



Тройная фиксированная комбинация амлодипина, индапамида и периндоприла при артериальной гипертензии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и абдоминальным ожирением

Полякова Е. А., Халимов Ю. Ш.

Цель. В открытом клиническом исследовании оценить эффективность и влияние на метаболические показатели тройной антигипертензивной комбинированной терапии амлодипином, индапамидом и периндоприлом (периндоприл А) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с абдоминальным ожирением (АО), у которых не наблюдали адекватного ответа на двойную антигипертензивную терапию в течение не менее 4 нед.

Материал и методы. В исследование были включены 68 взрослых пациентов в возрасте от 42 до 64 лет (51 (47; 60) год) с АО, стабильной ИБС и неконтролируемой АГ, несмотря на лечение двумя препаратами: ингибитором ангиотензинпревращающего фермента и диуретиком (из группы тиазидных и тиазидоподобных). В исследовании пациенты в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата после назначения свободной тройной комбинации амлодипина, индапамида, периндоприла в соответствующих дозировках получали одну из следующих дозировок фиксированной комбинации (ФК) амлодипина/индапамида/периндоприла в течение 24 нед.: 1 группа (n=34) — 10/2,5/10 мг и 2 группа (n=34) — 5/1,25/5 мг по одной таблетке ежедневно. Анализ первичной конечной точки заключался в оценке изменения средних систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в положении сидя от исходного уровня к 24 нед. наблюдения. Вторичные конечные точки эффективности включали долю пациентов, достигших целевых средних значений САД и ДАД для данной категории пациентов в положении сидя 120–130 мм рт.ст. и 70–79 мм рт.ст., соответственно, на 12, 16, 20 и 24 нед. Безопасность оценивали на протяжении всего исследования. Влияние на метаболические показатели оценивали на 24 нед. исследования.

Результаты. Исследование завершили 67 (98,5%) пациентов. Среднее снижение артериального давления от исходного уровня (1 группа 159/96 мм рт.ст.; 2 группа 161/95 мм рт.ст.) к 24 нед. (1 группа 126/76 мм рт.ст.; 2 группа 132/84 мм рт.ст.) было значимым (обе группы $p < 0,0001$). Доля пациентов, достигших к 24 нед. целевых средних значений САД (120–130 мм рт.ст.) и ДАД (70–79 мм рт.ст.) в положении сидя были в 1 группе 80,16% и 79,28%, соответственно; в 2 группе — 65,32% и 70,06%, соответственно. Серьезные нежелательные явления зарегистрированы не были. Назначение указанных ФК независимо от доз отдельных компонентов в комбинации сопровождалось не только метаболической нейтральностью в отношении углеводного, липидного и пуринового обменов, снижением хронического воспаления, но и ассоциировалось со снижением концентрации лептина в сыворотке крови и подкожной жировой ткани, повышением чувствительности тканей к лептину, а также уменьшением размера адипоцитов подкожной жировой клетчатки.

Заключение. Тройная ФК амлодипин/индапамид/периндоприл в двух различных дозировках является эффективной, безопасной и хорошо переносимой у пациентов с АГ и стабильной ИБС в сочетании с АО.

Ключевые слова: амлодипин, артериальная гипертензия, индапамид, ишемическая болезнь сердца, лептин, периндоприл, тройная комбинация, фиксированная комбинация, эффективность.

Отношения и деятельность. Оба автора сообщили, что являются лекторами компании АО Сервье. Статья подготовлена при информационной поддержке компании Сервье.

ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Полякова Е. А.* — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г. Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-3231-6152, Халимов Ю. Ш. — д.м.н., профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, Главный эндокринолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, зав. кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой им. Г. Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-7755-7275.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
polyakova_ea@yahoo.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, РФ — Российская Федерация, САД — систолическое артериальное давление, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФК — фиксированная комбинация.

Рукопись получена 18.12.2023

Рецензия получена 09.01.2024

Принята к публикации 15.01.2024



Для цитирования: Полякова Е. А., Халимов Ю. Ш. Тройная фиксированная комбинация амлодипина, индапамида и периндоприла при артериальной гипертензии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и абдоминальным ожирением. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1):5753. doi:10.15829/1560-4071-2024-5753. EDN ZYLQKV

Triple fixed-dose combination of amlodipine, indapamide and perindopril for hypertension in patients with stable coronary artery disease and abdominal obesity

Polyakova E. A., Khalimov Yu. Sh.

Aim. In an open-label clinical trial, to evaluate the effectiveness and impact on metabolic parameters of triple antihypertensive combination therapy with amlodipine, indapamide and perindopril arginine (perindopril A) in patients with hypertension (HTN) and stable coronary artery disease (CAD) in combination with abdominal obesity (AO), who have not had an adequate response to dual antihypertensive therapy for at least 4 weeks.

Material and methods. The study included 68 adult patients aged 42 to 64 years (51 (47; 60) years) with AO, stable CAD and uncontrolled HTN, despite treatment with two drugs: an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor and a thiazide and thiazide-like diuretic. In the study, patients, in accordance with the general characteristics of the drug, after prescribing a free triple-dose combination of amlodipine, indapamide, perindopril in appropriate dosages, received one of the

following combination of amlodipine/indapamide/perindopril for 24 weeks: group 1 (n=34) — 10/2,5/10 mg and group 2 (n=34) — 5/1,25/5 mg, one tablet daily. The analysis of the primary endpoint was to assess the change in mean systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) in the sitting position from baseline to 24 weeks. Secondary efficacy endpoints included the proportion of patients achieving target mean SBP and DBP values for this category in the sitting position of 120-130 mm Hg and 70-79 mm Hg, respectively, at 12, 16, 20 and 24 weeks. Safety was assessed throughout the study. The effect on metabolic parameters was assessed at 24 weeks of the study.

Results. Sixty-seven (98,5%) patients completed the study. The mean decrease in blood pressure from the initial level (group 1 159/96 mm Hg; group 2 161/95 mm Hg) to 24 weeks (group 1 126/76 mm Hg; group 2 132/84 mm Hg) was significant ($p < 0,0001$ for all). The proportion of patients who reached the target mean values of SBP (120-130 mm Hg) and DBP (70-79 mm Hg) in the sitting position by 24 weeks was 80,16% and 79,28% in group 1, respectively; in group 2 — 65,32% and 70,06%, respectively. No serious adverse events were recorded. Its administration, regardless of the doses of individual components in combination, was accompanied not only by metabolic neutrality in relation to carbohydrate, lipid and purine metabolism, a decrease in chronic inflammation, but was also associated with a decrease in serum leptin concentration and subcutaneous adipose tissue, an increase in tissue sensitivity to leptin, as well as a decrease in the size of adipocytes in subcutaneous fat.

Conclusion. Triple fixed-dose of amlodipine/indapamide/perindopril in two different dosages is effective, safe and well tolerated in patients with HTN and stable CAD in combination with AO.

Keywords: amlodipine, hypertension, indapamide; cardiac ischemia, leptin, perindopril, triple combination, fixed-dose combination, efficiency.

Relationships and Activities. Both authors reported that they are lecturers of the Servier company. The manuscript was prepared with the information support of the Servier company.

Pavlov First State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Polyakova E. A.* ORCID: 0000-0002-3231-6152, Khalimov Yu. Sh. ORCID: 0000-0002-7755-7275.

*Corresponding author: polyakova_ea@yahoo.com

Received: 18.12.2023 **Revision Received:** 09.01.2024 **Accepted:** 15.01.2024

For citation: Polyakova E. A., Khalimov Yu. Sh. Triple fixed-dose combination of amlodipine, indapamide and perindopril for hypertension in patients with stable coronary artery disease and abdominal obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1):5753. doi:10.15829/1560-4071-2024-5753. EDN ZYLQKV

Ключевые моменты

Терапия фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид/периндоприл у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией, ожирением и стабильной ишемической болезнью сердца:

- способствует стойкому контролю и достижению целевых показателей артериального давления;
- улучшает структурные показатели сердца в виде снижения индекса массы миокарда левого желудочка и уменьшения индекса объема левого предсердия;
- отличается метаболической нейтральностью в отношении углеводного, липидного и пуринового обменов;
- уменьшает проявления хронического воспаления и концентрацию лептина в сыворотке крови и подкожной жировой ткани;
- наряду с уменьшением размера адипоцитов подкожной жировой клетчатки повышает чувствительность тканей к лептину.

Артериальная гипертензия (АГ) является ключевым фактором глобального бремени поражения сердечно-сосудистой системы, ведущей причиной заболеваемости и смертности, связанной с болезнями системы кровообращения [1, 2]. Между уровнем артериального давления (АД) и риском сердечно-сосудистых заболеваний существует прямая связь. В Российской Федерации (РФ) высокая распространенность АГ наблюдается во всех возрастных груп-

Key messages

Therapy with a fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril in patients with uncontrolled hypertension, obesity and stable coronary artery disease:

- promotes stable control and achievement of target blood pressure levels;
- improves cardiac structural parameters in the form of a decrease in the left ventricular mass index and a decrease in the left atrium volume index;
- is characterized by metabolic neutrality in relation to carbohydrate, lipid and purine metabolism;
- reduces the manifestations of chronic inflammation and the concentration of serum leptin and subcutaneous adipose tissue;
- along with a decrease in the adipocyte size of subcutaneous fatty tissue, it increases the sensitivity of tissues to leptin.

пах, ею страдает каждый третий взрослый человек, и на нее приходится почти 10% всех смертей [2]. Данные исследования ЭССЕ-РФ показали высокую распространенность АГ среди трудоспособного населения, которая составляет 41,7% [2, 3], что усугубляется низкой осведомленностью о скрининге, диагностике и возможном лечении для достижения адекватного контроля АД [3-5]. По данным недавнего метаанализа, установлено двукратное увеличение риска инсульта и ишемической болезни сердца (ИБС) при увеличении систолического АД (САД) на 20 мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД) на 10 мм рт.ст., соответственно, что переводит пациентов в кате-

горию очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) [6]. Наряду с этим значимый вклад в общий ССР и поддержание высокого АД вносит сопутствующее ожирение, эпидемия которого регистрируется в последние годы [3, 4]. Дисбаланс метаболической активности избыточных жировых депо сопровождается негативными нейрогуморальными эффектами на сердечно-сосудистую систему, повышая риск развития и прогрессирования ИБС [7]. Контроль АД у таких пациентов продолжает оставаться проблемой, учитывая сопутствующие ожирению дислипидемию, гиперурикемию, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет, которые можно объединить понятием метаболический синдром [3, 4]. В связи с ростом распространенности абдоминального ожирения (АО) и АГ среди трудоспособного населения РФ актуальным остается поиск эффективных схем лечения АГ у коморбидных пациентов [3, 5]. Своевременное выявление и лечение необходимы для достижения контроля над АГ и снижения долгосрочного риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности от всех причин [3].

Основываясь на данных отечественных клинических рекомендаций по АГ у взрослых, для эффективного лечения необходимо назначение более одного антигипертензивного препарата [5]. Более двух третей пациентов с АГ нуждаются в лечении как минимум двумя и не менее четверти пациентов — тремя антигипертензивными препаратами из разных классов для достижения целевого уровня АД [8]. Комбинированная терапия в виде фиксированных комбинаций (ФК) является приоритетной, за счет фармакологического и физиологического синергизма между молекулами разных классов препаратов, что может не только лежать в основе более выраженного и стойкого снижения АД, но и лучшей переносимости, большей метаболической нейтральности, повышая таким образом приверженность пациентов к лечению, как, например, комбинация дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) пролонгированного действия и тиазидоподобного диуретика ввиду установленного профиля эффективности и безопасности отдельно взятых препаратов в снижении АД и уменьшении сердечно-сосудистых конечных точек, включая инсульт, инфаркт миокарда и сердечную недостаточность [5, 6].

Пациентам с ИБС, не достигшим целевого АД на фоне двойной комбинированной терапии в течение 2-4 нед., отечественные клинические рекомендации по АГ у взрослых указывают на необходимость назначения тройной комбинации, как правило, блокатором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с блокатором кальциевых каналов или β -блокатором и тиазидовым/тиазидоподобным диуретиком, преимущественно в форме ФК [5]. Известно, что при на-

значении двойной комбинированной терапии АГ от 23 до 52% пациентов нуждаются как минимум в трех антигипертензивных препаратах для адекватного контроля АД [6]. Таким образом, существует неудовлетворенная потребность пациентов очень высокого ССР, которые не отвечают или неадекватно реагируют на двойную комбинированную терапию в подборе оптимальных ФК препаратов. В связи с этим предпринято открытое клиническое наблюдательное исследование по оценке эффективности и влияния на метаболические показатели ФК амлодипин/индапамид/периндоприл у пациентов с АГ и стабильной ИБС в сочетании с АО, у которых не наблюдали адекватного ответа на двойную антигипертензивную терапию, проводимую в течение не менее 4 нед. для достижения адекватного контроля АД наряду с улучшением соблюдения режима лечения, что часто подчеркивается как проблема в достижении целевых показателей.

Материал и методы

Дизайн исследования. Открытое наблюдательное исследование с распределением пациентов в одну из двух групп лечения с использованием ФК амлодипин/индапамид/периндоприл для лечения АГ у пациентов со стабильной ИБС и сопутствующим АО при отсутствии антигипертензивного эффекта на фоне двойной комбинированной терапии.

Протокол одобрен локальным этическим комитетом, а все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, которое выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013г).

Дизайн исследования включал двухнедельную фазу скрининга для получения всей необходимой информации о пациенте и 24-недельную фазу лечения.

Исследуемая выборка. Включено 68 пациентов в возрасте от 42 до 64 лет (51 (47; 60) год), из них 38 (55,9%) мужчин.

Критериями включения были: наличие стабильной ИБС, АО и неконтролируемой АГ по данным офисного измерения (среднее САД ≥ 140 мм рт.ст. и среднее ДАД ≥ 90 мм рт.ст.), не сумевшие достичь снижения АД $< 140/90$ мм рт.ст., несмотря на лечение двумя препаратами: иАПФ и диуретиком (из группы тиазидных и тиазидоподобных).

Диагноз АГ был установлен в соответствии с действующими Российскими рекомендациями по артериальной гипертензии у взрослых (2020г) [5]. Диагноз стабильной ИБС был установлен в соответствии с действующими Российскими рекомендациями по стабильной ишемической болезни сердца (2020г) [9]. Диагноз АО был установлен в соответствии с действующими Российскими национальными рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике (2022г) [3].

Двойная антигипертензивная терапия подразумевала регулярный прием пациентом свободной комбинации иАПФ и диуретика (из группы тиазидных и тиазидоподобных) в течение не менее 4 нед. до включения в исследование. За отсутствие антигипертензивного эффекта принимали недостижение пациентом средних значений офисного АД <140/90 мм рт.ст.

Все пациенты в течение всего исследования и не менее 3 мес. до включения регулярно получали сопутствующую антиишемическую терапию антиагрегантом, бета-адреноблокатором и ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы в соответствии с действующими отечественными рекомендациями [9]. Всем пациентам были даны инструкции по немедикаментозной коррекции образа жизни.

Критерии не включения в исследование: злокачественная АГ, гипертонический криз, вторичный характер АО и АГ, нестабильное течение ИБС, хроническая сердечная недостаточность с промежуточной и низкой фракцией выброса левого желудочка ниже II функционального класса (NYHA), выраженная брадикардия, значимые нарушения ритма сердца и проводимости, инсульт в анамнезе, злокачественное новообразование в анамнезе, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м², системное заболевание соединительной ткани, острая ревматическая лихорадка, тяжелая патология печени, инфекционный эндокардит, гипотиреоз и гипертиреоз, органические заболевания головного мозга, непереносимость компонентов лекарственной терапии, предшествующая терапия амлодипином, алкоголизм, наркомания.

Комплаентность оценивали на каждом визите: на 12, 16, 20, и 24 нед. путем оценки дневника пациента (на основании подсчета количества дней, когда пациент отмечал прием препарата по отношению к количеству дней между визитами, пропуск в записи приема означал не принятую таблетку).

Объективное обследование и измерение АД. АД в положении сидя измеряли методом Короткова в соответствии с рекомендациями [5]. Перед измерением офисного АД пациент был расслаблен, сидел на стуле, поставив ноги на пол, опираясь на спину в течение 3-5 мин, не разговаривал и не двигался. После соблюдения этих условий проводили регистрацию среднего АД на основании 3 измерений с интервалом в минуту. АД оценивали исходно, на 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20 и 24 нед.

Всем обследованным проведены измерения роста, веса, окружности талии, рассчитан индекс массы тела (кг/м²).

Исследуемая терапия. Пациенты были распределены в соответствующие группы путем присвоения им уникального номера при соответствии критери-

ям включения и не включения в исследование. В исследовании пациенты получали одну из следующих дозировок ФК амлодипин/индапамид/периндоприл в течение 24 нед.: 1 группа (n=34) — 10/2,5/10 мг и 2 группа (n=34) — 5/1,25/5 мг по одной таблетке ежедневно. Назначение препарата происходило после назначения свободной тройной комбинации в соответствующих дозах, в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата, одобренной к применению в Российской Федерации¹.

Распределение в одну из двух групп основывалось на анализе истории болезни пациента. Если пациент в предшествующей двойной комбинированной терапии получал максимальные дозы иАПФ с диуретиком (из группы тиазидных и тиазидоподобных), его распределяли в 1 группу, если же предшествующая двойная комбинация проводилась иАПФ и диуретиком в средних дозах, то распределение проводили во 2 группу.

После начала исследуемой терапии пациентов наблюдали 1 раз в неделю с 1 по 4 нед., а затем каждые 4 нед. до 24 нед.

Конечные точки. Первичной конечной точкой была оценка эффективности изменения средних значений офисного САД и ДАД в положении сидя к 24 нед. наблюдения по сравнению с исходным уровнем.

Вторичные конечные точки эффективности включали долю пациентов, достигших целевых средних офисных значений САД и ДАД для данной категории пациентов с АГ и сопутствующей ИБС в положении сидя: 121-130 мм рт.ст. и 70-79 мм рт.ст., соответственно, на 12, 16, 20 и 24 нед. Также в качестве вторичной конечной точки эффективности оценивали долю пациентов, достигших средних значений САД и ДАД <140 мм рт.ст. и <90 мм рт.ст.

Безопасность оценивали в отношении развития нежелательных явлений, серьезных нежелательных явлений или серьезных нежелательных реакций на лекарственные препараты, а также нежелательных явлений, возникших во время лечения на протяжении всего исследования. Тяжесть нежелательных явлений оценивали по трехбалльной шкале как легкую (преходящее явление, не требующее специального лечения или вмешательства и, как правило, не мешающее повседневной деятельности), среднюю (ощущение, облегчаемое простым лечением, которое обычно влияет на повседневную активность) и тяжелую (событие, требующее терапевтического вмешательства, нарушающее повседневную активность).

Лабораторные исследования. Образцы крови забирали исходно до начала исследуемой терапии и на 24 нед. после 12 часового голода в вакуумные пробирки LIND-VAC (OÜ InterVacTechnology, Эстония), покры-

¹ Общая характеристика лекарственного препарата Трипликсам. РУ ЛП-№(002311)-(РГ-РУ) от 05.05.2023.

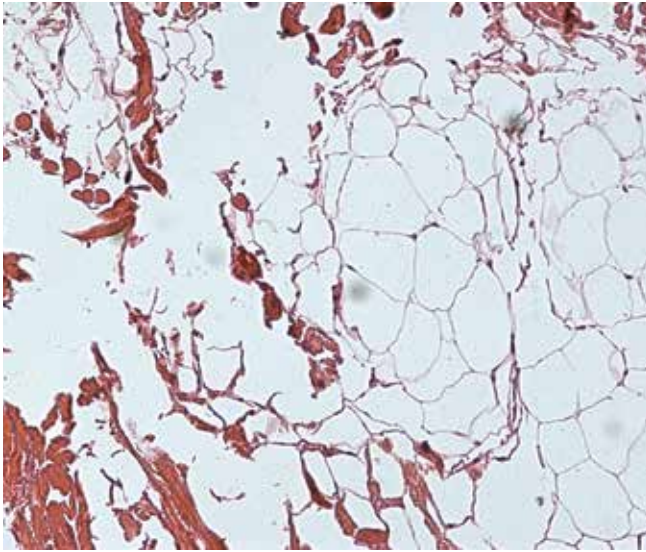


Рис. 1. Образец подкожного жира с выраженными адипоцитами и единичными сосудами и тонкими прослойками соединительной ткани. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 200$.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

тые сухим активатором образования сгустка для ускорения свертывания крови, далее — центрифугировали 10 мин при комнатной температуре (3000 об./мин). Полученную сыворотку помещали в стерильные эппендорфы, затем хранили при температуре -80°C до момента исследования. Стандартными биохимическими методами были определены концентрации показателей липидного спектра, глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, калия, С-реактивного белка (высокочувствительным методом) сыворотки крови. Концентрации растворимого рецептора лептина, лептина, интерлейкина-6, инсулина сыворотки крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы DRG (США).

Индекс свободного лептина рассчитывали как отношение концентрации лептина крови (нг/мл) к концентрации растворимого рецептора лептина (нг/мл), умноженное на 100. Индекс инсулинорезистентности рассчитывался по формуле малой модели гомеостаза.

Исследование подкожной жировой ткани. Аспирационную биопсию подкожной жировой ткани выполняли исходно до начала исследуемой терапии и на 24 нед. по известной методике из околопупочной области с одной стороны от пупка с использованием шприцев объемом 20 мл и игл 16G (1,6 \times 4,0 мм) в асептических условиях под местной анестезией (2% sol. Lidocaini). После взятия часть материала хранили при температуре -80°C до момента лабораторного анализа.

Морфологический анализ образцов подкожной жировой клетчатки проводили в четырех видимых фрагментах жировой ткани, окрашенных гематоксилин-эозином (рис. 1).

Образцы исследовали под световым микроскопом Nikon Nis-E (Nikon Corporation, Япония) при 400-кратном увеличении, проводя морфометрическое исследование адипоцитов с расчётом размера клеток, используя возможности программы NIS-Elements BR (версия 4.3) (Nikon Corporation, Япония). Измерение размера адипоцитов проводили по наибольшему диаметру не менее, чем в трех полях зрения с вычислением среднего значения диаметра не менее, чем 10 адипоцитов.

В образцах подкожной жировой ткани определяли концентрацию тканевого белка лептина. Подготовка образцов для анализа концентрации белка состояла в гомогенизации замороженных фрагментов тканей в пробирках для центрифугирования объемом 2 мл с металлическими шариками с использованием лизата TissueLyser LT (QIAGEN, США). Выделение белка производили с использованием буфера (50 mM трис-HCl, pH-7,6; 150 mM NaCl; 5 mM EDTA, pH-7,5; 100 mM NaF; 1% дезоксихолат натрия; 1% Triton X • 100; 10% глицерин; PMSF (1 mM); NaF (100 mM), Na₄P₂O₇ • 10H₂O (10 mM); Na₃VO₄ (1 mM); коктейль с ингибиторами протеазы ROCHE cOmplete™ (Roche, США)), затем образцы центрифугировали при 14000 g/+4 $^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин.

В полученных супернатантах определяли концентрацию лептина методом иммуноферментного анализа (DRG, США).

Инструментальные исследования. Двухмерная эхокардиография сердца выполнена всем пациентам на ультразвуковом сканере экспертного класса GE VIVID 7 Dimension (GE, США) одновременно с дуплексным сканированием брахиоцефальных артерий и исследованием параметров комплекса интима-медиа общих сонных артерий.

Всем пациентом исходно и на 24 нед. наблюдения выполняли стандартное электрокардиографическое исследование в 12 отведениях.

Статистический анализ. Статистический анализ данных проводился с использованием статистического пакета программ SPSS, версия 17.0 (SPSS Inc., США). Для количественных показателей проверка вида распределения проводилась путем построения гистограмм распределения и с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Так как подавляющее большинство количественных переменных в исследовании имело распределение, отличное от нормального, при их описании использовались медиана и квартили (Me (Q1; Q3)). Оценивая данные с нормальным распределением, использовали среднюю величину (M) и стандартное отклонение (SD); t-критерий Стьюдента.

Сравнение несвязанных количественных переменных проводилось с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса, сравнение связанных (парных) количественных пе-

Таблица 1

Исходные демографические данные пациентов из групп 1 и 2

Показатель	Группа 1 (n=34)	Группа 2 (n=34)	Все (n=68)
Пол, n (%)			
Мужчины	19 (55,8)	19 (55,8)	38 (55,8)
Женщины	15 (44,1)	15 (44,1)	30 (44,1)
Возраст, лет			
Me (Q1; Q3)	50 (45; 60)	52 (48; 62)	51 (47; 60)
Диапазон	42-64	44-64	42-64
ИМТ, кг/м²			
Me (Q1; Q3)	28,1 (24,3; 31,8)	26,2 (23,2; 31,0)	27,3 (23,9; 32,2)
Диапазон	21,9-36,2	22,7-35,7	21,9-36,2
Окружность талии, Me (Q1; Q3), см			
Мужчины	100,2 (91,7; 113,8)	102,0 (92,9; 111,4)	101,8 (92,0; 112,1)
Женщины	95,8 (83,6; 105,8)	93,5 (81,7; 103,1)	94,1 (82,0; 104,6)
Терапия иАПФ + диуретик в анамнезе, n (%)			
Терапия высокими дозами	34 (100)	0	34 (50)
Терапия средними дозами	0	34 (100)	34 (50)

Сокращения: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, Me — медиана, Q — квартиль.

ременных проводилось с использованием парного критерия Уилкоксона. Для статистического сравнения качественных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона. Корреляция между изучаемыми параметрами и показателями проводилась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Различия результатов считали статистически значимыми при $p < 0,05$. С учетом эффекта множественных сравнений корректировка критического значения p была проведена с помощью формулы Бонферрони.

Результаты

С целью отбора пациентов в исследование был проведен скрининг 97 человек, 68 из которых были включены в исследование и получили одну из двух вариантов комбинаций препаратов: амлодипин/индапамид/периндоприл А, описанных выше. Исследование завершили 67 пациентов, один из них отказался от дальнейшего наблюдения в связи со сменой места жительства.

Общая характеристика пациентов. Из 68 пациентов, включенных в исследование, 55,80% составили мужчины и 44,10% — женщины. Средний возраст обследованных составил 51 (47; 60) год, индекс массы тела 27,3 (23,9; 32,2) кг/м², окружность талии у мужчин и у женщин была 101,8 (92,0; 112,1) см и 94,1 (82,0; 104,6) см, соответственно. На момент включения в исследование у всех пациентов диагностирована стабильная ИБС. В целом обе исследуемые группы были однородными по исходным характеристикам (табл. 1).

Все пациенты следовали рекомендациям по терапии и соблюдали режим лечения с комплаентностью не менее чем 90% на протяжении всего наблюдения.

Первичная конечная точка эффективности терапии. В 1 группе снижение среднего САД к 24 нед. наблюдения было значимым (126 ± 9 мм рт.ст.) по сравнению с исходным уровнем (159 ± 11 мм рт.ст.) ($p < 0,0001$), так же как и снижение среднего ДАД (76 ± 6 мм рт.ст.) по сравнению с исходным уровнем (96 ± 8 мм рт.ст.) ($p < 0,0001$) (рис. 2).

Во 2 группе снижение среднего САД к 24 нед. наблюдения также было значимым (132 ± 7 мм рт.ст.) по сравнению с исходным уровнем (161 ± 12 мм рт.ст.) ($p < 0,0001$), наряду со снижением среднего ДАД (84 ± 5 мм рт.ст.) по сравнению с исходным уровнем (95 ± 5 мм рт.ст.) ($p < 0,0001$) (рис. 2).

Вторичные конечные точки эффективности терапии. В 1 группе среднее снижение среднего САД было значимым на 12-й (132 ± 6 мм рт.ст.), 16-й (131 ± 7 мм рт.ст.) и 20-й нед. (129 ± 8 мм рт.ст.) по сравнению с исходным уровнем (159 ± 11 мм рт.ст.) ($p < 0,0001$ для всех точек сравнения). С таким же значимым снижением в отношении среднего ДАД на 12-й нед. (82 ± 4 мм рт.ст.), 16-й нед. (82 ± 6 мм рт.ст.) и 20-й нед. (81 ± 5 мм рт.ст.) по сравнению с исходным уровнем (96 ± 8 мм рт.ст.) ($p < 0,0001$ для всех точек сравнения).

Во 2 группе среднее снижение среднего САД было также значимым на 12-й нед. (135 ± 7 мм рт.ст.), 16-й (132 ± 5 мм рт.ст.) и 20-й нед. (133 ± 7 мм рт.ст.) по сравнению с исходным уровнем (161 ± 12 мм рт.ст.) ($p < 0,0001$ для всех точек сравнения). Вместе с этим значимо снизилось и среднее значение среднего ДАД на 12-й (85 ± 4 мм рт.ст.), 16-й (83 ± 7 мм рт.ст.) и 20-й нед. (83 ± 7 мм рт.ст.) по сравнению с исходным уровнем (95 ± 5 мм рт.ст.) ($p < 0,0001$ для всех точек сравнения).

В 1 группе доля пациентов, ответивших на лечение снижением среднего САД < 140 мм рт.ст., на 12,

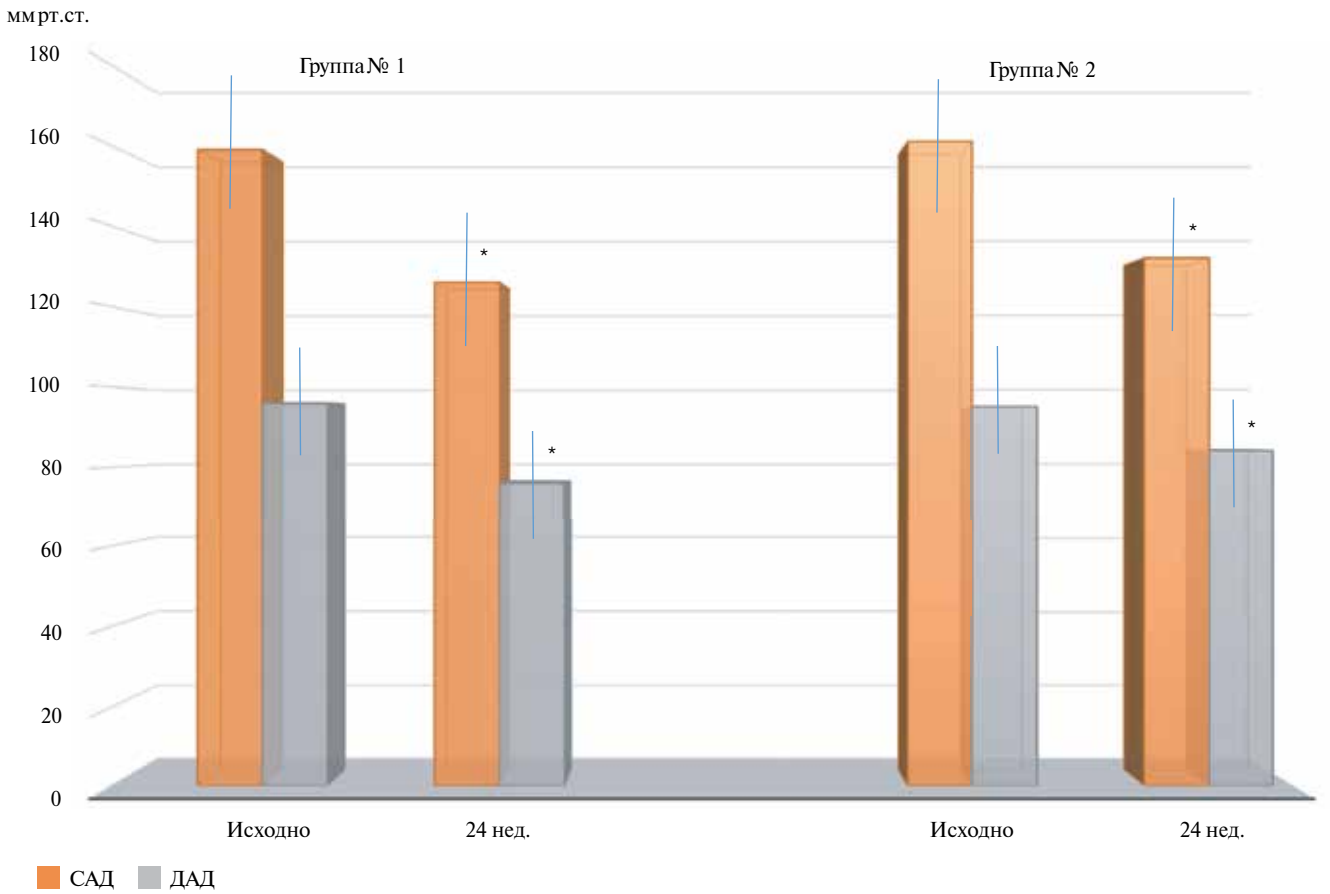


Рис. 2. Динамика АД в группах 1 и 2.

Примечание: * — $p < 0,0001$ по сравнению с исходным значением.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

16, 20 и 24 нед. составила 72,08%, 75,16%, 78,93% и 86,01%, соответственно, наряду с ответом среднего ДАД < 90 мм рт.ст. к 12, 16, 20 и 24 нед., снижение которого составило 70,11%, 71,39%, 76,89% и 83,15%, соответственно.

Во 2 группе доля пациентов, ответивших на лечение снижением среднего САД < 140 мм рт.ст., на 12, 16, 20 и 24 нед. составила 62,07%, 65,18%, 70,54% и 73,70%, соответственно, наряду с ответом среднего ДАД < 90 мм рт.ст. к 12, 16, 20 и 24 нед., снижение которого составило 56,62%, 76,10%, 76,77% и 78,96%, соответственно.

В целом к концу 24-й нед. наибольшая доля пациентов из обеих групп лечения достигла стабильного снижения среднего АД $< 140/90$ мм рт.ст. по сравнению с исходным уровнем АД и АД на 12 нед.

В соответствии с действующими отечественными клиническими рекомендациями, целевым уровнем АД для пациентов с АГ и сопутствующей ИБС в возрасте 18-69 лет, т.е. очень высокого ССР, является диапазон САД 120-130 мм рт.ст. и диастолического 70-79 мм рт.ст., доля пациентов, достигших к 24 нед. таких показателей САД и ДАД, были в 1 группе

80,16% и 79,28%, соответственно; во 2 группе 65,32% и 70,06%, соответственно.

Нежелательные явления. Нежелательные реакции на фоне проводимой терапии были зарегистрированы у 2 (5,88%) пациентов в 1 группе и у 2 (6,06%) пациентов во 2 группе.

У пациентов из 1 группы это были: у одного пациента — пастозность голеней, слабой интенсивности, не требующая отмены лечения и назначения дополнительной терапии, вероятнее всего связанная с действием амлодипина в составе ФК. У второго пациента нежелательное явление проявилось назофарингитом слабой интенсивности, не требующим отмены лечения; была назначена дополнительная терапия, с выздоровлением через 6 суток.

У пациентов из 2 группы также зарегистрировано 2 нежелательных явления — оба слабой интенсивности, не связанные с приемом изучаемых ФК препаратов, не требовавших отмены лечения и назначения дополнительной терапии. В одном случае это был пульпит 26 зуба, в другом — вывих правого плечевого сустава.

Лабораторные и инструментальные данные. Назначение ФК амлодипин/индапамид/периндоприл, не-

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей сыворотки крови

Показатель	Группа 1, исходно/24 нед.	Группа 2, исходно/24 нед.
Глюкоза, ммоль/л	5,5±1,9/5,2±1,7	5,6±1,8/5,4±1,6
Креатинин, мкмоль/л	79,2±12,8/75,0±17,5	80,7±14,1/78,6±15,9
Мочевая кислота, мкмоль/л	313,5±39,1/321,8±42,7	331,5±42,4/339,4±45,0
Калий, ммоль/л	4,13±0,8/4,22±0,9	4,25±0,9/4,19±0,7
Общий холестерин, ммоль/л	3,7±0,8/3,8±0,7	3,8±0,6/3,9±0,8
Холестерин ЛНП, ммоль/л	1,8±0,4/1,8±0,4	1,8±0,3/1,9±0,3
Холестерин ЛВП, ммоль/л	0,93±0,27/0,92±0,23	0,89±0,29/0,90±0,25
Триглицериды, ммоль/л	1,8±0,5/1,7±0,4	1,9±0,6/1,8±0,4
С-реактивный белок (высокочувствительный), мг/л	3,6±0,9/2,6±0,6*	3,7±0,9/2,6±0,5*
Интерлейкин-6, пг/мл	9,8±2,0/7,5±1,4*	9,6±2,1/7,4±1,1*
Инсулин, мкМЕ/мл	19,7±3,7/19,0±3,3	20,5±4,1/19,8±3,5
Индекс HOMA-IR	4,8±1,1/4,7±1,0	5,1±1,2/5,0±1,2
Лептин (мужчины), нг/мл	16,2±2,7/13,9±2,1*	17,0±2,9/14,8±2,2*
Лептин (женщины), нг/мл	37,5±4,8/29,8±4,4*	34,8±4,2/27,6±4,9*
РРЛ (мужчины), нг/мл	9,2±1,9/9,7±1,7	9,4±1,9/9,9±1,9
РРЛ (женщины), нг/мл	11,8±2,7/12,1±3,3	12,1±2,6/12,9±3,2
Индекс свободного лептина (мужчины)	176,1±50,2/143,3±44,5*	180,9±51,7/149,5±39,6*
Индекс свободного лептина (женщины)	317,8±64,1/246,3±58,7*	287,6±52,8/213,9±47,3*

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением.

Сокращения: ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, РРЛ — растворимый рецептор лептина, HOMA-IR — индекс инсулинорезистентности по малой модели гомеостаза.

Таблица 3

Динамика содержания белка лептина в подкожной жировой ткани у мужчин и женщин

Показатель	Группа 1, исходно/24 нед.	Группа 2, исходно/24 нед.
Лептин (мужчины), нг/мл	18,6±3,1/14,3±2,6*	19,1±3,2/15,9±2,8*
Лептин (женщины), нг/мл	39,7±5,8/31,5±5,1*	40,1±5,4/33,0±4,8*

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением.

зависимо от дозы, сопровождалось не только метаболической нейтральностью в отношении углеводного, липидного и пуринового обменов, снижением признаков хронического воспаления, но и ассоциировалось со снижением концентрации лептина в сыворотке крови, повышением чувствительности тканей к лептину (табл. 2).

Наряду со снижением концентрации лептина в сыворотке крови на фоне обеих стратегий терапии как у мужчин, так и у женщин установлено снижение содержания белка лептина в подкожной жировой ткани (табл. 3).

Одновременно с динамикой снижения содержания лептина в сыворотке крови, в подкожной жировой ткани, снижением индекса свободного лептина, что приводит к повышению чувствительности периферических тканей к действию лептина, в обеих исследованных группах показано уменьшение размера адипоцитов подкожной жировой ткани. С 138,7 мкм (109,3–155,2 мкм) до 110,8 мкм (93,4–121,9 мкм) в 1 группе

($p=0,012$) и с 139,1 мкм (108,0–176,5 мкм) до 109,5 мкм (97,4–131,7 мкм) во 2 группе ($p=0,014$).

Динамика эхокардиографических показателей сердца и сосудов представлена в таблице 4. В обеих исследуемых группах выявлено значимое снижение индекса массы миокарда левого желудочка и уменьшение индекса объема левого предсердия к 24 нед., по сравнению с исходным уровнем.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что назначение ФК амлодипин/индапамид/периндоприл, проведенное в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата, у пациентов с АГ и стабильной ИБС в сочетании с АО, у которых не наблюдали адекватного ответа на двойную антигипертензивную терапию в течение не менее 4 нед., приводило к значимому улучшению показателей средних офисных значений САД и ДАД. Высокая антигипертензивная эффективность ФК амлодипин/индапамид/периндоприл ассоциируется с высокой комплаентностью пациентов к установленному режиму лечения. К 24-й нед. лечения большинством пациентов были достигнуты терапевтические цели лечения не только в достижении уровня средних САД < 140 мм рт.ст. и ДАД < 90 мм рт.ст. Клинически значимым результатом стало достижение целевых показателей АД для категории пациентов с АГ и сопутствующей ИБС, т.е. САД 120–130 мм рт.ст. и ДАД 70–79 мм рт.ст., что в течение

Таблица 4

Динамика основных ультразвуковых показателей сердца и сосудов

Показатель	Группа 1, исходно/24 нед.	Группа 2, исходно/24 нед.
Комплекс интима-медиа общих сонных артерий справа, мм	1,3±0,4/1,3±0,6	1,3±0,4/1,2±0,6
Комплекс интима-медиа общих сонных артерий слева, мм	1,4±0,3/1,4±0,4	1,3±0,3/1,3±0,4
Фракция выброса левого желудочка, %	59,3±3,7/60,2±4,3	58,6±3,7/59,0±4,1
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	137,5±17,4/121,7±15,8*	141,3±18,9/123,1±14,9*
Е/А	0,88±0,05/0,97±0,05	0,86±0,05/0,96±0,05
Индекс объема левого предсердия, мл/м ³	38,0±2,9/31,0±2,2*	37,0±3,1/32,5±2,5*
Толщина задней стенки левого желудочка, мм	9,9±0,9/9,1±0,8	9,7±0,9/9,2±0,8
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	10,5±1,0/10,3±0,9	9,8±1,0/9,3±0,8

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением.

периода наблюдения сопровождалось отсутствием нежелательных явлений.

В последние годы все чаще отдается предпочтение использованию ФК антигипертензивных препаратов по сравнению с монотерапией или модификацией образа жизни [3, 5, 6]. Монотерапия у коморбидного пациента зачастую является недостаточной для достижения оптимального контроля АД [6]. Комбинация двух и более антигипертензивных препаратов является решением проблемы адекватного контроля АД и снижения ССР [3, 9]. В Российских клинических рекомендациях по АГ у взрослых рекомендовано применение более одного антигипертензивного препарата для контроля АД у таких пациентов, а для улучшения соблюдения режима лечения рекомендуется комбинированная терапия, преимущественно в виде ФК в одной таблетке. Несколько метаанализов пришли к выводу о том, что применение ФК препаратов обеспечивает достаточную эффективность, переносимость и высокую приверженность лечению [5]. Терапия ФК способствует значимому, достаточно быстрому контролю АГ и достижению лучших клинических результатов в странах с высоким, низким и средним уровнем дохода населения [3, 8]. В ряде таких многоцентровых исследований, как Hypertension Optimal Trial (HOT) [10], United Kingdom's Prospective Diabetes Study (UKPDS) [11], Action to Control Cardiovascular Risk in patients with Diabetes — blood pressure trial (ACCORD) [12], Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) [13], Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-3 Trial [14] и Systolic blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) [15], было показано, что пациентам в среднем требовалось два или более антигипертензивных лекарственных препарата, а некоторые нуждались в назначении четырех препаратов для достижения целевого АД. В ряде исследований, таких как ADVANCE, VALUE, PROGRESS, ACCOMPLISH, была продемонстрирована необходимость комбинированной терапии для старта антигипертензивного

лечения [16–18]. Тройная комбинированная терапия на сегодняшний день продолжает изучаться, что особенно актуально у пациентов, которые недостаточно отвечают на двойную комбинацию препаратов. Учитывая потенциальные преимущества ФК при лечении АГ, особенно у коморбидного пациента, разумно рассмотреть возможность их использования в самом начале терапии для достижения лучших результатов лечения пациентов.

В текущем исследовании применение ФК амлодипина, периндоприла А и индапамида у пациентов с АГ и стабильной ИБС в сочетании с АО обеспечило адекватный контроль АД, которого невозможно было достичь с помощью двойной комбинации антигипертензивных препаратов. Исследование PIANIST ранее подтвердило эффективность и безопасность терапии периндоприлом и индапамидом в комбинации с амлодипином для популяции пациентов с АГ очень высокого и высокого ССР, в т.ч. с сопутствующей ИБС, не достигших целевых уровней АД на предшествующей терапии [19]. Снижение АД в исследовании PIANIST составило в среднем $28,3 \pm 13,5 / 13,8 \pm 9,4$ мм рт.ст. Целевого уровня АД в исследовании PIANIST достигли 72% пациентов, что согласуется с результатами проведенного исследования.

Другие преимущества ФК включают улучшение соблюдения режима лечения и приверженности, уменьшение количества принимаемых пациентом препаратов, а следовательно, уменьшение количества побочных эффектов по сравнению с однократными дозами [6, 19]. Результаты нашего исследования по безопасности дополняют ранее известные данные и соответствуют известному профилю безопасности ФК амлодипин/индапамид/периндоприл, изученному ранее [14–19].

Так, назначение данной ФК в различных дозировках сопровождалось не только метаболической нейтральностью в отношении углеводного, липидного, пуринового обменов, отсутствия влияния на уровень калия крови, но и снижением выраженности хронического воспаления.

Учитывая сопутствующее АО у пациентов в данном исследовании и известные данные о положительном влиянии иАПФ на метаболические показатели, было важным оценить параметры жировой ткани, учитывая сопутствующую патологию и комбинированное лечение. Так, по результатам наблюдения, помимо стойкого антигипертензивного эффекта впервые были получены данные об улучшении показателей жировой ткани в виде повышения чувствительности тканей к лептину (в виде снижения индекса свободного лептина), снижении концентрации лептина в сыворотке крови и подкожной жировой ткани, а также уменьшении размера адипоцитов подкожной жировой клетчатки. Размер адипоцитов у пациентов с ожирением взаимосвязан с дисбалансом выработки адипоцитокинов в жировой ткани и смещением профиля секреции в сторону воспаления и атерогенных свойств, сопряженных с высоким содержанием лептина [20]. Известно, что хроническая гиперлептинемия ассоциируется с повышением тонуса симпатической нервной системы, повышением уровня ренина в крови и как следствие повышением АД и частоты сердечных сокращений, гипертрофией миокарда, нарушением функции левого желудочка, увеличением частоты ишемических аритмий, дислипидемией, системным воспалением и увеличением размера инфаркта миокарда в эксперименте [21].

Стойкий антигипертензивный и положительный метаболический эффекты, выявленные при наблюдении за пациентами с АГ и стабильной ИБС в сочетании с АО, нашли отражение в уменьшении индекса массы миокарда левого желудочка, что в данной категории больных является клинически значимым и снижает общую потребность миокарда в кислороде [22]. Снижение нагрузки давлением на фоне эффективной антигипертензивной терапии на протяжении исследования привело к уменьшению индекса объема левого предсердия, что также крайне важно для категории пациентов высокого ССР, учитывая высокую вероятность развития у них наджелудочковых аритмий, включая фибрилляцию предсердий [23].

Установлено, что гиперлептинемия является значимым фактором риска развития атеросклероза и ИБС [20, 21]. Установлено, что лептин является независимым предиктором инфаркта миокарда у мужчин и женщин с АГ [24]. Повышение индекса свободного лептина отражает нарушение связей в системе лептин-рецептор и отражает механизмы компенсации для преодоления резистентности периферических тканей к лептину, а связанная с ожирением гиперлептинемия является причиной развития нечувствительности к лептину, т.е. лептинорезистентности [25]. По данным исследования

Недогоды С. В. и др. (2012), при терапии периндоприлом А пациентов с АГ и ожирением выявлено снижение концентрации лептина крови на 29,7% vs 14,2% на телмисартане ($p < 0,05$) [26]. Данных о влиянии ФК антигипертензивных препаратов на уровень лептина и лептинорезистентность у больных ИБС нет. В представленном исследовании впервые установлено значимое снижение лептинорезистентности на фоне проводимой терапии, что расширяет сведения о патогенетических особенностях терапии и повышает значимость применения ФК амлодипина, индапамида и периндоприла А у пациентов с АГ и стабильной ИБС в сочетании с АО, учитывая влияние комбинации на традиционные и нетрадиционные факторы ССР.

Заключение

1. Терапия ФК амлодипин/индапамид/периндоприл в дозировках 5/1,25/5 мг и 10/2,5/10 мг, соответственно, у пациентов с неконтролируемой АГ и стабильной ИБС в сочетании с АО способствует контролю АД у большинства пациентов.

2. Результаты, полученные в исследовании, были достигнуты при переводе пациентов с двойной комбинированной антигипертензивной терапии иАПФ и диуретиком (из группы тиазидных и тиазидоподобных), получаемой не менее четырех недель, на тройную ФК амлодипин/индапамид/периндоприл. Так, пациентам, которые получали максимальные дозы иАПФ и диуретика, назначали комбинацию амлодипин/индапамид/периндоприл 10/2,5/10 мг, а при предшествующей двойной комбинированной терапии средними дозами иАПФ с диуретиком пациенту назначали данную ФК в дозировке 5/1,25/5 мг.

3. Терапия ФК амлодипин/индапамид/периндоприл в течение 24 нед. отличается метаболической нейтральностью в отношении углеводного, липидного и пуринового обменов, снижает хроническое воспаление и концентрацию лептина в сыворотке крови и подкожной жировой ткани, а также повышает чувствительность тканей к лептину, наряду с уменьшением размера адипоцитов подкожной жировой клетчатки.

4. Достижение контроля АД на фоне терапии ФК амлодипин/индапамид/периндоприл улучшает структурные показатели сердца в виде снижения индекса массы миокарда левого желудочка и уменьшения индекса объема левого предсердия.

Отношения и деятельность. Оба автора сообщили, что являются лекторами компании АО Сервье. Статья подготовлена при информационной поддержке компании Сервье.

Литература/References

1. Tsao CW, Aday AW, Almarazoo ZI, et al. Heart disease and stroke statistics-2022 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145:e153-e639.
2. Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSE-RF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э. и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
3. Boytsov SA, Pogossova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5452. (In Russ.) Бойцов С. А., Погосова Н. В., Аншелес А. А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452.
4. Chen MQ, Shi WR, Wang HY, et al. Differences of Combined Effects Between Hypertension and General or Central Obesity on Ischemic Stroke in a Middle-Aged and Elderly Population. *Clin Epidemiol*. 2021;13:197-206. doi:10.2147/CLEP.S295989.
5. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
6. Garjón J, Saiz LC, Azparren A, et al. First-line combination therapy versus first-line monotherapy for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;1(1). doi:10.1002/14651858.CD010316.pub2.
7. Polyakova EA. Low blood adiponectin level as a risk factor for severe coronary heart disease. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2022;1(46):47-56. (In Russ.) Полякова Е. А. Низкий уровень адипонектина в крови как фактор риска тяжелого течения ишемической болезни сердца. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2022;1(46):47-56. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0005.
8. Balanova YuA, Shalnova SA, Kutsenko VA, et al. Contribution of hypertension and other risk factors to survival and mortality in the Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3003. (In Russ.) Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Куценко В. А. и др. Вклад артериальной гипертонии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):3003. doi:10.15829/1728-8800-2021-3003.
9. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.
10. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group. Lancet*. 1998;351(9118):1755-62. doi:10.1016/s0140-6736(98)04311-6.
11. Hayes AJ, Leal J, Gray AM, et al. UKPDS outcomes model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia*. 2013;56(9):1925-33. doi:10.1007/s00125-013-2940-y.
12. Buse JB, Bigger JT, Byington RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol*. 2007;99(12A):21i-33i. doi:10.1016/j.amjcard.2007.03.003.
13. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288(23):2981-97. doi:10.1001/jama.288.23.2981.
14. Bosch J, Lonn EM, Dagenais GR, et al. Antihypertensives and Statin Therapy for Primary Stroke Prevention: A Secondary Analysis of the HOPE-3 Trial. *Stroke*. 2021;52(8):2494-501. doi:10.1161/STROKEAHA.120.030790.
15. Jiang C, Li S, Wang Y, et al. Diastolic Blood Pressure and Intensive Blood Pressure Control on Cognitive Outcomes: Insights From the SPRINT MIND Trial. *Hypertension*. 2023;80(3):580-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20112.
16. Yuruva K, Akella R. Hypertension Clinical Trials. [Updated 2023 Apr 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK592421/>.
17. PROGRESS — Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study: characteristics of the study population at baseline. *Progress Management Committee. J Hypertens*. 1999;17(11):1647-55.
18. Jamerson K, Bakris GL, Dahlöf B, et al. ACCOMPLISH Investigators. Exceptional early blood pressure control rates: the ACCOMPLISH trial. *Blood Press*. 2007;16(2):80-6. doi:10.1080/08037050701395571.
19. Tóth K; PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(2):137-45. doi:10.1007/s40256-014-0067-2.
20. Polyakova EA. The role of soluble leptin receptor in the pathogenesis of coronary heart disease. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2021;20(3):34-45. (In Russ.) Полякова Е. А. Роль растворимых рецепторов лептина в патогенезе ишемической болезни сердца. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2021;20(3):34-45. doi:10.24884/1682-6655-2021-20-3-34-45.
21. Li Y, Zheng H, Yang J, et al. Association of genetic variants in Leptin, leptin receptor and adiponectin with hypertension risk and circulating Leptin/Adiponectin changes. *Gene*. 2023;853:147080. doi:10.1016/j.gene.2022.147080.
22. Stanton T, Dunn FG. Hypertension, Left Ventricular Hypertrophy, and Myocardial Ischemia. *Med Clin North Am*. 2017;101(1):29-41. doi:10.1016/j.mcna.2016.08.003.
23. Gawalko M, Linz D. Atrial Fibrillation Detection and Management in Hypertension. *Hypertension*. 2023;80(3):523-33. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19459.
24. Wallace AM. Measurement of leptin and leptin binding in the human circulation. *Ann Clin Biochem*. 2000;37(Pt 3):244-52. doi:10.1258/0004563001899311.
25. Hendarto A, Nagrani DG, Meiliana A, et al. Determinants of Circulating Soluble Leptin Receptor and Free Leptin Index in Indonesian Pre-Pubertal Obese Male Children: A Preliminary Cross-Sectional Study. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020;23(2):163-73. doi:10.5223/pghn.2020.23.2163.
26. Nedogoda SV, Levinaeva AA, Chumachok EV, et al. Comparative efficacy of perindopril A and telmisartan in patients with hypertension and obesity. *Systemic hypertension*. 2012;9(1):33-9. (In Russ.) Недогода С. В., Ледяева А. А., Чумачок Е. В. и др. Сравнительная эффективность периндоприла А и телмисартана у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. *Системные гипертензии*. 2012;9(1):33-9.