in type 2 diabetic patients. *International journal of clinical practice*, 64(13), 1796-1801. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02399.x>
- [17] Cheng, X. W., Okumura, K., Kuzuya, M., Jin, Z., Nagata, K., Obata, K., Inoue, A., Hirashiki, A., Takeshita, K., Unno, K., Harada, K., Shi, G. P., Yokota, M., & Murohara, T. (2009). Mechanism of diastolic stiffening of the failing myocardium and its prevention by angiotensin receptor and calcium channel blockers. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 54(1), 47-56. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e3181ab371d>
- [18] Willum-Hansen, T., Staessen, J. A., Torp-Pedersen, C., Rasmussen, S., Thijs, L., Ibsen, H., & Jeppesen, J. (2006). Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*, 113(5), 664-670. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.579342>
- [19] Asmar, R., Gosse, P., Topouchian, J., N'etela, G., Dudley, A., & Shephard, G. L. (2002). Effects of telmisartan on arterial stiffness in Type 2 diabetes patients with essential hypertension. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS*, 3(3), 176-180. <https://doi.org/10.3317/jraas.2002.038>
- [20] Kurata, M., Okura, T., Watanabe, S., Irita, J., Enomoto, D., Johtoku, M., Miyoshi, K., Koresawa, M., Fukuoka, T., & Higaki, J. (2008). Effects of amlodipine and candesartan on arterial stiffness estimated by cardio-ankle vascular index in patients with essential hypertension: A 24-week study. *Current therapeutic research, clinical and experimental*, 69(5), 412-422. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2008.10.002>
- [21] Kinouchi, K., Ichihara, A., Bokuda, K., Kurosawa, H., & Itoh, H. (2011). Differential Effects in Cardiovascular Markers between High-Dose Angiotensin II Receptor Blocker Monotherapy and Combination Therapy of ARB with Calcium Channel Blocker in Hypertension (DEAR Trial). *International journal of hypertension*, 2011, 284823. <https://doi.org/10.4061/2011/284823>
- [22] Kinouchi, K., Ichihara, A., Sakoda, M., Kurauchi-Mito, A., Murohashi-Bokuda, K., & Itoh, H. (2010). Effects of telmisartan on arterial stiffness assessed by the cardio-ankle vascular index in hypertensive patients. *Kidney & blood pressure research*, 33(4), 304-312. <https://doi.org/10.1159/000316724>
- [23] Miyoshi, T., Doi, M., Hirohata, S., Kamikawa, S., Usui, S., Ogawa, H., Sakane, K., Izumi, R., Ninomiya, Y., & Kusachi, S. (2011). Olmesartan reduces arterial stiffness and serum adipocyte fatty acid-binding protein in hypertensive patients. *Heart and vessels*, 26(4), 408-413. <https://doi.org/10.1007/s00380-010-0060-x>
- [24] Doi, M., Miyoshi, T., Hirohata, S., Kamikawa, S., Usui, S., Kaji, Y., Sakane, K., Ogawa, H., Ninomiya, Y., & Kusachi, S. (2010). Combination therapy of calcium channel blocker and angiotensin II receptor blocker reduces augmentation index in hypertensive patients. *The American journal of the medical sciences*, 339(5), 433-439. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181d658c4>
- [25] Ogihara, T., Saruta, T., Shimada, K., & Kuramoto, K. (2009). A randomized, double-blind, four-arm parallel-group study of the efficacy and safety of azelidipine and olmesartan medoxomil combination therapy compared with each monotherapy in Japanese patients with essential hypertension: the REZALT study. *Hypertension research*, 32(12), 1148-1154. <https://doi.org/10.1038/hr.2009.163>

- [26] Kurata, M., Okura, T., Watanabe, S., Irita, J., Enomoto, D., Johtoku, M., Miyoshi, K., Koresawa, M., Fukuoka, T., & Higaki, J. (2008). Effects of amlodipine and candesartan on arterial stiffness estimated by cardio-ankle vascular index in patients with essential hypertension: A 24-week study. *Current therapeutic research, clinical and experimental*, 69(5), 412-422. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2008.10.002>
- [27] Munakata, M., Nagasaki, A., Nunokawa, T., Sakuma, T., Kato, H., Yoshinaga, K., & Toyota, T. (2004). Effects of valsartan and nifedipine coat-core on systemic arterial stiffness in hypertensive patients. *American journal of hypertension*, 17(11 Pt 1), 1050-1055. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.06.028>
- [28] Ichihara, A., Hayashi, M., Koura, Y., Tada, Y., Hirota, N., & Saruta, T. (2003). Long-term effects of intensive blood-pressure lowering on arterial wall stiffness in hypertensive patients. *American journal of hypertension*, 16(11 Pt 1), 959-965. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(03\)01004-5](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(03)01004-5)
- [29] Vaziri, N. D., Xu, Z. G., Shahkarami, A., Huang, K. T., Rodriguez-Iturbe, B., & Natarajan, R. (2005). Role of AT-1 receptor in regulation of vascular MCP-1, IL-6, PAI-1, MAP kinase, and matrix expressions in obesity. *Kidney international*, 68(6), 2787-2793. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00750.x>
- [30] Sirenko, Yu. M., Polishchuk, S. A., & Radchenko, H. D. (2007). Vykorystannya suchasnykh tekhnolohii vymiriuvannia AT dlia otsinky urazhennia sudyn [Use of modern BP measurement technologies to assess vascular damage]. *Praktychna anhiolohiia*, (1), 35-41. [in Ukrainian].
- [31] Uehara, G., & Takeda, H. (2008). Relative effects of telmisartan, candesartan and losartan on alleviating arterial stiffness in patients with hypertension complicated by diabetes mellitus: an evaluation using the cardio-ankle vascular index (CAVI). *The Journal of international medical research*, 36(5), 1094-1102. <https://doi.org/10.1177/147323000803600529>
- [32] Ato, D. (2019). Evaluation of the calculation formulas of the cardio-ankle vascular index used in the Japanese apparatus. *Vascular health and risk management*, 15, 395-398. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S215709>
- [33] Giudici, A., Khir, A. W., Reesink, K. D., Delhaas, T., & Spronck, B. (2021). Five years of cardio-ankle vascular index (CAVI) and CAVIO: how close are we to a pressure-independent index of arterial stiffness?. *Journal of hypertension*, 39(11), 2128-2138. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002928>
- [34] Saiki, A., Ohira, M., Yamaguchi, T., Nagayama, D., Shimizu, N., Shirai, K., & Tatsuno, I. (2020). New Horizons of Arterial Stiffness Developed Using Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI). *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 27(8), 732-748. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17043>
- [35] Namba, T., Masaki, N., Takase, B., & Adachi, T. (2019). Arterial Stiffness Assessed by Cardio-Ankle Vascular Index. *International journal of molecular sciences*, 20(15), 3664. <https://doi.org/10.3390/ijms20153664>