

УДК 616.12-008.331.1-085.225

Торунова А.М.¹, Федоришина О.В.¹, Протасов К.В.¹, Игнатьева Т.Г.²

**ПОКАЗАТЕЛИ ЖЁСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ ПРИ ДОБАВЛЕНИИ
СПИРОНОЛАКТОНА К СТАНДАРТНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ
У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ВЫСОКОГО
КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА**

¹ *Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения*

Российской Федерации

² *Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Областной гериатрический центр»*

Цель исследования. Изучить динамику показателей жёсткости сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией высокого/очень высокого сердечно-сосудистого риска при добавлении спиронолактона к двухкомпонентной комбинированной терапии антагонистом кальция и ингибитором ангиотензин-превращающего фермента.

Материалы и методы. Обследовано 60 пациентов, которые были рандомизированы на две группы. Первая группа получала фиксированную комбинацию амлодипин/лизиноприл, вторая – дополнительно к этому режиму терапии, спиронолактон в дозе 25 мг. В обеих группах оценивали динамику офисного и среднесуточного артериального давления (АД), центрального давления в аорте, скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) исходно и через 24 недели наблюдения.

Результаты. К завершению 24-х недельного периода терапии в обеих группах достоверно снизилось офисное АД с большей степенью снижения офисного диастолического АД в группе спиронолактона (на $17,3 \pm 14,7$ мм рт. ст. и на $23,0 \pm 10,3$ мм рт. ст., соответственно, $p=0,01$). Среднесуточное АД также уменьшилось в обеих группах с более выраженной динамикой в группе спиронолактона (на $21,7/13,0$ и $29,0/16,7$ мм рт. ст., соответственно, $p=0,01$). Отмечено падение индекса аугментации и центрального АД в аорте в обеих группах в равной степени. Каротидно-радиальная СРПВ снизилась только в группе спиронолактона с $10,0 \pm 1,5$ до $9,0 \pm 1,1$ м/с ($p < 0,001$), тогда как каротидно-фemorальная СРПВ – в обеих группах, в большей степени в группе добавления спиронолактона ($p=0,047$).

Заключение. Добавление спиронолактона в дозе 25 мг к фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл у пациентов с артериальной гипертензией высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска приводило к дополнительному снижению офисного диастолического АД и среднесуточного АД, а также к статистически значимому уменьшению скорости распространения пульсовой волны.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, спиронолактон, жесткость сосудов, скорость распространения пульсовой волны.

Torunova A.M.¹, Fedorishina O.V.¹, Protasov K.V.¹, Ignatieva T.G.²

**ARTERIAL STIFFNESS PARAMETERS UNDER THE INFLUENCE OF SPIRONOLACTONE
ADDITION TO STANDARD ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH
HYPERTENSION OF HIGH CARDIOVASCULAR RISK**

¹ *Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation*

² *State Budgetary Institution of Healthcare «Regional Geriatric Center»*

The aim of the research was to study the dynamics of arterial stiffness parameters in patients with hypertension of high/very high cardiovascular risk in spironolactone addition to combined two-component calcium antagonist and angiotensin-converting enzyme inhibitor combination.

Materials and methods. We investigated 60 patients who were randomized into two groups. The first group received a fixed combination of amlodipine/lisinopril. The second one followed the same regimen of therapy with addition of 25 mg spironolactone. The dynamics of office and average daily systolic/diastolic blood

pressure (BP), central aortic BP and pulse wave velocity (PWV) was evaluated in both groups before and after 24-week follow-up period.

Results. At the end of 24-follow-up period the office BP significantly decreased in both groups, with more prominent diastolic BP decline in the spironolactone group (by 17.3 ± 14.7 mmHg and 23.0 ± 10.3 mmHg, respectively, $p=0.01$). The average daily BP also decreased in both groups with more pronounced dynamics in the spironolactone group (by $21.7/13.0$ and $29.0/16.7$ mmHg, respectively, $p=0.01$). The augmentation index and central aortic BP decreased in both groups equally. The carotid-radial PWV decreased statistically only in the group of spironolactone addition from 10.0 ± 1.5 to 9.0 ± 1.1 ($p < 0.001$), while carotid-femoral PWV declined in both groups with a greater extent in the spironolactone one ($p=0.047$).

Conclusion. Addition of spironolactone 25 mg once daily to a fixed amlodipine/lisinopril combination in hypertensive patients of high/very high cardiovascular risk led to additional decrease in office diastolic BP and average daily BP as well as to statistically significant PWV decline.

Key words: hypertension, spironolactone, arterial stiffness, pulse wave velocity

Данные литературы последних лет свидетельствуют о выраженном антигипертензивном эффекте спиронолактона при включении его в состав многокомпонентной терапии у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (АГ) [1-3]. Так, в исследовании RATHWAY-2 добавление спиронолактона к трехкомпонентной терапии привело к более выраженному снижению артериального давления (АД), в сравнении с бисопрололом и доксазозином [4]. Полученные в вышеуказанном и ряде других исследований [5, 6] убедительные данные явились основанием для включения спиронолактона в Рекомендации Европейского общества кардиологов/Европейского общества гипертензии 2018 г. по лечению АГ в качестве средства для лечения резистентной АГ с классом и уровнем доказательности IB [7].

Помимо достижения целевого уровня артериального давления (АД), целью терапии АГ в современных условиях является предотвращение или торможение поражения органов-мишеней АГ, в частности, ремоделирования сосудистой стенки [8]. Известно, что у пациентов с АГ снижается эластичность артерий крупного и среднего калибров, что приводит к увеличению риска осложнений АГ. Влияние различных классов антигипертензивных препаратов на сосудистую жесткость изучалось в немногочисленных контролируемых исследованиях. Было доказано, что влияние на жесткость сосудов оказывают ингибиторы АПФ, антагонисты кальциевых каналов (АКК), блокаторы рецепторов ангиотензина-II, диуретики, бета-адреноблокаторы в виде монотерапии [9] и в комбинации друг с другом [10, 11]. Влияние спиронолактона на сосудистую жесткость во взаимосвязи с выраженностью гипотензивного эффекта в составе комбинированной терапии изучено недостаточно. Получены лишь данные о более выраженном снижении каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны под влиянием монотерапии спиронолактоном, по сравнению с гидрохлортиазидом [12, 13]. Кроме того, не изучался антигипертензивный и вазопротективный эффект спиронолактона при его добавлении к стандартной двухкомпонентной терапии АГ у пациентов с впервые выявленной нелеченной АГ. Все это и определило **цель данного исследования** – изучить динамику показателей жесткости сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией высокого/очень высокого сердечно-сосудистого риска при добавлении спиронолактона к двухкомпонентной комбинированной терапии антагонистом кальция и ингибитором АПФ.

Материалы и методы. В исследование было включено 60 пациентов в возрасте от 30 до 65 лет (средний возраст $50,8 \pm 8,9$), среди них 28 женщин, 32 мужчин. Критерии включения: наличие впервые выявленной или не леченной ранее АГ 1-3 степени высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (РМОАГ, 2013) [8] и отсутствие противопоказаний к ингибиторам АПФ, АКК, спиронолактону. В исследование не включали больных с симптоматической АГ, сахарным диабетом, ассоциированными с АГ сердечно-сосудистыми заболеваниями, аритмиями, требующими медикаментозной терапии, застойной хронической сердечной недостаточностью, скоростью клубочковой фильтрации < 30 мл/мин., дисфункцией щитовидной железы. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

По дизайну это было открытое сравнительное рандомизированное исследование в параллельных группах. Методом конвертов все пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы на две группы. Исходно всем пациентам измеряли офисное АД. Учитывали индекс массы тела (ИМТ), длительность АГ. Проводили суточное мониторирование АД (СМАД, CardioTens-01, «Meditect», Венгрия) и оценивали среднесуточное артериальное АД. Показатели сосудистой жёсткости оценивали при помощи компьютеризированной системы «SphygmoCor» («AtCor Medical», Австралия). Скорость распространения пульсовой волны измеряли на каротидно-радиальном (СРПВ с-r) и каротидно-феморальном сегментах (СРПВ с-f). Для расчета показателей центральной гемодинамики (центральное САД и ДАД, пульсовое давление (ПД) в аорте, индекс аугментации и давление аугментации) в аорте пьезоэлектрическим датчиком регистрировали пульсовую волну на лучевой артерии с последующим преобразованием с помощью валидированной генерализованной функции и корректировкой по частоте сердечных сокращений в 75 уд/мин. [14].

После исходного обследования в первой группе (стандартного лечения) пациентам назначалась фиксированная комбинация амлодипин/лизиноприл (Экватор®, «Гедеон Рихтер», Венгрия) в стартовой дозе 5/10 мг, во второй – фиксированная комбинация амлодипин/лизиноприл в дозе 5/10 мг и спиронолактон в дозе 25 мг/сут (Верошпирон®, «Гедеон Рихтер», Венгрия). Через 2 недели лечения при отсутствии достижения целевого уровня АД увеличивали дозу амлодипина/лизиноприла до 5/20 мг, а через 4 недели у лиц, не достигших целевых цифр АД, – до 10/20 мг.

Период наблюдения составил 24 недели, по истечении которого вышеописанный комплекс исследований повторяли. Изучали и сравнивали динамику вышеуказанных показателей в группах, а также дозу препаратов к концу периода наблюдения. Целевым уровнем АД считали значения менее 140/90 мм рт. ст. К 24-й неделе рассчитывали и сравнивали долю пациентов с достигнутым целевым АД. Оценивали переносимость лечения спиронолактоном по уровню калия в крови через 4 недели от начала лечения.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 10.0» («Statsoft», США). Применяли критерии Манна-Уитни, Вилкоксона, χ^2 для непараметрических данных. Средние величины отображали в виде среднего арифметического (М) с указанием стандартного отклонения (σ). Установлен уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Группы были сопоставимы по всем исходным клиническим параметрам, характеристика группы представлена в таблице 1.

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика групп

Показатель (М±σ)	1-я группа амлодипин / лизиноприл (n=30)	2-я группа амлодипин / лизиноприл + спиронолактон (n=30)
Пол (мужчин/женщин)	14/16	14/16
Возраст, лет	48,9±10,1	52,8±7,1
Индекс массы тела, кг/м ²	30,3±5,0	33,2±5,5
Длительность АГ, годы	8,4±7,5	11,2±9,6

Примечание: все $p > 0,05$

К окончанию 24-х недельного периода лечения средняя доза лизиноприла и амлодипина в 1-й группе составила 6,6±2,7 и 15,2±5,8 мг/сут. соответственно, во 2-й – 6,9±2,5 и 16,2±4,9 мг/сут. ($p > 0,05$).

В табл. 2 представлены изучаемые показатели АД и сосудистой жесткости у пациентов исходно и на фоне приема препаратов.

Таблица 2

Динамика АД и сосудистой жесткости в изучаемых группах

Показатель (M±σ)	1-я группа амлодипин/лизиноприл (n=30)		2-я группа амлодипин/лизиноприл + спиронолактон (n=30)	
	исходно	24 недели	исходно	24 недели
САД офисное, мм рт. ст.	172,4±24,3	136,7±12,8*	180,8±19,0	136,5±16,5*
ДАД офисное, мм рт. ст.	105,4±13,5	88,0±9,4*	108,6±11,0	85,5±10,1*
САД-24, мм рт. ст.	146,2±15,6	124,5±9,4*	155,2±21,0	126,0±15,2*
ДАД-24, мм рт. ст.	89,6±13,1	76,6±6,1*	93,4±11,6	76,7±9,6*
Центральное САД, мм рт. ст.	153,6±22,1	118,6±10,5*	160,2±19,0	120,0±17,2*
Центральное ДАД, мм рт. ст.	100,5±13,2	82,4±8,5*	103,0±10,0	82,7±9,3*
Центральное ПД, мм рт. ст.	53,2±17,6	36,2±6,5*	57,4±16,0	37,4±11,9*
Давление прироста, мм рт. ст.	13,6±7,6	7,0±4,9*	15,1±7,5	6,9±6,6*
ИА75, %	26,2±11,0	20,4±13,9**	27,1±8,3	18,3±12,5*
ИА, %	30,6±14,0	25,8±14,6***	33,0±9,6	23,3±14,4*
СРПВ с-f, м/с	9,1±1,8	8,1±1,3**	10,3±2,4	8,5±1,6*
СРПВ с-г, м/с	9,7±2,0	9,0±1,6	10,0±1,5	9,0±1,1*

Примечание: САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ПД – пульсовое давление; САД-24, ДАД-24 – среднесуточные значения САД, ДАД; ИА – индекс аугментации; ИА 75 – индекс аугментации, приведенный к частоте сердечных сокращений 75 уд/мин.; СРПВ с-f и с-г – скорость распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном и каротидно-радиальном сегментах; * – p<0,0001, ** – p<0,01, *** – p<0,05.

Как видно, на фоне обоих режимов терапии снижались показатели офисного, среднесуточного и центрального давления. К 6 месяцу наблюдения целевой уровень АД был достигнут у 15 (50,0%) пациентов в 1-ой группе и 19 (63,3%), что достоверно не различалось. У пациентов группы стандартного лечения статистически значимо уменьшилась только СРПВ с-f, а при добавлении спиронолактона – и СРПВ с-f, и СРПВ с-г.

Выраженность сдвигов изучаемых показателей в группах на фоне приема препаратов отражена в табл. 3.

Таблица 3

Средние показатели сдвигов АД и сосудистой жесткости в изучаемых группах

Показатель (M±σ)	1-я группа амлодипин / лизиноприл	2-я группа амлодипин / лизиноприл + розувастатин
Δ САД офисное, мм рт. ст.	-35,8±26,4	-44,2±18,8
Δ ДАД офисное, мм рт. ст.	-17,3±14,7	-23,0±10,3*
Δ САД-24, мм рт. ст.	-21,7±16,0	-29,0±14,2*
Δ ДАД-24, мм рт. ст.	-13,0±11,6	-16,7±7,8*
Δ Центральное САД, мм рт. ст.	-35,0±11,1	-40,2±16,1
Δ Центральное ДАД, мм рт. ст.	-18,0±1,8	-20,3±8,7
Δ Центральное ПД, мм рт. ст.	-17,0±2,3	-20,0±11,0
Δ Давление прироста, мм рт. ст.	-6,6±11,7	-8,2±5,2
Δ ИА 75, %	-4,0±13,0	-8,8±9,0
Δ ИА, %	-4,8±19,0	-9,7±10,9
Δ СРПВ с-f, м/с	-1,0±2,1	-2,2±2,6*
Δ СРПВ с-г, м/с	-0,7±4,7	-1,3±2,2

Примечание: Δ - разница между исходными показателями и через 24 недели; * - p<0,05

Особенностью нашей работы было изучение эффективности спиронолактона при добавлении к двухкомпонентной стандартной комбинации антигипертензивных средств на этапе стартовой терапии, тогда как ранее гипотензивное действие спиронолактона изучалось

только у пациентов с резистентной гипертензией при отсутствии эффекта от трехкомпонентной терапии [1-4]. Результаты показали, что добавление спиронолактона приводит к существенному дополнительному снижению офисного и среднесуточного АД. Механизм его гипотензивного действия основан на натрийуретическом эффекте, который сопровождается уменьшением объема циркулирующей крови и внеклеточной жидкости [4]. Это же подтверждает исследование PRAGUE-15, где спиронолактон не уступал по своей эффективности дегидратации почек. Однако, эти данные относятся к резистентной АГ [5].

По нашим данным, добавление спиронолактона приводило к более выраженному снижению СРПВ с-f, которая является на сегодняшний день «золотым стандартом» определения сосудистой жёсткости – класс I; уровень доказательности А [8]. Наши результаты согласуются с полученными ранее данными о более выраженном снижении СРПВ с-f у пациентов с АГ под влиянием спиронолактона, но по сравнению с тиазидным диуретиком, и в режиме монотерапии [6]. Статистически значимое снижение СРПВ с-г у больных с АГ под влиянием спиронолактона выявлено нами впервые. Такое влияние на сосудистую жесткость можно объяснить блокирующим действием спиронолактона на синтез альдостерона в надпочечниках, что ведет к снижению содержания его в плазме.

Несмотря на одновременный прием спиронолактона и ингибитора АПФ ни у одного пациента группы спиронолактона не было выявлено гиперкалиемии. У одного больного к концу периода наблюдения развилась гинекомастия. Это подтверждает данные о невысокой частоте побочных эффектов спиронолактона в низкой дозе 25 мг/сут. [6].

Выводы

1. Добавление спиронолактона к стандартной двухкомпонентной комбинации амлодипин/лизиноприл в лечении больных АГ высокого/очень высокого кардиоваскулярного риска сопровождалось более выраженным снижением офисного ДАД и среднесуточного АД.
2. Включение спиронолактона в комбинацию антигипертензивных средств вызывает более выраженное снижение скорости распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте, а также статистически значимое уменьшение на каротидно-радиальном сегменте, что может указывать на возможный вазопротективный эффект препарата.

Литература:

1. Yugar-Toledo J.C., Modolo R., de Faria A.P., Moreno H. Managing resistant hypertension: focus on mineralocorticoid-receptor antagonists. *Vascular Health Risk Management*. 2017. 16 (13). 403-411. DOI: 10.2147/VHRM.S138599.
2. Nishizaka M.K., Zaman M.A., Calhoun D.A. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2003. 16 (11). 925–930.
3. Nemcsik J., Cseprekál O., Tislér A. Measurement of Arterial Stiffness. A Novel Tool of Risk Stratification in Hypertension. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017. 956 (1). 475-488. DOI:10.1007/5584_2016_78.
4. Williams B., MacDonald T.M., et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride. The PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018. 6 (6). 464-475. DOI: 10.1016/S2213-8587 (18) 30071-8.
5. Rosa J., Widimský P., Waldauf P., et al. Renal denervation in comparison with intensified pharmacotherapy in true resistant hypertension: 2-year outcomes of randomized PRAGUE-15 study. 2017. 35 (5). 1093-1099. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001257.
6. Attar A., Aghasadeghi K. Spironolactone Monotherapy in Special Population of Patients with Hypertension. *Acta Cardiologica Sinica*. 2018. 134(4). 1364. DOI: 6515/ACS.201807_34 (4). 20180531A.
7. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018. 39 (33):3021-3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.

8. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. и другие. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Кардиологический вестник. 2015. 1. 3-30.
9. Dudenbostel T., Glasser S.P. Effects of Antihypertensive Drugs on Arterial Stiffness. *Cardiology in review*. 2012. 20 (5). 10. 1097. DOI:10.1097/CRD.0b013e31825d0a44.
10. Дроздецкий С.И., Кучин К.В. Возможности коррекции сосудистой жёсткости с использованием двух режимов терапии. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2016. 4 (9). 25-36.
11. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Троицкая Е.А. Комбинация блокатора ренин-ангиотензиновой системы и дигидропиридинового антагониста кальция в лечении артериальной гипертонии. *Русский медицинский журнал*. 2010. 18 (3). 123-126.
12. Philip A., Kithas M., Supiano A. Spironolactone and Hydrochlorothiazide decrease vascular stiffness and blood pressure in geriatric hypertension. *Journal of the American Geriatrics Society* 2010. 58 (7). 1327–1332. DOI. 10.1111/j.1532-5415.2010.02905.x.
13. Liu Y., Dai S., Liu L., Liao H., Xiao C. Spironolactone is superior to hydrochlorothiazide for blood pressure control and arterial stiffness improvement: a prospective study. *Medicine*. 2018. 97 (16). e0500. DOI. 10.1097/MD.00000000000010500
14. Van Bortel L.M., De Backer T., Segers P. Standardization of arterial stiffness measurements make them ready for use in clinical practice. *American Journal of Hypertension*. 2016. 29 (11). 1234–1236.

References.

1. Yugar-Toledo J.C., Modolo R., de Faria A.P., Moreno H. Managing resistant hypertension: focus on mineralocorticoid-receptor antagonists. *Vascular Health Risk Management*. 2017. 16 (13). 403-411. DOI: 10.2147/VHRM.S138599.
2. Nishizaka M.K., Zaman M.A., Calhoun D.A. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2003. 16 (11). 925–930.
3. Nemcsik J., Cseprekál O., Tislér A. Measurement of Arterial Stiffness. A Novel Tool of Risk Stratification in Hypertension. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017. 956 (1). 475-488. DOI.10.1007/5584_2016_78.
4. Williams B., MacDonald T.M., et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride. The PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018. 6 (6). 464-475. DOI: 10.1016/S2213-8587 (18) 30071-8.
5. Rosa J., Widimský P., Waldauf P., et al. Renal denervation in comparison with intensified pharmacotherapy in true resistant hypertension: 2-year outcomes of randomized PRAGUE-15 study. 2017. 35 (5). 1093-1099. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001257.
6. Attar A., Aghasadeghi K. Spironolactone Monotherapy in Special Population of Patients with Hypertension. *Acta Cardiologica Sinica*. 2018. 134(4). 1364. DOI: 6515/ACS.201807_34 (4). 20180531A.
7. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018. 39(33):3021-3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
8. Chazova I.E.1, Oshepkova E.V.1, Zhernakova Yu.V. Clinical guidelines. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2015. № 1. 3–30 in Russian.
9. Dudenbostel T., Glasser S.P. Effects of Antihypertensive Drugs on Arterial Stiffness. *Cardiology in review*. 2012. 20 (5). 10. 1097. DOI:10.1097/CRD.0b013e31825d0a44.
10. Drozdetsky S.I., Kuchin K.V. Possibilities of using two treatment regimen for vascular stiffness correction. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2016. 4 (9). 25-36 in Russian.
11. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Troitskaya E.A. Combination of a blocker of the renin-angiotensin system and dihydropyridine calcium antagonist in the treatment of hypertension. *Russian Medical Journal*. 2010. 18 (3). 123-126 in Russian

12. Philip A., Kithas M., Supiano A. Spironolactone and Hydrochlorothiazide decrease vascular stiffness and blood pressure in geriatric hypertension. *Journal of the American Geriatrics Society* 2010. 58 (7). 1327–1332. DOI. 10.1111/j.1532-5415.2010.02905.x.
13. Liu Y., Dai S., Liu L., Liao H., Xiao C. Spironolactone is superior to hydrochlorothiazide for blood pressure control and arterial stiffness improvement: a prospective study. *Medicine*. 2018. 97 (16). e0500. DOI. 10.1097/MD.00000000000010500
14. Van Bortel L.M., De Backer T., Segers P. Standardization of arterial stiffness measurements make them ready for use in clinical practice. *American Journal of Hypertension*. 2016. 29 (11). 1234–1236.