

Улучшение контроля артериального давления, органопротекции и коррекция метаболических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией при переводе с двойных комбинаций, включающих диуретик, на комбинацию лизиноприл + амлодипин + розувастатин

С.В.Недогода[✉], Е.В.Чумачек, А.А.Ледяева, В.В.Цома, А.С.Саласюк, В.О.Смирнова, В.Ю.Хрипаева, Р.В.Палашкин, Е.А.Попова

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. 400001, Россия, Волгоград, ул. Циолковского, д. 1

[✉]nedogodasv@rambler.ru

Цель исследования. Оценка возможности фиксированной комбинации лизиноприл + амлодипин + розувастатин (Эквимер®) в достижении дополнительной ангиопротекции у пациентов с артериальной гипертензией и высокой скоростью пульсовой волны (СПВ), получавших ранее двойную комбинированную антигипертензивную терапию, основанную на диуретиках.

Материал и методы. В открытое многоцентровое наблюдательное исследование длительностью 24 нед были включены 60 пациентов, получавших двойную комбинированную антигипертензивную терапию, основанную на диуретиках, на протяжении 6 мес. Всем пациентам проводились суточное мониторирование артериального давления (АД), аппланационная тонометрия (определение индекса аугментации и центрального АД), измерение СПВ, лабораторные тесты (липидный состав крови, глюкоза натощак, индекс инсулинорезистентности – НОМА, лептин, высокочувствительный С-реактивный белок) до и после перевода на фиксированную комбинацию лизиноприл + амлодипин + розувастатин (Эквимер®).

Результаты. По данным измерений офисного АД после перевода пациентов с двойных комбинаций, основанных на диуретиках, на фиксированную комбинацию лизиноприл + амлодипин + розувастатин наблюдалось дополнительное снижение систолического АД (САД) на 13,7% и диастолического АД (ДАД) на 18,8%. По данным суточного мониторирования АД снижение среднедневного САД составило 15,8%, ДАД – 22,5%, средненочного САД – 16,2%, ДАД – 19,8%. Комбинация лизиноприл + амлодипин + розувастатин снизила СПВ на 15,9%, индекс аугментации на 13,5%, центральное САД на 8,4% ($p < 0,01$ при сравнении с исходными для всех показателей). Фиксированная комбинация лизиноприл + амлодипин + розувастатин обеспечила снижение липопротеидов низкой плотности на 41,1%, триглицеридов – на 32,3% и повышение липопротеидов высокой плотности на 11,3% ($p < 0,01$ для всех сравнений с исходным значением). Применение фиксированной комбинации лизиноприл + амлодипин + розувастатин обеспечивало достоверное снижение уровня инсулинорезистентности, высокочувствительного С-реактивного белка и лептина.

Выводы. Фиксированная комбинация лизиноприл + амлодипин + розувастатин обеспечивает лучший контроль АД, улучшение показателей эластичности сосудов (индекс аугментации, СПВ, центральное АД), а также способствует улучшению показателей липидного и углеводного обмена, уменьшению воспаления и лептинорезистентности у пациентов, исходно получающих двойную комбинированную антигипертензивную терапию, основанную на диуретиках. Максимальный положительный эффект от перевода наблюдается в группе пациентов, исходно принимавших в составе двойной комбинации гидрохлоротиазид.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, скорость распространения пульсовой волны, центральное артериальное давление, индекс аугментации, лептин, воспаление, индапамид, гидрохлоротиазид, лизиноприл, амлодипин, розувастатин.

Для цитирования: Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А. и др. Улучшение контроля артериального давления, органопротекции и коррекция метаболических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией при переводе с двойных комбинаций, включающих диуретик, на комбинацию лизиноприл + амлодипин + розувастатин. Системные гипертензии. 2018; 15 (2): 24–31. DOI: 10.26442/2075-082X_2018.2.24-31

Improving blood pressure control, organoprotection and metabolic disorders correction in patients with hypertension switching from diuretic-based combinations to fixed combination lisinopril + amlodipine + rosuvastatin

[Original article]

S.V.Nedogoda[✉], E.V.Chumachek, A.A.Ledyeva, V.V.Tsoma, A.S.Salasyuk, V.O.Smirnova, V.Yu.Khrapaeva, R.V.Palashkin, E.A.Popova

Volgograd State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. 400001, Russian Federation, Volgograd, ul. Tsiolkovskogo, d. 1

[✉]nedogodasv@rambler.ru

For citation: Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Ledyeva A.A. et al. Improving blood pressure control, organoprotection and metabolic disorders correction in patients with hypertension switching from diuretic-based combinations to fixed combination lisinopril + amlodipine + rosuvastatin. Systemic Hypertension. 2018; 15 (2): 24–31.

DOI: 10.26442/2075-082X_2018.2.24-31

Abstract

The aim of the study was to assess the possibility of fixed combination Lisinopril + amlodipine + rosuvastatin to improve arterial elasticity in patients with hypertension and high pulse wave velocity, despite previous diuretic-based combination antihypertensive therapy.

Materials and methods. In an open, observational study duration of 24 weeks was included 60 patients on previous diuretic-based combination antihypertensive therapy. All participants underwent 24-hour blood pressure monitoring, applanation tonometry (augmentation index and central blood pressure), pulse wave velocity measurement, laboratory tests (lipid profile, fasting glucose, insulin resistance index – NOMA), leptin, high-sensitivity C-reactive protein before and after the switching to a fixed combination of lisinopril + amlodipine + rosuvastatin.

Results. According to measurements of office blood pressure switching of patients on double combinations based on diuretics to a fixed combination of lisinopril + amlodipine + rosuvastatin, a further decrease in systolic blood pressure (SBP) by 13.7% and diastolic BP (DBP) by 18.8% was observed. According to the ABPM, the decline in the average daily SBP was 15.8%, DBP – 22.5%, average SBP – 16.2%, DBP – 19.8%. The combination of lisinopril + amlodipine + rosuvastatin reduced PWV by 15.9%, augmentation index by 13.5%, central SBP by 8.4% ($p < 0.01$ compared to baseline for all). The fixed combination of lisinopril + amlodipine + rosuvastatin resulted in a 41.1% decrease in LDL, 32.3% in triglycerides, and a 11.3% increase in HDL ($p < 0.01$ for all). The use of a fixed combination of lisinopril + amlodipine + rosuvastatin provided a reliable decrease in the level of insulin resistance, hsSRB and leptin.

Conclusions. The fixed combination of lisinopril + amlodipine + rosuvastatin provides better control of blood pressure, improved vascular elasticity (augmentation index, PWV, central BP), and also improves lipid and carbohydrate metabolism, reduces inflammation and leptin resistance in patients initially receiving double combined antihypertensive therapy, based on diuretics. The maximum positive effect is observed in the group of patients initially receiving HCTZ-based therapy.

Key words: arterial hypertension, pulse wave velocity, central blood pressure, augmentation index, leptin, inflammation, indapamide, hydrochlorothiazide, lisinopril, amlodipine, rosuvastatin.

В настоящее время доказана взаимосвязь улучшения показателей эластичности сосудов различного калибра, выживаемости и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при артериальной гипертензии (АГ) [1]. Артериальная жесткость является суррогатным маркером кардиоваскулярной заболеваемости и смертности у пациентов с АГ, сахарным диабетом типа 2, метаболическим синдромом, хронической болезнью почек [2]. В настоящее время показатели центральной гемодинамики признаны одним из наиболее чувствительных индикаторов повреждения органов-мишеней, риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [3, 4]. Выявлена связь между величиной центрального систолического артериального давления (САД) в аорте и степенью гипертрофии сосудистой стенки, выраженностью атеросклероза в сонной артерии. При этом центральное САД отражает нагрузку на левый желудочек и тесно коррелирует с индексом массы миокарда левого желудочка независимо от возраста и уровня среднего АД [5].

При этом обнаружены принципиальные различия как между классами антигипертензивных препаратов, так и между их отдельными представителями [6–13] и различными комбинациями [14–16] по ангиопротективному эффекту (влияние на индекс аугментации, центральное систолическое и пульсовое давление) и в конечном итоге влиянию на типичные конечные точки (общую и сердечно-сосудистую смертность, инсульт, инфаркт миокарда) [17, 18].

В исследованиях CAFE [14], EXPLOR [15], J-CORE [16] выявлено достоверно лучшее влияние комбинаций периндоприл + амлодипин, валсартан + амлодипин и олесартан + азелнидипин на центральное САД, чем у комбинаций атенолол + гидрохлоротиазид (ГХТ), атенолол + амлодипин и олесартан + ГХТ соответственно. Более того, в исследовании ASCOT лучшее влияние на конечные точки комбинации периндоприл + амлодипин по сравнению с атенолол + ГХТ в значительной мере связали с их различным влиянием на показатели эластичности (индекс аугментации, центральное систолическое и пульсовое давление) крупных сосудов [17, 18]. Также приобретают новое значение результаты исследования, продемонстрировавшего, что при одинаковом достигнутом уровне АД меньшая смертность наблюдалась у пациентов с АГ при улучшении у них эластичности артерий (оценивался показатель скорости пульсовой волны – СПВ) [18].

Еще одной важной составляющей современной антигипертензивной терапии (АГТ) является ее возможность положительно влиять на низкоинтенсивное неинфекционное воспаление и адипокины, причем в этом случае также имеются большие различия между препаратами [19–26]. При этом тиазидсодержащие комбинации оказываются «проигравшими».

Низкоинтенсивное неинфекционное воспаление становится важной и самостоятельной мишенью фармакотерапии [27–29], поскольку его уменьшение (прежде всего уровня высокочувствительного С-реактивного белка – СРБ) позволяет не только снизить риск сердечно-сосудистых осложнений, но и решить проблему сосудистой коморбидности [30]. В связи с преобладающим числом пациентов, относящихся к группе высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска среди лиц с повышенным АД, особую значимость приобретает поиск вариантов эффективной многоцелевой фармакотерапии, позволяющей одновременно достичь целевых показателей уровня АД и липидов [31], а следовательно, и максимального снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. В этой связи представляется практически важным найти оптимальную комбинацию антигипертензивных препаратов для обеспечения лучшей ангиопротекции и подавления низкоинтенсивного неинфекционного воспаления у пациентов с АГ.

Целью исследования стала оценка возможности фиксированной комбинации лизиноприл + амлодипин + розувастатин (Эквимер®, «Гедеон Рихтер») в достижении дополнительной ангиопротекции и подавлении воспаления у пациентов с АГ и высокой СПВ, несмотря на предшествующую комбинированную АГТ, основанную на диуретиках.

Материал и методы

Задачей исследования была оценка возможности достижения целевого АД < 140/90 мм рт. ст. и изменений показателей, характеризующих эластичность сосудов различного калибра (СПВ, индекс отраженной волны, центральное АД, толщина интима–медиа общей сонной артерии, потокзависимая вазодилатация), инсулинорезистентность и воспаление при переводе пациентов с двухкомпонентных антигипертензивных комбинаций, включающих в себя диуретик, на фиксированную комбинацию лизиноприл + амлодипин + розувастатин (Эквимер®, «Гедеон Рихтер»).

В открытое исследование включали пациентов, удовлетворяющих всем следующим критериям: возраст от 18 до 65 лет, предшествующая комбинированная АГТ (одним из компонентов которой являлся тиазидный или тиазидоподобный диуретик) продолжительностью не менее 6 мес, СПВ > 10 м/с, стандартизированная по возрасту; подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

В анализ не могли быть включены пациенты, имеющие хотя бы один из следующих критериев: непереносимость препаратов исследования; нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда давностью менее 1 мес, кардиогенный шок, клинически значимый аортальный стеноз; сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; АГ тяжелой степени (АД > 170/100 мм рт. ст.), при которой требуется трехкомпонентная комбинированная АГТ, тяжелые сопутствующие заболевания; злоупотребление алкоголем, выраженные нарушения функции почек (уровень креатинина в крови в 2 раза выше верхней границы нормы), печени (активность аланин- и аспаратаминотрансфераз в крови в 2 раза выше верхней границы нормы); злокачественные новообразования; беременность или лактация; неспособность понять суть программы и дать обоснованное согласие на участие в ней.

В исследование были включены 48 пациентов (19 мужчин и 29 женщин, средний возраст 55,2±6,6 года и индексом массы тела – ИМТ 28,9±3,7 кг/м²).

В ходе исследования было предусмотрено 4 визита пациента к врачу: В1 – визит включения, В2, В3, В4 – контрольные визиты через 4, 12 и 24 нед после визита включения. На 1-м визите вся предшествующая АГТ отменялась, пациенту назначали фиксированную комбинацию лизиноприл 10 мг + амлодипин 5 мг + розувастатин 10 мг. В ходе исследования врач имел возможность усилить гиполлипидемическую терапию, назначив фиксированную комбинацию лизиноприл 10 мг + амлодипин 5 мг + розувастатин 20 мг при недостаточности целевого уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ≤ 2,5 ммоль/л для пациентов высокого риска (согласно Рекомендациям Российского кардиологического общества по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, 2012) через 4 нед терапии (на 2-м визите).

Всем пациентам исходно и после курсовой терапии проводили суточное мониторирование АД (СМАД), исследование эластичности сосудистой стенки, эхокардиографию и лабораторное обследование.

СМАД осуществляли на аппарате SpaceLabs 90207 (США). В дневные часы (с 7 до 23 ч) измерения производили каждые 15 мин, в ночные часы (с 23 до 7 ч) – каждые 30 мин. Использовали специальную манжету для измерения АД у пациентов с избыточной массой тела.

СПВ, индекс отраженной волны и центральное давление в аорте определяли на приборе Sphygmocor [32, 33]. В 2010 г. группа испанских исследователей опубликовала модифицированные шкалы SCORE для расчета сосудистого возраста в европейской когорте людей для стран с низким и высоким уровнями сердечно-сосудистых заболеваний [34]. Методика расчета сосудистого возраста по данным шкалам заключается в расчете абсолютного сердечно-сосудистого риска по стандартным шкалам SCORE, а затем сопоставлении полученного в процентах значения сердечно-сосудистого риска с возрастном сосудом из модифицированной шкалы SCORE. Для дан-

Таблица 1. Исходные клинико-демографические показатели пациентов

Показатель	Пациенты, исходно на терапии диуретиками (n=48)		
	В целом по группе на двухкомпонентной терапии с использованием диуретиков	Пациенты, исходно на двухкомпонентной терапии с использованием индапамида (n=22)	Пациенты, исходно на двухкомпонентной терапии с использованием ГХТ (n=26)
Возраст, лет	55,2±6,6	54,9±6,3	55,5±6,9
Пол (муж./жен.)	19/29	8/14	11/15
Рост, см	169,4±10,1	168,5±10,6	170,2±9,8
Масса тела, кг	82,4±8,4	82,4±8,4	82,5±8,6
ИМТ, кг/м ²	28,9±3,7	29,2±3,9	28,6±3,5
Объем талии, см	88,0±13,1	90,4±14,1	85,9±12,0
Жировая масса, %	38,6±7,9	39,1±7,8	38,1±8,0
САД офисное, мм рт. ст.	156,1±9,3	154,2±7,9	157,6±10,2
ДАД офисное, мм рт. ст.	98,1±12,0	97,0±11,8	99,0±12,2
ЧСС, уд/мин	76,1±7,0	76,0±7,5	76,2±6,8
СПВ CF, м/с	12,6±1,4	12,3±1,3	12,9±1,4
ОХ, ммоль/л	6,4±1,0	6,5±0,9	6,3±1,1
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	7,0±1,3	7,1±1,3	6,9±1,3

Таблица 2. Изменение офисных показателей АД и ЧСС через 6 мес

Показатель	В целом по группе на двухкомпонентной терапии с использованием диуретиков		Пациенты, исходно на двухкомпонентной терапии с использованием индапамида (n=22)		Пациенты, исходно на двухкомпонентной терапии с использованием ГХТ (n=26)	
	исходно	6 мес	исходно	6 мес	исходно	6 мес
САД, мм рт. ст.	156,1±9,3*	134,8±9,1*	154,2±7,9*	136,0±9,2*	157,6±10,2* **	133,8±9,1* **
ДАД, мм рт. ст.	98,1±12,0*	79,7±4,3*	97,0±11,8*	80,0±4,0*	99,0±12,2*	79,5±4,6*
ЧСС, в мин	76,1±7,0	70,5±8,4	76,0±7,5	72,2±8,1	76,2±6,8	69,1±8,7

Здесь и далее в табл. 3–8: * $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями; ** $p < 0,05$ при сравнении групп между собой.

ных расчетов требуются следующие данные: пол пациента, его паспортный возраст, статус курения, уровень систолического АД и общего холестерина (ОХ).

Определение адипоцитокитов в сыворотке проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы Mediagnost Лептин высокочувствительный (0,05–5 нг/мл) и BCM Diagnostics Адипонектин. Кровь забирали в пластиковую пробирку без стабилизатора. После центрифугирования в течение 10 мин при 1 тыс. оборотов отбирали 1 мл сыворотки. До момента определения уровней лептина и адипонектина образцы хранили при температуре -20°C.

Для оценки инсулинорезистентности использовался расчетный индекс HOMA-IR. Исследование проводилось строго натощак, после 8–12-часового периода ночного голодания. Исследуемые показатели – глюкоза плазмы и инсулин плазмы. Уровень глюкозы определяли гексокиназным методом (реактивы корпорации «La Roche», автоматический анализатор La Roche). Инсулин плазмы определен с помощью иммуноферментного анализа (Insulin ELISA, Mercodia AB, Швеция). Индекс HOMA-IR рассчитывали по формуле:

$$\text{HOMA-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5.$$

СРБ определяли с помощью иммунотурбодиметрического анализа (hs-CRP ELISA, Biomerica, США).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ BMDP. Непрерывные количественные исходные и демографические признаки были протестированы с помощью простого критерия t для независимых выборок. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, был использован критерий Манна–Уитни. Для качественных признаков был применен либо точный критерий Фишера, либо критерий χ^2 , в зависимости от количества наблюдений в каждой ячейке таблицы сопряженности. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее, m – стандартная ошибка. Для выяв-

ления достоверности изменений до и после лечения использовали парный критерий t Стьюдента.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен региональным исследовательским этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. Как видно из продемонстрированных данных, сравниваемые группы достоверно не различались между собой.

По данным офисных измерений АД (табл. 2) после перевода пациентов с двойных диуретикосодержащих антигипертензивных комбинаций на фиксированную – лизиноприл + амлодипин + розувастатин отмечено снижение САД на 13,7% и диастолического АД (ДАД) на 18,8% ($p < 0,05$ по сравнению с исходным значением) в среднем по группе при отсутствии статистически значимых изменений со стороны частоты сердечных сокращений (ЧСС).

При анализе подгрупп статистически значимые различия отмечены для показателя САД – в группе пациентов, находившихся исходно на индапамидсодержащей комбинации, снижение составило 11,8%, тогда как пациенты, находившиеся исходно на комбинации, которая содержит ГХТ, показали более выраженное снижение САД – 15,1% ($p < 0,05$ при сравнении групп между собой).

Данные СМАД подтвердили, что перевод на фиксированную комбинацию лизиноприл + амлодипин + розувастатин позволяет снизить средние дневные САД на 15,8% и ДАД на 22,5%, средненочные САД на 16,2% и ДАД на 19,8% ($p < 0,05$ для всех сравнений с исходным значением). При этом во всех группах исходной терапии перевод на фиксированную комбинацию

Таблица 3. Изменение показателей СМАД через 6 мес

Показатель	В целом по группе на двухкомпонентной терапии с использованием диуретиков		Пациенты, исходно на двухкомпонентной терапии с использованием индапамида (n=22)		Пациенты, исходно на двухкомпонентной терапии с использованием ГХТ (n=26)	
	исходно	6 мес	исходно	6 мес	исходно	6 мес
САД день, мм рт. ст.	152,9±8,4*	128,8±18,3*	152,0±7,6*	132,4±7,0*	153,7±9,2* **	125,7±23,9* **
ДАД день, мм рт. ст.	94,8±10,0*	73,5±6,1*	93,5±10,1*	72,3±6,4*	95,9±10,0*	74,4±5,7*
ЧСС день, в мин	80,6±11,7	77,5±13,6	82,9±11,2	76,5±12,1	78,6±11,9	78,4±14,9
САД ночь, мм рт. ст.	141,1±26,9*	118,3±9,2*	144,7±22,0*	119,5±9,6*	138,1±30,6*	117,2±8,9*
ДАД ночь, мм рт. ст.	82,6±12,1*	66,2±6,1*	85,3±12,0*	68,1±5,0*	80,3±11,9*	64,7±6,5*
ЧСС ночь, в мин	67,9±13,0	67,7±15,5	68,7±13,9	67,2±19,1	67,2±12,4	68,0±12,1
Индекс времени САД сутки, %	35,6±12,0*	21,3±8,3*	36,1±11,3* **	22,5±7,3* **	35,1±12,8* **	20,3±9,0* **
Индекс времени ДАД сутки, %	23,4±10,3*	16,5±6,9*	22,1±10,0*	15,3±6,5*	24,4±10,6*	17,5±7,1*

Таблица 4. Изменение показателей эластичности сосудистой стенки через 6 мес

Показатель	В целом по группе на двухкомпонентной терапии с использованием диуретиков		Пациенты, исходно на двухкомпонентной терапии с использованием индапамида (n=22)		Пациенты, исходно на двухкомпонентной терапии с использованием ГХТ (n=26)	
	исходно	6 мес	исходно	6 мес	исходно	6 мес
Толщина интима-медиа, мм	1,07±0,22	1,02±0,21	1,08±0,26	1,02±0,22	1,05±0,18	1,03±0,20
СПВ на каротидно-фemorальном участке, м/с	12,6±1,4*	10,6±1,4*	12,3±1,3* **	11,3±1,2* **	12,9±1,4* **	10,0±1,3* **
Центральное САД, мм рт. ст.	142,9±15,7*	130,9±8,9*	141,8±13,3* **	130,9±9,7* **	143,8±17,6* **	130,9±8,4* **
Индекс аугментации	26,7±7,6*	23,1±7,4*	25,2±7,1* **	22,3±6,9* **	28,0±7,8* **	23,8±7,8* **
Сосудистый возраст, лет	61,1±10,1*	55,1±9,1*	60,5±9,1* **	54,9±8,1* **	61,7±11,0* **	55,2±10,0* **

Таблица 5. Изменение биохимических показателей через 6 мес

Показатель	В целом по группе на двухкомпонентной терапии с использованием диуретиков		Пациенты, исходно на двухкомпонентной терапии с использованием индапамида (n=22)		Пациенты, исходно на двухкомпонентной терапии с использованием ГХТ (n=26)	
	исходно	6 мес	исходно	6 мес	исходно	6 мес
ОХ, ммоль/л	6,4±1,0*	4,5±1,0*	6,5±0,9*	4,6±0,9*	6,3±1,1*	4,4±1,1*
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,2±0,3*	1,3±0,3*	1,2±0,3*	1,3±0,3*	1,1±0,4*	1,3±0,4*
Триглицериды, ммоль/л	2,5±0,7*	1,7±0,5*	2,6±0,7*	1,7±0,6*	2,5±0,6*	1,7±0,4*
ЛПНП, ммоль/л	4,1±1,2*	2,4±1,1*	4,2±1,1*	2,4±0,9*	4,0±1,2*	2,4±1,2*
Аланинаминотрансфераза, Е/л	28,8±10,9	25,0±8,3	29,1±11,2	26,1±8,1	27,1±10,7	24,1±8,4
Аспаратаминотрансфераза, Е/л	29,2±8,3	24,0±6,9	29,7±6,4	24,3±6,7	28,7±9,7	23,8±7,2
Креатинин, мкмоль/л	81,2±9,9	73,1±8,4	80,5±9,1	74,1±6,1	81,8±10,7	72,2±9,9

сопровождался достоверным уменьшением вариабельности АД (табл. 3). При этом при анализе подгрупп подтвердились данные о статистически значимых различиях, отмечаемых по влиянию на систолическое АД в зависимости от исходной терапии. Так, показатель среднедневного САД и суточного индекса САД снизился в группе пациентов, находившихся исходно на индапамидсодержащей комбинации на 12,9 и 37,5% соответственно, тогда как пациенты, находившиеся исходно на комбинации, которая содержит ГХТ, показали более выраженное снижение данных показателей – 18,2 и 43,2% соответственно ($p < 0,05$ при сравнении групп между собой).

Частота достижения целевого АД < 140/90 мм рт. ст. на фиксированной комбинации лизиноприл + амлодипин + розувастатин составила 66,7%, причем у 40,6% из этих пациентов было достигнуто АД < 130/80 мм рт. ст.

В табл. 4 представлена динамика показателей, характеризующих состояние сосудистой стенки после перевода пациентов на фиксированную комбинацию лизиноприл + амлодипин + розувастатин: отмечено снижение СПВ на 15,9% ($p < 0,05$), индекса аугментации на 13,5% ($p < 0,05$) и центрального САД на 8,4% ($p < 0,05$), что позволило сократить сосудистый возраст на 9,8% ($p < 0,05$). При сравнении степени влияния на параметры сосудистой жесткости в зависимости от исходной терапии показано, что более эффективным применение комбинации лизиноприл + амлодипин + розувастатин было в группе пациентов, находившихся исходно на комбинации, содержащей ГХТ – снижение СПВ, центрального САД и индекса отраженной волны составило соответственно 22,4, 8,9 и 14,9% против 8,6, 7,7 и 11,7% в группе пациентов, получавших исходно индапа-

Таблица 6. Изменение показателей углеводного обмена через 6 мес

Показатель	В целом по группе на двухкомпонентной терапии с использованием диуретиков		Пациенты, исходно на двухкомпонентной терапии с использованием индапамида (n=22)		Пациенты, исходно на двухкомпонентной терапии с использованием ГХТ (n=26)	
	исходно	6 мес	исходно	6 мес	исходно	6 мес
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	7,0±1,3	6,1±1,0	7,1±1,3	6,3±1,0	6,9±1,3	6,0±1,0
Инсулин, мкЕд/мл	16,1±5,5*	14,4±6,4*	16,6±4,7**	15,4±6,2**	15,7±6,1***	13,6±6,6***
Индекс НОМА, мкЕд/мл	5,0±1,9*	3,8±1,6*	5,2±1,7**	4,2±1,5**	4,9±2,1***	3,5±1,6***

Таблица 7. Динамика уровней адипокинов через 6 мес

Показатель	В целом по группе на двухкомпонентной терапии с использованием диуретиков		Пациенты, исходно на двухкомпонентной терапии с использованием индапамида (n=22)		Пациенты, исходно на двухкомпонентной терапии с использованием ГХТ (n=26)	
	исходно	6 мес	исходно	6 мес	исходно	6 мес
Лептин, нг/мл	15,7±7,5*	13,6±7,3*	16,1±8,7**	15,2±7,9**	15,3±6,6**	12,3±6,6**
Высоко-чувствительный СРБ, мг/л	3,0±1,6*	2,6±1,5*	2,7±1,3*	2,4±1,4*	3,2±1,8*	2,9±1,6*
Адипонектин, мкг/мл	6,7±2,4*	7,2±2,1*	6,9±2,8*	7,3±1,9*	6,6±2,3*	7,2±2,2*

Таблица 8. Изменение антропометрических показателей через 6 мес

Показатель	В целом по группе на двухкомпонентной терапии с использованием диуретиков		Пациенты, исходно на двухкомпонентной терапии с использованием индапамида (n=22)		Пациенты, исходно на двухкомпонентной терапии с использованием ГХТ (n=26)	
	исходно	6 мес	исходно	6 мес	исходно	6 мес
Масса тела, кг	82,4±8,4	81,3±7,7	82,4±8,4	81,1±7,8	82,5±8,6	82,5±8,6
ИМТ, кг/м ²	28,9±3,7	28,5±3,6	29,2±3,9	28,8±3,9	28,6±3,5	28,6±3,5
Объем талии, см	88,0±13,1	83,9±11,6	90,4±14,1	85,2±11,8	85,9±12,0	85,9±12,0
Объем бедер, см	102,9±14,1	99,5±13,7	106,8±9,0	99,3±8,9	103,1±14,9	103,1±14,9
Жировая масса, %	38,6±7,9	37,4±8,4	39,1±7,8	37,8±8,4	38,1±8,0	38,1±8,0

мидсодержащую комбинацию ($p < 0,05$ при сравнении групп между собой).

Терапия фиксированной комбинацией лизиноприл + амлодипин + розувастатин обеспечивала благоприятную динамику показателей липидного обмена: снижение уровня ОХ составило 30,0% ($p < 0,05$), уровня триглицеридов 32,3% ($p < 0,05$), ЛПНП 41,1% ($p < 0,05$), а повышение уровня липопротеидов высокой плотности 11,3% ($p < 0,05$). Динамика биохимических показателей, характеризующих функцию печени и почек, не была статистически значимой. При анализе подгрупп пациентов в зависимости от исходной терапии статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было (табл. 5).

Частота достижения целевого уровня ЛПНП $< 2,5$ ммоль/л на фиксированной комбинации лизиноприл + амлодипин + розувастатин составила 80%.

Перевод пациентов на фиксированную комбинацию лизиноприл + амлодипин + розувастатин сопровождался улучшением показателей углеводного обмена (табл. 6): снижением уровня инсулина на 10,6% ($p < 0,05$) и индекса НОМА на 23,2% ($p < 0,05$). При этом в группе пациентов, исходно получавших ГХТ, влияние на углеводный обмен было более выраженным – снижение индекса инсулинорезистентности и НОМА-IR составило 13,6 и 27,1% против 7,2 и 18,8% в группе, исходно принимавшей комбинации, включавшие индапамид ($p < 0,05$ при сравнении групп между собой).

Особое внимание следует обратить на возможность фиксированной комбинации лизиноприл + амлодипин + розувастатин позитивно влиять на уровень ключевых адипокинов: средний уровень лептина стал ниже на 13,2% ($p < 0,05$), высокочувствительного СРБ на 11,5% ($p < 0,05$) и уровень адипонектина вырос на 6,9% ($p < 0,05$); табл. 7. При этом влияние на уро-

вень лептина статистически достоверно различалось между группами и было более выраженным в группе пациентов, использовавших ГХТ ($p < 0,05$).

Статистически значимых изменений антропометрических показателей в ходе исследования не было выявлено (табл. 8).

Обсуждение

Актуальность оценки возможности дополнительной ангиопротекции при использовании фиксированной комбинации лизиноприл + амлодипин + розувастатин у пациентов с АГ, находящихся на двухкомпонентной АГТ, подтверждается инициацией исследования The LOW CBP study (Targeted LOWering of Central Blood Pressure in patients with hypertension: a randomized controlled trial) и данными о том, что комбинации периндоприл + амлодипин, валсартан + амлодипин, азелнидипин + олмесартан оказывают более выраженное положительное влияние на показатели эластичности аорты, чем комбинации атенолол + ГХТ, атенолол + амлодипин, олмесартан + ГХТ [14, 15]. К этому также следует добавить тенденцию к более «жесткому» контролю АД, липидов и воспаления [27–30, 35, 36]. В этой связи вполне очевидна попытка решить эти проблемы использованием фиксированной комбинации лизиноприл + амлодипин + розувастатин, которая к тому же способна решить задачу многоцелевой фармакотерапии.

Прежде всего необходимо отметить, что перевод пациентов с различных двухкомпонентных антигипертензивных комбинаций, включавших блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ГХТ или индапамид, на которых они находились не менее 6 мес, на фиксированную комбинацию лизиноприл + амлодипин + розувастатин обеспечил лучший контроль АД, при том что в исследовании не были использованы

максимальные дозы антигипертензивных препаратов этой комбинации. По-видимому, это объяснимо усилением гипотензивного потенциала статинами [37]. Снижение АД было подтверждено данными СМАД, причем во всех группах исходной терапии отмечено положительное влияние на вариабельность АД фиксированной комбинации лизиноприл + амлодипин + розувастатин, что можно рассматривать как важную составляющую в коррекции синдрома SHATS (systemic hemodynamic atherothrombotic syndrome) [38].

Улучшение контроля АД при применении фиксированной комбинации лизиноприл + амлодипин + розувастатин и снижение уровня липидов закономерно сопровождалось положительными изменениями показателей эластичности сосудистой стенки (СПВ, центральное АД, индекс отраженной волны, сосудистый возраст). Объяснением этих благоприятных изменений следует считать не только достижение целевого АД и липидов, но и положительное влияние на адипокины (лептин и адипонектин) и низкоинтенсивное неинфекционное воспаление (высокочувствительный СРБ), что является дополнительным фактором ангиопротекции [39, 40].

Важно подчеркнуть, что использование розувастатина в комбинации с лизиноприлом и амлодипином сопровождалось уменьшением инсулинорезистентности и положительным влиянием на углеводный обмен, что снимает все вопросы о диабетогенном потенциале статинов при их использовании в таком варианте терапии.

Таким образом, можно констатировать, что перевод пациентов с двухкомпонентных антигипертензивных комбинаций, содержащих диуретики, на фиксированную комбинацию лизиноприл + амлодипин + розувастатин позволяет обеспечить лучший контроль АД, липидов, ангиопротекцию и уменьше-

ние воспаления в сочетании с улучшением углеводного обмена и адипокинов.

Отдельного обсуждения заслуживает тот факт, что положительные изменения со стороны АД, сосудистой жесткости, воспаления и адипокинов при переводе на фиксированную комбинацию лизиноприл + амлодипин + розувастатин были достоверно более выраженными у пациентов, получавших тиазидсодержащую комбинацию, а не основанную на индапамиде. Это вполне укладывается в данные о том, что индапамид принципиально отличается от ГХТ по влиянию на обсуждаемые выше показатели [19, 20, 23].

Выводы

Перевод пациентов на фиксированную комбинацию лизиноприл + амлодипин + розувастатин с двухкомпонентных антигипертензивных комбинаций, использующих диуретики:

- 1) позволяет достичь лучшего контроля АД и липидов;
- 2) обеспечивает лучшую ангиопротекцию;
- 3) уменьшает низкоинтенсивное неинфекционное воспаление, вызывает снижение лептина и повышение адипонектина;
- 4) снижает инсулинорезистентность.
- 5) Наиболее выраженные положительные изменения по АД, сосудистой эластичности, воспалению и адипокинам имеют место при переводе на фиксированную комбинацию лизиноприл + амлодипин + розувастатин с двухкомпонентной антигипертензивной комбинации, использующей ГХТ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Литература/References

1. Nemcsik J, Cseperekál O, Tislér A. Measurement of Arterial Stiffness: A Novel Tool of Risk Stratification in Hypertension. *Adv Exp Med Biol* 2017; 956: 475–88.
2. Corte VD, Tuttolomondo A, Pecoraro R et al. Inflammation, Endothelial Dysfunction and Arterial Stiffness as Therapeutic Targets in Cardiovascular Medicine. *Curr Pharm Des* 2016; 22 (30): 4658–68.
3. Tsuchikura S, Shoji T, Kimoto E. Brachial-ankle pulse wave velocity as an index of central arterial stiffness. *J Atheroscler Thromb* 2010; 6: 658–65.
4. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; 4: 505–11.
5. Roman MJ, Okin PM, Kizer JR. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study. *J Hypertens* 2010; 2: 384–8.
6. Chen X, Huang B, Liu M, Li X. Effects of different types of antihypertensive agents on arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Dis* 2015; 7 (12): 2339–47.
7. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17: 118–23.
8. Mackenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2009; 54: 409–13.
9. Elliott WJ, Childers WK. Should beta blockers no longer be considered first-line therapy for the treatment of essential hypertension without comorbidities? *Curr Cardiol Rep* 2011; 13: 507–16.
10. Hirata K, Vlachopoulos C, Adji A, O'Rourke MF. Benefits from angiotensin-converting enzyme inhibitor 'beyond blood pressure lowering': beyond blood pressure or beyond the brachial artery? *J Hypertens* 2005; 23: 551–6.
11. London GM, Pannier B, Guerin AP et al. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994; 90: 2786–96.
12. Dhakam Z, McEniery CM et al. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006; 19: 214–9.
13. Mahmud A, Feely J. Favourable effects on arterial wave reflection and pulse pressure amplification of adding angiotensin II receptor blockade in resistant hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 541–6.
14. Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. 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* 2006; 113: 1213–25.
15. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension* 2010; 55: 1314–22.
16. Matsui Y, O'Rourke MF, Hoshida S et al. Association between aldosterone induced by antihypertensive medication and arterial stiffness reduction: the J-CORE Study. *Atherosclerosis* 2011; 215: 184–8.
17. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR et al. 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* 2005; 366: 895–906.
18. Manisty CH, Zambanini A, Parker KH et al. Differences in the magnitude of wave reflection account for differential effects of amlodipine- versus atenolol-based regimens on central blood pressure: an Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial substudy. *Hypertension* 2009; 54: 724–30.
19. Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А. и др. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации периндоприл и индапамид у пациентов с артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2017, 57 (2): 5–11. / Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Ledyeva A.A. et al. Optimizatsiya kontrolya arterial'nogo davleniya, organoproteksii i metabolicheskikh narushenij s pomoshh'yu fiksirovannoj kombinatsii perindopril i indapamida u patsientov s arterial'noj gipertenziej. *Kardiologiya*. 2017, 57 (2): 5–11. [in Russian]
20. Недогода С.В., Смирнова В.О., Хрипаева В.Ю. и др. Возможности индапамид в ангиопротекции у пациентов с метаболическим синдромом после терапии тиазидсодержащими комбинациями. Сердце: журн. для практикующих врачей. 2016, 15 (3): 192–6. / Nedogoda S.V., Smirnova V.O., Khripaeva V.Yu. et al. Vozmozhnosti indapamida v angioproteksii u patsientov s metabolicheskim sindromom posle terapii tiazidsozderzhashimi kombinatsiyami. *Serdtshe: zhurn. dlya praktikuyushchikh vrachej*. 2016, 15 (3): 192–6. [in Russian]
21. Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А. и др. Возможности фиксированной комбинации амлодипина, индапамид и периндоприла у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2017, 57 (6): 29–32. / Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Ledyeva A.A. et al. Vozmozhnosti fiksirovannoj kombinatsii amlodipina, indapamida i perindopрила u patsientov s nekontroliruemoj arterial'noj gipertenziej. *Kardiologiya*. 2017, 57 (6): 29–32. [in Russian]
22. Недогода С.В., Ледяева А.А., Чумачек Е.В. и др. Сравнительная эффективность Периндоприла А и лозартана у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. *Рос. кардиол. Журн.* 2017; 1: 63–9. / Nedogoda S.V., Ledyeva A.A., Chumachek E.V. et al. Sravnitel'naya effektivnost' Perindopрила A i lozartana u patsientov s arterial'noj gipertenziej i ozhireniem. *Ros. kardiol. Zhurn.* 2017; 1: 63–9. [in Russian]
23. Недогода С.В., Смирнова В.О., Хрипаева В.Ю. и др. Возможности периндоприла в ангиопротекции у пациентов с метаболическим синдромом после терапии тиазидсодержащей комбинацией. *Системные гипертензии*. 2016, 13 (1): 30–3. / Nedogoda S.V., Smirnova V.O., Khripaeva V.Yu. et al. The possibility of perindopril in angioprotective in patients with metabolic syndrome after combination therapy with a thiazide diuretic. *Systemic Hypertension*. 2016; 13 (1): 30–3. [in Russian]
24. Недогода С.В., Конради А.О., Звартау Н.Э. и др. Оптимизация контроля артериального давления и ангиопротекции с помощью фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и высокой скоростью распространения пульсовой волны. *Кардиология*. 2017, 57 (3): 31–8. / Nedogoda S.V., Konradi A.O., Zvartau N.E.H. et al. Optimizatsiya kontrolya arterial'nogo davleniya i angioproteksii s pomoshh'yu fiksirovannoj kombinatsii perindopрила i amlodipina u patsientov s arterial'noj gipertenziej i vysokoj skorost'yu rasprostraneniya pul'sovoj volny. *Kardiologiya*. 2017, 57 (3): 31–8. [in Russian]
25. Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А. и др. Возможности фиксированной комбинации амлодипина, индапамид и периндоприла у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. *Кардиология* 2017, 57 (6): 29–32. / Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Ledyeva A.A. et al. Vozmozhnosti fiksirovannoj kombinatsii amlodipina, indapamida i perindopрила u patsientov s nekontroliruemoj arterial'noj gipertenziej. *Kardiologiya* 2017, 57 (6): 29–32. [in Russian]

26. Недогода С.В., Палашкин Р.В., Ледеява А.А. и др. Предупреждение раннего сосудистого старения при ожирении на фоне терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Доктор. Ру. 2016; 11: 5–9. / Nedogoda S.V., Palashkin R.V., Ledyeva A.A. i dr. Preduprezhdenie ranego sosedistogo stareniya pri ozhirenii na fone terapii ingibitorami angiotenzinprevrashhayushhego fermenta. Doktor. Ru. 2016; 11: 5–9. [in Russian]
27. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107 (3): 363–9.
28. Yusuf S. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016; 374: 2021–31.
29. Ridker PM. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated c-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–207.
30. Roberts ER, Green D, Kadam UT. Chronic condition comorbidity and multidrug therapy in general practice populations: a cross-sectional linkage study. *BMJ Open* 2014; 4 (7): e005429.
31. Standards of Medical Care in Diabetes 2017: Summary of Revisions. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl. 1): S4–S5.
32. Doupis J, Papanas N, Cohen A et al. Pulse Wave Analysis by Applanation Tonometry for the Measurement of Arterial Stiffness. *Open Cardiovasc Med J* 2016; 31 (10): 188–95.
33. Van Bortel LM, De Backer T, Segers P. Standardization of arterial stiffness measurements make them ready for use in clinical practice. *Am J Hypertens* 2016. DOI: 10.1093/ajh/hpw084.
34. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J* 2010; 31 (19): 2351–8.
35. Whelton PK et al. Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Hypertension* 2017; 00: e000–e000.
36. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058.
37. Briasoulis A, Agarwal V, Valachis A, Messerli FH. Antihypertensive effects of statins: a meta-analysis of prospective controlled studies. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013; 15 (5): 310–20.
38. Kario K. Orthostatic hypertension – a new haemodynamic cardiovascular risk factor. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9: 726–38.
39. Ionescu DD. PREFER Investigators. Antihypertensive efficacy of perindopril 5–10 mg/day in primary health care: an open-label, prospective, observational study. *Clin Drug Invest* 2009; 29 (12): 767–76.
40. Fennessy PA, Campbell JH, Mendelsohn FA, Campbell GR. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and atherosclerosis: relevance of animal models to human disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996; 23 (8): S30–32.
41. Koz C, Baysan O, Yukusoglu M et al. The effects of perindopril on aortic elasticity and inflammatory markers in hypertensive patients. *Med Sci Monit* 2009; 15 (7): PI 41–5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и эндокринологии ФУВ ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: nedogodasv@rambler.ru

Чумачек Елена Валерьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и эндокринологии ФУВ ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Ледеява Алла Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и эндокринологии ФУВ ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Цома Вера Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и эндокринологии ФУВ ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Саласюк Алла Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и эндокринологии ФУВ ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Смирнова Виктория Олеговна – аспирант каф. терапии и эндокринологии ФУВ ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Хрипаева Виктория Юрьевна – аспирант каф. терапии и эндокринологии ФУВ ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Палашкин Роман Витальевич – аспирант каф. терапии и эндокринологии ФУВ ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Попова Екатерина Андреевна – аспирант каф. терапии и эндокринологии ФУВ ФГБОУ ВО ВолгГМУ