

Клінічне значення центрального артеріального тиску та переваги його корекції комбінацією олмесартану та амлодипіну

Д.С. Полякова

Редакція журналу «Український медичний часопис»

«Залишковий» серцево-судинний ризик у пацієнтів, які отримують антигіпертензивну терапію, давно є предметом дослідницького інтересу, важливим і з суто практичної точки зору. Так чому у разі незначної різниці між групами у зниженні артеріального тиску (як у дослідженні ASCOT — 2,7/1,9 мм рт. ст.) пацієнти отримують значну користь у вигляді зниження серцево-судинного ризику? З іншого боку, серцево-судинні події виникають і на фоні начебто задовільного контролю артеріального тиску. Тож чим зумовлені переваги певних антигіпертензивних засобів порівняно з іншими та наскільки важливо при оцінці їх ефективності більш ретельно аналізувати індивідуальні особливості пацієнта і, за можливості, центральний артеріальний тиск?

«Показники центральної гемодинаміки є незалежними предикторами майбутніх серцево-судинних подій і смертності з усіх причин», — такий висновок зроблено за результатами першого метааналізу прогностичного значення центрального артеріального тиску (АТ) щодо серцево-судинних ускладнень [1]. І хоча його прогностична здатність порівняно з периферичним була кращою лише в нестатистично значущому ступені ($p=0,057$), оцінювання перспектив клінічного застосування показників центральної гемодинаміки активно тривало. Зокрема, у статті «Journal of the American College of Cardiology» центральний систолічний «офісний» АТ на рівні 130 мм рт. ст. визначено як найкращий пороговий показник для діагностики артеріальної гіпертензії (АГ); при цьому вимірювання периферичного АТ названо компромісним варіантом [2].

Тож незважаючи на те що показники АТ на плечовій артерії у клінічних умовах (виміряні за методом Короткова, тобто манжетним пристроєм), значно корелюють з центральним АТ і є золотим стандартом для діагностики та лікування АГ, популярними темами досліджень та дискусій є наступні:

- значні індивідуальні розбіжності між центральним і периферичним АТ в їх абсолютних значеннях [3];
- переваги різних методик вимірювання для клінічної практики [4];
- зв'язок із серцево-судинними ускладненнями;
- чутливість до антигіпертензивних препаратів (АГП) залежно від фенотипу АГ [5].

Центральний АТ та його вимірювання

Патофізіологічне підґрунтя відповідної концепції очевидне, адже тиск (центральний) в аорті та її безпосередніх відгалуженнях більшою мірою відповідає такому, що відзначають у судинах серця, головного мозку, нирок. Іншими словами, визначення стану центральних артерій шляхом оцінки форми пульсової хвилі та центрального тиску може мати неабияку клінічну цінність. До того ж прилади для неінвазивного вимірювання стають більш доступними в повсякденній клінічній практиці. Міжнародна наукова спілка ARTERY навіть розробила стандарт валідації таких пристроїв, а також визначення основних термінів (таблиця) [4]. При цьому пропонується виділити два основні типи вимірювальних приладів: перші оцінюють центральний АТ відносно плечового

(тобто відносно точну різницю тиску між центральною та периферичною ділянками), другі — абсолютне значення внутрішньоартеріального центрального АТ, незважаючи на неточність у периферичній ділянці).

Таблиця Глосарій, запропонований спілкою ARTERY [4]

Внутрішньоартеріальний (виміряний інвазивно) АТ	Визначається безпосередньо в артерії за допомогою датчика тиску, розміщеного на внутрішньосудинному катетері
Периферичний (неінвазивний) АТ	Дистальніше аорти, найчастіше у плечовій або променевої артерії
Центральний (аортальний) АТ	У проксимальному відділі висхідної аорти
Систолічна ампліфікація АТ	Підвищення систолічного АТ дистальніше по ходу судинного русла (наприклад у плечовій артерії порівняно з аортою чи у променевої порівняно з плечовою)

Складна кореляція периферичного та центрального АТ

Через явище систолічної ампліфікації «істинні» систолічний і пульсовий АТ у плечовій артерії зазвичай вищі, ніж відповідні показники в аорті. У міру того як хвиля тиску рухається від високоеластичних центральних артерій до більш жорсткої плечової артерії, верхня частина хвилі стає вузкою, її пік загострюється, а систолічний та пульсовий тиск зростають без істотних змін діастолічного (рис. 1).

Систолічний АТ може бути вищим у плечовій артерії, ніж в аорті, на 40 мм рт. ст. і навіть більше [5]. У той самий час показники неінвазивного вимірювання (аускультативним та осцилометричним методами) зазвичай нижчі, ніж інвазивного (рис. 2).

У зв'язку зі старінням чи розвитком деяких патологічних станів посилюється невідповідність між окремими ділянками судинного русла (наприклад висхідна частина аорти, на відміну від низхідної, розширюється), місця біфуркацій звужуються тощо [6]. Тому до тиску, що утворений прямим током крові під час систоли, додаються спрямовані до серця відбиті хвилі, утворені в місцях звужень та перепадів у жорсткості судин, які часто виникають на біфуркаціях. Підвищення (аугментацію) центрального пульсового тиску кількісно оцінюють за допомогою індексу аугментації, аналізуючи,

наскільки (%) другий пік (віддзеркалене підсилення) вищий за перший (первісна пульсова хвиля) (рис. 3). З підвищенням індексу аугментації абсолютний систолічний тиск в аорті зростає, а ампліфікація знижується.

Інтервал часу від початку систолічної хвилі до появи зворотної (Timing of the returning — T_R) є сурогатним маркером швидкості пульсової хвилі (ШПХ) у аорті. Тож зниження еластичності (артеріальна жорсткість, stiffness) виникає фізі-

Рисунок 1 Зміна форми пульсової хвилі від аорти до променевої артерії [5]

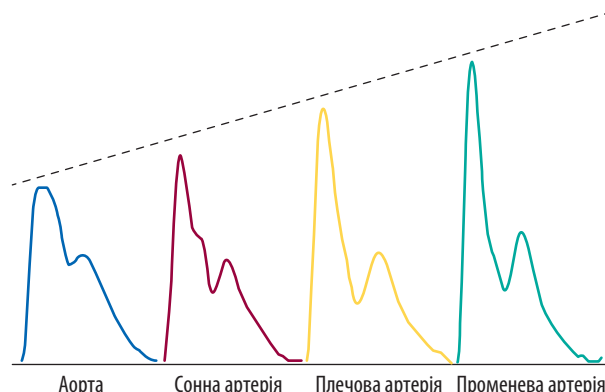


Рисунок 2 Схематичне зображення розбіжностей показників при різних методах вимірювання АТ (заштрихована червоним кольором зона А являє собою істинну (внутрішньоартеріальну) систолічну ампліфікацію, а В — оціночну ампліфікацію систолічного АТ при неінвазивному вимірюванні [4])

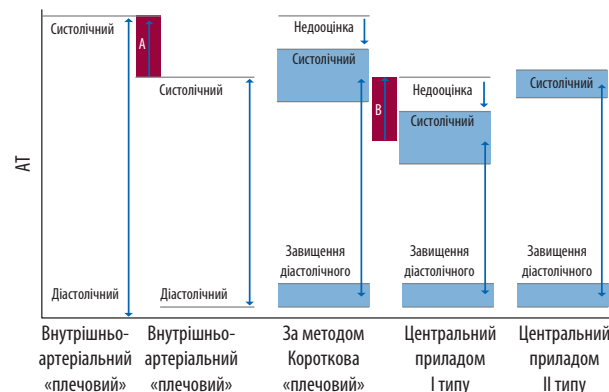


Рисунок 3 Приклад центральної пульсової хвилі із зазначенням її компонентів для аналізу, де P1 та P2 — перший та другий систолічний пік [7]



ологічно зі старінням, але може прискорюватися на додаток до генетичних детермінант (стать), низки інших факторів, таких як зріст, частота серцевих скорочень, ожиріння, резистентність до інсуліну, цукровий діабет, прийом деяких ліків та системні судинні захворювання. Вважається, що збільшення ШПХ на 1 м/с підвищує ризик розвитку серцево-судинної події на 14%, а ризик смерті від серцево-судинних захворювань — на 15% [8].

Центральний АТ є предиктором серцево-судинних ускладнень

Центральний АТ може відображати навантаження на серце та великі артерії краще, ніж периферичний, особливо в осіб зі значною систолічною ампліфікацією. Продемонстровано, що центральний систолічний АТ та індекс аугментації більш тісно пов'язані з індексом маси лівого шлуночка, товщиною інтими — медіа сонної артерії та ШПХ порівняно з плечовим систолічним АТ. Крім того, поздовжні дослідження підтверджують, що зміни центрального, а не плечового АТ, пов'язані з мікроальбумінурією та когнітивним старінням [3, 7, 9].

Великі дослідження та систематичні огляди можуть допомогти відокремити когорти пацієнтів, у яких дослідження центральної гемодинаміки буде мати додаткову цінність. Потужний метааналіз індивідуальних, а не сукупних даних за допомогою Міжнародної бази даних властивостей центральної артерії для стратифікації ризику (International Database of Central Arterial Properties for Risk Stratification — IDCARS) також показали, що центральний і плечовий АТ пов'язані із серцево-судинними ускладненнями однаковою мірою. На його основі виділено групи пацієнтів, що потребували різних підходів до корекції антигіпертензивної терапії залежно від показників центрального тиску [10, 11]. Ще один систематичний огляд та метааналіз 35 досліджень за участю осіб віком старше 60 років свідчить про сильний зв'язок між центральним АТ і показниками як серцево-судинної, так і загальної смертності серед населення літнього віку [12]. Аналогічні результати отримані ще в одному метааналізі та систематичному огляді [13].

Зовсім свіжий, опублікований 7 лютого аналіз даних спостереження протягом 20–25 років за 1219 особами тайської національності, що не приймали АГП, дозволив зробити висновки щодо оптимальної діагностичної тактики [14]. Він базується на тому, що три методи надавали подібні оцінки довгострокового ризику летальних і нефатальних серцево-судинних подій, при цьому амбулаторний моніторинг периферичного АТ у денні часи мав найвищу точність, за ним слідувало «офісне» вимірювання центрального АТ, а потім — «офісне» периферичного. «Офісна» плечова нормотензія (<130/80 мм рт. ст.) ефективно визначила групу низького ризику довгострокових летальних і нефатальних серцево-судинних подій. Додавання «офісного» вимірювання центрального АТ чи денного моніторингу посилило прогностичне значення. Зокрема, поєднана (центральна та периферична) «офісна» центральна та периферична АГ визначила групу справді високого ризику, тоді як «офісна» плечова АГ сама по собі може і не бути суттєво пов'язаною з ризиком, якщо «офісний» центральний АТ <130/80 мм рт. ст. (можливий синдром «білого халата»).

Ізольовані центральна та плечова АГ пов'язані з підвищеним ризиком

Надійні дані свідчать про значні розбіжності щодо центрального АТ серед осіб із подібним плечовим АТ [15–17]. Для прикладу наведемо результати одного з найсвіжіших

метааналізів даних бази IDCARS (майже 11 тис. учасників з 4 континентів) [10] (рис. 4). Порівняно з особами з нормальним АТ, пацієнти з ізольованою плечовою АГ частіше були чоловіками та вживали алкоголь, мали вищий зріст, більшу масу тіла та швидший пульс. Пацієнти з ізольованою центральною та поєднаною АГ мали спільні характеристики. Вони були старшого віку, мали вищі індекс маси тіла, рівень загального холестерину в сироватці крові, частоту серцево-судинних захворювань в анамнезі та прийому АГП. Пацієнти з ізольованою центральною АГ частіше були жінками, мали найповільніший серцевий ритм серед 4 груп і частіше приймали блокатори β -адренорецепторів. Згідно з цими даними близько 5% дорослої популяції мають ізольовану плечову АГ, тож призначення їм антигіпертензивної терапії є надмірним. Навпаки, майже 4% мають ізольовану центральну АГ, що не виявляється традиційним способом і розцінюється як така, що не має показань до лікування. Між тим ця група характеризується високим ризиком ускладнень.

АГП чинять різний вплив на центральний АТ

Донедавна поширеною була думка, що зниження АТ саме по собі має більше значення, ніж вибір АГП [5]. Однак результати двох комплексних метааналізів [18, 19] разом із великими порівняльними дослідженнями, включаючи MRC-Elderly [20], LIFE [21] та ASCOT [22], демонструють, що різні класи АГП можуть відрізнятися за впливом на центральну та периферичну гемодинаміку і що нові АГП, такі як діючі на ренін-ангіотензинову систему (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та сартани) і блокатори кальцієвих каналів, можуть бути ефективнішими за старіші, такі як діуретики, блокатори β - та α -адренорецепторів, щодо впливу на центральну гемодинаміку. Останні суттєво знижували центральний АТ та індекс аугментації порівняно із більш «старими» засобами, як свідчать результати нещодавно проведеного метааналізу [23]. Принаймні частково ці спостереження може пояснити різниця у впливі препаратів на частоту серцевих скорочень і вазодилатацію — важливі регулятори центральної гемодинаміки.

Фіксовані комбінації на основі амлодипіну: порівняння інгібіторів АПФ та сартану

Інтерес до з'ясування механізмів, завдяки яким АГП знижують серцево-судинний ризик, окрім зниження АТ, посилюється з отриманням результатів таких досліджень, як ASCOT [22]. За результатами останнього терапія на основі амлодипіну порівняно із такою на основі атенололу забезпечила лише невелику перевагу у зниженні АТ (з різницею 2,7/1,9 мм рт. ст.; $p < 0,0001$), проте користь у вигляді зниження ризику смерті та серцево-судинних подій була значною. Поступово з'ясувалося, що більш «нові» препарати забезпечували переваги стосовно центральної гемодинаміки [27]. Так, у дослідженні SAFE блокатор кальцієвих каналів амлодипін перевершив блокатор β -адренорецепторів атенолол у зниженні центрального систолічного АТ, незважаючи на порівняльний вплив на плечовий АТ [28, 29]. Доведено, що він знижує центральний АТ більше, ніж периферичний, що сприяє зниженню жорсткості судин.

У кількох експериментальних і клінічних дослідженнях повідомляли про сприятливий вплив блокаторів рецепторів ангіотензину, таких як олмесартан, на судинну патологію [24]. Саме олмесартан, за результатами метааналізу 22 досліджень, забезпечував більше зниження діастолічного і систо-

Рисунок 4 Частота різних фенотипів АГ за критеріями Американського коледжу кардіології/Американської кардіологічної асоціації (American College of Cardiology/American Heart Association — ACC/AHA) (систолічний плечовий тиск ≥ 130 ; центральний ≥ 120 мм рт. ст.*) та відповідне відношення ризиків серцево-судинних та цереброваскулярних подій [10]

Ізольована центральна АГ (3,7%)	Поєднана АГ (48,2%)
Серцево-судинні події 2,28 (1,21–4,30)	Серцево-судинні події 2,02 (1,41–2,91)
Цереброваскулярні події 3,71 (1,37–10,06)	Цереброваскулярні події 2,60 (1,35–5,00)
Нормальний АТ (43,1%)	Ізольована периферична АГ (5,0%)
	Серцево-судинні події 1,30 (95% довірчий інтервал 0,58–2,94)
	2,21 (0,62–7,97)

*Центральний систолічний АТ приблизно на 10 мм рт. ст. нижчий за периферичний, тож, за критеріями ACC/AHA (2017 р.), у нормі $< 130/90$ мм рт. ст.; відповідно до настанови 2018 р. Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology/European Society of Hypertension) пороговий показник плечового АТ — 140/90, центрального — 130/90 мм рт. ст.

лічного АТ порівняно з лозартаном та валсартаном [25]. Він також знижував центральний АТ та покращував показники центральної гемодинаміки у пацієнтів з метаболічним синдромом [26]. Блокатори кальцієвих каналів також знижують ШПХ та аугментацію, але меншою мірою, ніж блокатори рецепторів ангіотензину.

Наслідуючи досвід SAFE, багатоцентрове в паралельних групах дослідження не меншої (non inferior) ефективності SEVITENSION мало на меті оцінити, чи знижує комбінація олмесартану/амлодипіну центральний АТ так само, як комбінація периндоприлу/амлодипіну [30]. Його учасники (всього 600, середній вік 60,9 року) у подвійному сліпому режимі отримували фіксовану комбінацію олмесартану/амлодипіну (40/10 мг) чи периндоприлу/амлодипіну (8/10 мг). Гідрохлоротіазид додавали на 4-му, 8-му або 12-му тижні пацієнтам з неадекватним контролем АТ.

Ефективність олмесартану/амлодипіну щодо первинної кінцевої точки — зниження центрального систолічного АТ ($14,5 \pm 0,83$ мм рт. ст.), перевищила попередньо визначену межу порівняльного результату, тобто ця комбінація перевершила периндоприл/амлодипін зі статистично значущою достовірністю. Так, різниця між групами становила $-4,2 \pm 1,18$ мм рт. ст. з 95% довірчим інтервалом ($-6,48$... $-1,83$ мм рт. ст.).

Перевага олмесартану/амлодипіну над периндоприлом/амлодипіном також встановлена для більшості вторинних кінцевих точок ефективності. Так, 75,6% учасників, що отримували цю комбінацію, досягли нормалізації АТ (середній систолічний/діастолічний АТ 140/90 мм рт. ст.) проти 57,5% у групі порівняння ($p = 0,0001$). Автори дійшли висновку, що комбінація олмесартану/амлодипіну була кращою за периндоприл/амлодипін у зниженні центрального АТ і щодо інших показників ефективності, включаючи зниження центрального діастолічного, 24-годинного середнього АТ та індексу аугментації.

Учасники SEVITENSION мали також цілий ряд факторів ризику серцево-судинних ускладнень, включаючи погіршення толерантності до глюкози, що пов'язане зі зростанням жорсткості центральних і периферичних артерій. Щоб оцінити ефективність комбінованої терапії у хворих з цукровим діабетом 2-го типу, проведено post-hoc аналіз даних SEVITENSION [31]. Встановлено, що лікування олмесартаном/

амлодипіном дозволило більшій кількості пацієнтів з цукровим діабетом досягти контролю АТ порівняно з тими, які отримували периндоприл/амлодипін (73,3 проти 59,1%; $p=0,03$).

Суворішого контролю АТ (тобто $<130/80$ мм рт. ст.) досягнуто також переважною більшістю пацієнтів, які отримували першу комбінацію (37,6% проти 21,8%; $p=0,0118$). Більш сприятливі результати виявлено і щодо центрального АТ та інших гемодинамічних параметрів. Таким чином, блокада кальцієвих каналів та ренін-ангіотензинової системи відіграє важливу роль у зниженні АТ та ризику серцево-судинних подій у хворих на цукровий діабет.

Дослідження SEVITENSION продемонструвало вищу ефективність олмесартану/амлодипіну у зниженні центрального АТ, а також 24-годинного амбулаторного АТ і АТ сидячи порівняно з периндоприлом/амлодипіном у пацієнтів з АГ та додатковими факторами ризику. Тож пацієнтам, у яких АТ адекватно не контролюється за допомогою монотерапії, може бути рекомендовано комбінацію олмесартану/амлодипіну.

Висновки для практики

- Центральний систолічний АТ сильніше пов'язаний з пошкодженням органів-мішеней, ніж периферичний.
- Визначення показників центральної гемодинаміки допомагає встановити діагноз АГ та уточнити довгостроковий ризик серцево-судинних подій.
- Особливо високим він є у пацієнтів з одночасним підвищенням центрального та периферичного АТ.
- Залишковий серцево-судинний ризик у пацієнтів, які отримують антигіпертензивну терапію, може бути частково пояснений підвищенням центрального АТ, що зберігається на фоні контролю периферичного АТ.
- Вплив різних АГП на показники центральної гемодинаміки слід враховувати при призначенні терапії, особливо хворим з додатковими факторами ризику.



Список використаної літератури

1. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke M.F. et al. (2010) Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J.*, 31(15): 1865–1871.
2. Cheng H.M., Chuang S.Y., Sung S.H. et al. (2013) Derivation and validation of diagnostic thresholds for central blood pressure measurements based on long-term cardiovascular risks. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 62(19): 1780–1787.
3. Cheng H.M., Chuang S.Y., Wang T.D. et al. (2020) Central blood pressure for the management of hypertension: Is it a practical clinical tool in current practice? *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 22(3): 391–406.
4. Sharman J.E., Avolio A.P., Baulmann J. et al. (2017) Validation of non-invasive central blood pressure devices: ARTERY Society task force consensus statement on protocol standardization. *Eur. Heart J.*, 38(37): 2805–2812.
5. McEnery C.M., Cockcroft J.R., Roman M.J. et al. (2014) Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur. Heart J.*, 35(26): 1719–1725.
6. Abdullateef S., Mariscal-Harana J., Khir A.W. (2021) Impact of tapering of arterial vessels on blood pressure, pulse wave velocity, and wave intensity analysis using one-dimensional computational model. *Int. J. Numer. Method Biomed. Eng.*, 37(11): e3312.
7. Sharman J.E., Davies J.E., Jenkins C., Marwick T.H. (2009) Augmentation index, left ventricular contractility, and wave reflection. *Hypertension*, 54(5): 1099–1105.
8. Caverio-Redondo I., Saz-Lara A., García-Ortiz L. et al. (2021) Comparative Effect of Antihypertensive Drugs in Improving Arterial Stiffness in Hypertensive Adults (RIGIPREV Study). A Protocol for Network Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 18(24): 13353.
9. Williams B., Cockcroft J.R., Kario K. et al. (2017) Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Olmesartan on Central Hemodynamics in the Elderly With Systolic Hypertension: The PARAMETER Study. *Hypertension*, 69(3): 411–420.
10. Cheng Y.B., Thijs L., Aparicio L.S. et al. (2022) International Database of Central Arterial Properties for Risk Stratification (IDCARS) Investigators. Risk Stratification by Cross-Classification of Central and Brachial Systolic Blood Pressure. *Hypertension*, 79(5): 1101–1111.
11. Cheng Y.B., Li Y., Cheng H.M. et al. (2022) Central hypertension is a non-negligible cardiovascular risk factor. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 24(9): 1174–1179.
12. Veceli T., Brambilla B., Pereira R.Q. et al. (2021) Prediction of all-cause and cardiovascular mortality using central hemodynamic indices among elderly people: systematic review and meta-analysis. *Sao Paulo Med. J.*, 139(2): 123–126.
13. Li W.F., Huang Y.Q., Feng Y.Q. (2019) Association between central haemodynamics and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Hum. Hypertens.*, 33(7): 531–541.
14. Chuang S.Y., Cheng H.M., Chang W.L. et al. (2023) 130/80 mmHg as a unifying hypertension threshold for office brachial, office central, and ambulatory daytime brachial blood pressure. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, Feb. 7.
15. Chuang S.Y., Chang H.Y., Cheng H.M. et al. (2019) Impacts of the new 2017 ACC/AHA hypertension guideline on the prevalence of brachial hypertension and its concordance with central hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 32(4): 409–417.
16. Benetos A., Thomas F., Joly L. et al. (2010) Pulse pressure amplification a mechanical biomarker of cardiovascular risk. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 55(10): 1032–1037.
17. Yu S., Xiong J., Lu Y. et al. (2018) The prevalence of central hypertension defined by a central blood pressure type I device and its association with target organ damage in the community-dwelling elderly Chinese: The Northern Shanghai Study. *J. Am. Soc. Hypertens.*, 12(3): 211–219.
18. Carlberg B., Samuelsson O., Lindholm L.H. (2004) Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet*, 364: 1684–1689.
19. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. (2005) Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A Meta-Analysis. *Lancet*, 366: 1545–1553.
20. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results (1992) MRC Working Party. *BMJ*, 304: 405–412.
21. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. (2002) Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 359: 995–1003.
22. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. (2005) Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 366: 895–906.
23. Cheng Y.B., Xia J.H., Li Y., Wang J.G. (2021) Antihypertensive Treatment and Central Arterial Hemodynamics: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front. Physiol.*, 12: 762586.
24. Raff U., Walker S., Ott C. et al. (2015) Olmesartan improves pulse wave velocity and lowers central systolic blood pressure and ambulatory blood pressure in patients with metabolic syndrome. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 17(2): 98–104.
25. Wang L., Zhao J.W., Liu B. et al. (2012) Antihypertensive effects of olmesartan compared with other angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 12(5): 335–344.
26. Raff U., Walker S., Ott C. et al. (2015) Olmesartan improves pulse wave velocity and lowers central systolic blood pressure and ambulatory blood pressure in patients with metabolic syndrome. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 17(2): 98–104.
27. Jatic Z., Skopljak A., Hebibovic S. et al. (2019) Effects of Different Antihypertensive Drug Combinations on Blood Pressure and Arterial Stiffness. *Med. Arch.*, 73(3): 157–162.
28. Schiffrin E.L. (1995) Effect of antihypertensive therapy on small artery structure in hypertensive patients. *Hypertension*, 26: 716–718.
29. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. (2006) 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*, 113: 1213–1225.
30. Ruilope L.M., Schaefer A. (2011) Efficacy of Sevika® compared to the combination of perindopril plus amlodipine on central arterial blood pressure in patients with moderate-to-severe hypertension: Rationale and design of the SEVITENSION study. *Contemp. Clin. Trials*, 32(5): 710–716.
31. Ruilope L.M.; SEVITENSION Study Investigators (2016) Fixed-Combination Olmesartan/Amlodipine Was Superior to Perindopril+Amlodipine in Reducing Central Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients With Diabetes. *J. Clin. Hypertens.*, 18(6): 528–535.