

Обзор

# Возможности блокатора рецепторов к ангиотензину азилсартана медоксомила и его комбинации с хлорталидоном в снижении сердечно-сосудистого риска у пациентов с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом

Ю.В. Жернакова<sup>✉</sup>, И.Е. Чазова, Н.В. Блинова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>✉</sup>juli001@mail.ru

## Аннотация

Для лечения артериальной гипертонии все чаще применяются блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА), особенно актуален этот класс препаратов у пациентов с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом. Однако не все БРА могут стать препаратами первого выбора у этой категории пациентов. К антигипертензивным препаратам для больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями предъявляются особые требования – высокая антигипертензивная эффективность, максимальная продолжительность действия, возможность улучшать чувствительность периферических тканей к инсулину и, соответственно, метаболический профиль. Кроме того, данная категория пациентов нуждается в комбинированной терапии уже на старте лечения. Комбинаций БРА, обладающих всеми этими свойствами, с тиазидоподобными диуретиками крайне мало. Настоящий обзор посвящен возможностям нового БРА азилсартана медоксомила (Эдарби®) и его комбинации с хлорталидоном (Эдарби® Кло) в снижении сердечно-сосудистого риска у пациентов с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, блокаторы рецепторов к ангиотензину, хлорталидон, антигипертензивная терапия, комбинированная терапия, сердечно-сосудистый риск.

**Для цитирования:** Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., Блинова Н.В. Возможности блокатора рецепторов к ангиотензину азилсартана медоксомила и его комбинации с хлорталидоном в снижении сердечно-сосудистого риска у пациентов с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом. Системные гипертензии. 2019; 16 (3): 36–42.

DOI: 10.26442/2075082X.2019.3.190467

## The possibilities of angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil and its combination with chlortalidone in cardiovascular risk decrease in patients with obesity, metabolic syndrome and diabetes mellitus

[Review]

Julia V. Zhernakova<sup>✉</sup>, Irina E. Chazova, Nataliia V. Blinova

National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

<sup>✉</sup>juli001@mail.ru

**For citation:** Zhernakova Ju.V., Chazova I.E., Blinova N.V. The possibilities of angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil and its combination with chlortalidone in cardiovascular risk decrease in patients with obesity, metabolic syndrome and diabetes mellitus.

Systemic Hypertension. 2019; 16 (3): 36–42.

DOI: 10.26442/2075082X.2019.3.190467

## Abstract

Angiotensin receptor blockers (ARBs) are with increasing frequency used in arterial hypertension treatment, this class of medications is especially important in treatment of patients with obesity, metabolic syndrome and diabetes mellitus. Although not all the ARBs are the therapy of first choice in these patients. The special requirements are imposed upon antihypertensive medications for patients with arterial hypertension and metabolic disorders such as high antihypertensive activity, maximum duration of action, possibility of increase of peripheral tissues sensitivity to insulin and, subsequently, metabolic profile. Besides, these patients require the use of combined therapy already at the treatment start. There are very few ARBs combinations with thiazide diuretics that exhibit these properties. The present review discusses possibilities of new ARB azilsartan medoxomil (Edarbi®) and its combination with chlortalidone (Edarbi® Clo) in decrease of cardiovascular risk in patients with obesity, metabolic syndrome and diabetes mellitus.

**Key words:** arterial hypertension, obesity, metabolic syndrome, diabetes mellitus, angiotensin receptor blockers, chlortalidone, antihypertensive treatment, combined therapy, cardiovascular risk.

В последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в понимании эпидемиологии, патофизиологии и риска, связанных с артериальной гипертонией (АГ). Установлена независимая и непрерывная связь клинического артериального давления (АД) и АД, измеренного при помощи суточного мониторирования АД (СМАД), с частотой ряда сердечно-сосудистых осложнений – геморрагического, ишемического инсульта, инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти, сердечной недостаточности и заболеваний периферических артерий, а также терминальной стадии почечной недостаточности. Существующие данные убедительно демонстрируют, что применение антигипертензивной терапии может значительно снизить сердечно-сосудистую заболевае-

мость и смертность [1–10]. Ряд проверенных, высокоэффективных и хорошо переносимых лекарственных средств могут обеспечить снижение АД до целевых значений. Несмотря на это, показатели контроля АГ остаются на низком уровне во всем мире, в том числе и в России.

По данным исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ РФ), контроль АГ в России составляет не более 25%. АГ, таким образом, остается основной предотвратимой причиной сердечно-сосудистых заболеваний и смертности в нашей стране [11–14].

По мнению экспертов, низкий уровень контроля АГ обусловлен несколькими факторами. Во-первых, старением насе-

ления. Распространенность АГ увеличивается с возрастом, присутствуя более чем у 60% людей в возрасте старше 60 лет [12]. Ведение малоподвижного образа жизни, увеличение массы тела, частое сочетание АГ с другими заболеваниями ухудшает ее контроль у лиц пожилого и старческого возраста. Во-вторых, пандемией ожирения. В течение последних трех десятилетий распространенность ожирения в мире почти удвоилась, а средний индекс массы тела (ИМТ) в десятилетие увеличился на 0,4 кг/м<sup>2</sup> для мужчин и на 0,5 кг/м<sup>2</sup> для женщин [15]. Вместе с тем данные исследований и метаанализов демонстрируют непосредственную связь избыточной массы тела и ожирения с высокой частотой сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и АГ [16–18].

Результаты широко известного Framingham Heart Study выявили, что 34% мужчин и 62% женщин с АГ в возрасте 35–75 лет имели избыточную массу тела (ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>) [19]. По данным регистра Campania Salute Network, включившего 8815 лиц с АГ в анамнезе, 49% пациентов были с избыточной массой тела, 27% – с ожирением. Сопутствующее ожирение было связано со значительным увеличением распространенности гипертрофии левого желудочка [20]. В японском исследовании Tanno-Sobetsu Study абдоминальное ожирение повышало риск развития АГ в 2,33 раза [21]. Исследование The Physician's Health (наблюдение в течение 14,5 года) показало, что при каждом увеличении ИМТ на 1 единицу риск возникновения АГ увеличивается на 8% [22]. Кроме того, лица с АГ и ожирением часто имеют другие метаболические нарушения, такие как дислипидемия, гипергликемия, гиперурикемия, что не только ухудшает прогноз у этой категории больных, но и создает сложности в достижении целевых уровней АД.

Известно, что механизмы формирования АГ у пациентов с ожирением, особенно с абдоминальным типом ожирения, имеют свои особенности по сравнению с «гипертониками» с нормальной массой тела. Установлено, что гиперинсулинемия, инсулинорезистентность и другие метаболические нарушения, связанные с ожирением, наблюдаются при определенном характере распределения жира в организме [23].

В исследовании Health, Aging, and Body Composition Study абдоминальное (висцеральное) ожирение было тесно связано с наличием АГ, при этом ассоциация была сильной даже у лиц с низкой общей долей жира в организме. В исследовании Framingham Heart Study Multidetector Computed Tomography Study были получены аналогичные данные. У мужчин систолическое АД (САД) увеличивалось на 3,3 мм рт. ст. на каждое стандартное отклонение увеличения объема висцеральной жировой ткани и на 2,3 мм рт. ст. для каждого стандартного отклонения увеличения объема подкожной жировой клетчатки [24].

Патогенетические особенности формирования АД у лиц с ожирением и метаболическими нарушениями способствуют развитию рефрактерности к проводимой антигипертензивной терапии. Основным звеном патогенеза АГ при ожирении и метаболическом синдроме (МС) служат повышенная резистентность тканей к инсулину и обусловленная этим состоянием гиперинсулинемия. Воздействуя на почки и гипоталамо-гипофизарную систему, гиперинсулинемия приводит к повышенной активности симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и повышению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), что вызывает повышение уровня АД. Вместе с повышением уровня АД патологическое общее периферическое сосудистое сопротивление ухудшает утилизацию глюкозы периферическими тканями, способствуя росту инсулинорезистентности и, соответственно, гиперинсулинемии, замыкая порочный круг. Быстрое увеличение числа лиц с ожирением и проблемы с достижением целевых уровней АД у этой категории пациентов требуют поиска новых высокоэффективных и вместе с тем как минимум метаболически нейтральных антигипертензивных препаратов (АГП).

Сравнение сердечно-сосудистых исходов при приеме различных АГП специально у пациентов с ожирением, МС и сахарным диабетом (СД) проводилось лишь в небольшом количестве исследований [25–27]. Тем не менее в нескольких крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) было установлено, что блокада РААС путем назначения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатора рецепторов к ангиотензину (БРА) имеет особое значение, особенно при лечении АГ у пациентов с СД, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск [28, 29]. Представители данных групп лекарственных средств снижают активность РААС как в плазме, так и в тканях, уменьшают активность симпатической нервной системы. Несомненное достоинство препаратов этих классов – отсутствие негативного влияния на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Кроме того, имеются работы, в том числе выполненные в отделе системных гипертензий Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, указывающие на то, что ИАПФ и БРА повышают чувствительность тканей к инсулину и улучшают углеводный обмен.

В одном из недавних метаанализов [30], включавшем данные 72 РКИ с участием 260 210 пациентов, проводилось сравнение возможности разных классов АГП влиять на основные сердечно-сосудистые исходы у больных АГ с наличием и отсутствием СД. Поскольку группы, основанные на изучении влияния отдельных классов АГП, были часто небольшими, и не все РКИ исследовали основные сердечно-сосудистые исходы, метаанализ включал комбинированные конечные точки (сочетание инсульта и ишемической болезни сердца – ИБС или сочетание инсульта, ИБС и сердечной недостаточности, в зависимости от доступности данных) и общую смертность.

Результаты сравнения отдельных классов АГП с другими классами продемонстрировали схожие с ранее описанными исходами как у пациентов с СД, так и без него, при условии одинакового снижения АД. Это выразилось в большей эффективности мочегонных средств в предотвращении риска сердечной недостаточности, меньшей эффективности β-адреноблокаторов в предотвращении инсульта, большей эффективности блокаторов кальциевых каналов (БКК) в предотвращении инсульта и меньшей – в предотвращении сердечной недостаточности [31]. Однако были найдены некоторые различия по влиянию отдельных классов АГП на конечные точки в зависимости от наличия СД. Блокаторы РААС более эффективно снижали риск ИБС и главных сердечно-сосудистых событий (сочетание инсульта, ИБС и сердечной недостаточности) у больных СД ( $p=0,016$  и  $0,087$  соответственно), а также смертности от всех причин ( $p=0,06$ ). БРА также показали тенденцию к большей эффективности в предотвращении сердечной недостаточности в присутствии СД ( $p=0,085$ ). Ограниченное число РКИ может быть отнесено к числу исследований, отвечающих требованиям прямого сравнения влияния отдельных классов АГП на почечные исходы, в частности предотвращение терминальных стадий хронической болезни почек в зависимости от наличия СД. Отвечающий всем требованиям метаанализ был посвящен сравнению эффективности блокаторов РААС с другими классами АГП и включал данные 22 316 пациентов с СД и 22 465 пациентов без диабета. Среди пациентов с СД, получающих блокатор РААС (ИАПФ или БРА), было зарегистрировано 205 случаев терминальной хронической болезни почек и 372 случая – среди пациентов с диабетом, не получающих блокатор РААС: относительный риск (ОР) 0,91, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,67–1,25. Среди пациентов без СД было 244 случая и 382 случая соответственно на терапии блокаторами РААС и без нее (ОР 1,20, 95% ДИ 0,91–1,60). Различия между коэффициентами ОР не достигли статистической значимости, однако тенденция очевидна ( $p=0,17$ ) [30].

Возможность блокаторов РААС предотвращать развитие новых случаев СД продемонстрирована в одном из крупных метаанализов, включающем данные 22 РКИ с участием 143 153 пациентов без СД. Лечение, начатое с применения

БРА, ИАПФ, БКК или плацебо, было связано с более низким риском развития СД по сравнению с лечением, начатым с мочегонных средств. При этом лечение БРА сопровождалось наименьшим риском развития СД по сравнению со всеми препаратами; отношения шансов были 0,57 для БРА ( $p=0,0001$ ), 0,67 для ИАПФ ( $p=0,0001$ ), 0,75 для БКК ( $p=0,002$ ), 0,77 для плацебо ( $p=0,009$ ) и 0,90 для  $\beta$ -адреноблокаторов ( $p=0,30$ ) [32]. Кроме того, длительное применение БРА и ИАПФ сопровождается уменьшением частоты осложнений СД, а также может привести к снижению частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у этих больных (VAL-HeFT, VALIANT, MICRO-HOPE, EUCLID, BRILLIANT).

Появление новых БРА с дополнительными возможностями в улучшении метаболического профиля упрочивает положение этого класса АПГ как лидера для применения у пациентов с ожирением, МС и СД. Одной из последних на рынке появилась молекула азилсартана медоксомила (Эдарби®). Эдарби® – пролекарство, которое быстро гидролизуется в организме до активного остатка азилсартана, мощного и высокоселективного антагониста рецепторов ангиотензина II, подавляющего эффекты вазопрессорного гормона ангиотензина II. Расчетная абсолютная биодоступность азилсартана медоксомила после перорального приема составляет приблизительно 60%, а период полувыведения – 11 ч [33]. Таблетки содержат 20, 40 или 80 мг азилсартана медоксомила.

Проведенные клинические исследования демонстрируют высокую антигипертензивную эффективность препарата и его превосходство в отношении других блокаторов РААС. В прямых сравнительных исследованиях было установлено, что азилсартана медоксомилом более эффективно снижает АД, чем другие представители класса БРА: олмесартан, валсартан, а также ИАПФ рамиприл [34, 35]. При этом его большая эффективность была подтверждена не только клиническим АД, но и данными СМАД.

Высокая антигипертензивная эффективность препарата обусловлена более прочным и длительным связыванием с  $AT_1$ -рецепторами по сравнению с другими представителями этого класса, подтвержденным в ходе экспериментальных исследований. Кроме того, антигипертензивный эффект препарата наступает раньше, чем у других представителей класса БРА, традиционно начинающих эффективно «работать» через 2–3 нед. В сравнительных исследованиях с валсартаном и олмесартаном было выявлено более интенсивное снижение АД азилсартана медоксомилом к 3-й неделе, быстрое достижение целевых значений АД дополнительно снижает сердечно-сосудистый риск [35].

В клинических исследованиях азилсартана медоксомилом продемонстрировал высокую эффективность и безопасность у пациентов с метаболическими нарушениями и СД. В двойном слепом [35] рандомизированном многоцентровом исследовании в параллельных группах сравнивали антигипертензивную эффективность и безопасность азилсартана медоксомила с валсартаном и олмесартаном у пациентов с АГ и различными нарушениями углеводного обмена – предиабетом и СД 2-го типа (СД 2). Предиабет определялся как гликированный гемоглобин ( $HbA_{1c}$ )  $\geq 5,7\%$  и менее  $6,5\%$ , критерием СД 2 служил уровень  $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ . Данные показали, что азилсартана медоксомилом был более эффективен в снижении АД у пациентов с предиабетом и СД 2, чем валсартан и олмесартан. Эти результаты были отмечены как для клинического, так и для среднесуточного САД. Так, преимущество азилсартана медоксомила (80 мг) над валсартаном (320 мг) по снижению клинического САД в группе пациентов с предиабетом в среднем составило 6 мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ), в группе пациентов с СД 2 – 7,7 мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ), преимущество над олмесартаном (40 мг) – 6,6 мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ) для предиабета и 3,7 мм рт. ст. – для СД 2 соответственно.

Помимо высокого антигипертензивного эффекта необходимо отметить целый ряд позитивных свойств азилсартана медоксомила по влиянию на метаболические показатели и

выраженность ожирения, выявленных в ходе экспериментальных исследований. Способность азилсартана медоксомила влиять на чувствительность тканей к инсулину изучалась на модели спонтанно-гипертензивных крыс при помощи гипперинсулинемического эугликемического клэмп-теста. Лечение препаратом (азилсартана медоксомилом) в дозировке 0,3 мг/кг и 1,0 мг/кг в течение 2 нед приводило к повышению скорости инфузии глюкозы, отражающей повышение чувствительности тканей к инсулину [36].

Влияние азилсартана медоксомила на толерантность к глюкозе изучалось на мышцах линии КК-Ау как модели развития СД. Животные получали лечение азилсартаном или кандесартаном в течение 2 нед. Лечение азилсартана медоксомилом повышало толерантность к глюкозе как по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ), так и по сравнению с кандесартаном ( $p < 0,05$ ) [37]. В экспериментальных работах также показано, что азилсартана медоксомилом действует как частичный агонист PPAR- $\gamma$ -рецепторов. PPAR- $\gamma$  – наиболее активно изучаемая группа. Исследования показали, что эта подгруппа рецепторов может быть использована для лечения таких заболеваний, как атеросклероз, СД, онкологические заболевания. Основная физиологическая роль PPAR- $\gamma$  заключается в контроле обмена жирных кислот. Также они играют существенную роль в регуляции липидного и углеводного обмена, чувствительности тканей к инсулину, процессов воспаления, функции эндотелия.

Влияние азилсартана медоксомила на уровень экспрессии PPAR-рецепторов и адипонектина также изучалось на мышцах линии КК-Ау, животные получали лечение азилсартаном в дозировках 0,66, 1,31 и 6,58 мг/кг в сутки или кандесартаном в течение 2 нед [37]. Уровень экспрессии PPAR-рецепторов и адипонектина оценивался по концентрации соответствующей РНК (измерялась с помощью полимеразной цепной реакции). Лечение азилсартана медоксомилом привело к статистически значимому повышению экспрессии как PPAR-рецепторов, так и адипонектина ( $p < 0,05$ ). В этом же исследовании проводилось изучение влияния азилсартана медоксомила на массу жировой ткани и размеры адипоцитов. Анализировались образцы эпидидимальной жировой ткани. Размеры адипоцитов определялись по данным микроскопии. Определялись размеры 30 адипоцитов в 3 образцах ткани, затем рассчитывались средние значения. Лечение азилсартаном сопровождалось статистически значимым снижением массы жировой ткани и размеров адипоцитов как по сравнению с контролем, так и по сравнению с кандесартаном ( $p < 0,05$ ).

Оценке антигипертензивной эффективности азилсартана медоксомила и его влиянию на уровень адипокинов и маркеров воспаления при переводе с терапии лозартаном, валсартаном или телмисартаном было посвящено исследование С.В. Недогоды и соавт. Открытое наблюдательное исследование длительностью 24 нед включало 60 пациентов, получавших ранее терапию лозартаном 100 мг/сут, или валсартаном 160–320 мг/сут, или телмисартаном 80 мг/сут. В ходе исследования всем пациентам проводились СМАД, аппланационная тонометрия (определение индекса аугментации и центрального АД), измерение скорости распространения пульсовой волны (СПВ), лабораторные тесты (липидный спектр, мочевая кислота, глюкоза натощак, НОМА-индекс, гомоцистеин, лептин, адипонектин, высокочувствительный С-реактивный белок, фактор некроза опухолей  $\alpha$ , интерлейкин-6). Результаты исследования продемонстрировали дополнительное снижение САД после перевода пациентов с терапией лозартаном на 29,05%, валсартаном – на 22,5% и телмисартаном – на 8,9% ( $p < 0,05$ ). Отмечалось уменьшение центрального САД на 25,95, 8,78, 11,94%; центрального пульсового давления – на 40, 18,38 и 19,6%; индекса аугментации – на 28,87, 20,69 и 14,29%; СПВ – на 21,57, 24,56 и 24,92% при переводе с лозартана, валсартана и телмисартана соответственно ( $p < 0,05$ ). Наблюдалось снижение уровня лептина на 13,96, 9,39, 16,19%; высокочувствитель-

ного С-реактивного белка – на 20,93, 22,22, 11,25%; интерлейкина-6 – на 6,15, 28,92, 14,81%; повышение адипонектина – на 8,1, 6,9, 4,7% в группах исходной терапии лозартаном, валсартаном и телмисартаном соответственно ( $p < 0,05$ ). Таким образом, азилсартана медоксомила приводил к дополнительному снижению АД, улучшению эластичности сосудов и метаболического профиля даже после перевода с терапии другими сартанами [38].

В исследовании И.Е. Чазовой и соавт. оценивалась не только антигипертензивная эффективность азилсартана медоксомила, но и его возможность влиять на состояние органов-мишеней [39]. Были включены 32 пациента (средний возраст  $47,32 \pm 8,4$  года), 19 мужчин и 13 женщин с АГ 1–2-й степени и МС. Всем пациентам оценивалось клиническое АД, определялся уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов, креатинина, уровень глюкозы в ходе теста толерантности к углеводам, проводилось СМАД, оценивалось центральное систолическое давление в аорте, СПВ на каротидно-фemorальном сегменте, определялись толщина комплекса интима–медиа, индекс массы миокарда и диастолическая функция левого желудочка исходно и через 6 мес терапии. На фоне терапии Эдарби® 82% пациентов с АГ 1–2-й степени и МС достигли целевого уровня АД, что сопровождалось значительным улучшением диастолической функции левого желудочка у 56% пациентов уже в первые 6 мес лечения, снижением жесткости магистральных артерий и улучшением метаболического контроля.

Последние европейские [40] и национальные [41] рекомендации по диагностике и лечению АГ еще больше упрочили позицию комбинированной антигипертензивной терапии у большинства больных. Особенно жестко эта стратегия должна соблюдаться у пациентов высокого и очень высокого риска, к которым относятся больные АГ с метаболическими нарушениями и СД. Выбор комбинированной терапии на старте лечения обусловлен: сокращением времени достижения целевых уровней АД за счет усиления антигипертензивного эффекта, усилением органопротективного действия антигипертензивной терапии за счет влияния препаратов на разные патофизиологические механизмы развития АГ и, наконец, уменьшением частоты возникновения побочных эффектов, как за счет использования меньших доз комбинируемых средств, так и за счет взаимной нейтрализации этих эффектов.

Преимущества комбинированной антигипертензивной терапии, назначенной на старте лечения, в снижении риска сердечно-сосудистых событий продемонстрировано в крупном когортном ретроспективном исследовании. Были проанализированы 1808 электронных историй болезни взрослых пациентов, которым комбинированная терапия была инициирована в начале лечения, и 3309 историй болезни больных, начавших лечение с монотерапии, но затем перешедших на комбинацию. В целом группы были сравнимы с точки зрения возраста, пола, исходного уровня АД, сопутствующей лекарственной терапии, сопутствующих заболеваний и других факторов риска. Во всей когорте у 67% пациентов была 1-я степень АГ и у 33% – 2-я. Медиана перехода на комбинированную терапию составила 13,5 мес. В целом начальная комбинированная терапия была связана со значительным снижением риска сердечно-сосудистых событий или общей смертности (ОР 0,66; ДИ 0,52–0,84,  $p=0,0008$ ). Однако главным компонентом снижения риска было достижение целевых уровней АД. После 6 мес терапии 40,3% и 32,6% пациентов с начальной моно- и комбинированной терапией соответственно достигли целевых уровней АД, что сопровождалось статистически значимым снижением риска сердечно-сосудистых событий или общей смертности (ОР 0,77; ДИ 0,61–0,96,  $p=0,0223$ ). В группе пациентов, начавших с комбинированного лечения, у большинства достигших целевого уровня АД не отмечалось сердечно-сосудистых осложнений в период наблюдения. Пациенты, которые позднее достигали целевого уровня АД, имели высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. При более тщательном анали-

зе выяснилось, что риск сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности снижался на 34% в группе больных АГ, терапия которых была начата с комбинации [42].

В новых рекомендациях предложен упрощенный алгоритм назначения комбинированной терапии, где в качестве второго компонента в дополнение к блокаторам РААС предлагается использование диуретиков и/или БКК [41]. Комбинация блокаторов РААС и диуретика – наиболее часто назначаемая комбинация еще и ввиду того, что эти два класса препаратов чаще других представлены в фиксированном виде. Однако фиксированных комбинаций блокатора РААС с тиазидоподобным диуретиком не так много, особенно комбинаций БРА. Вместе с тем именно это сочетание является предпочтительным у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями. Выбор хлорталидона в качестве «партнера» для азилсартана медоксомила не совсем традиционен для нашей страны. Однако многие зарубежные рекомендации позиционируют этот диуретик как диуретик выбора вследствие длительного периода полувыведения и доказанной эффективности в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний [43].

Исследование ALLHAT стало знаковым для диуретиков и хлорталидона в частности, несмотря на то что при анализе первичной конечной точки (фатальная ИБС + нефатальный инфаркт миокарда) различий между группами лечения хлорталидоном, амлодипином и лизиноприлом выявлено не было [44]. Изучение ряда сердечно-сосудистых исходов: общая смертность, фатальный + нефатальный инсульт, смерть от ИБС + нефатальный инфаркт миокарда + реваскуляризация миокарда + госпитализация по поводу ИБС, все случаи ИБС + все инсульты + хроническая сердечная недостаточность (вторичные конечные точки) показало значимые отличия между препаратами. В группе пациентов, получавших хлорталидон, риск развития хронической сердечной недостаточности был существенно ниже, чем в группе пациентов, получавших амлодипин (снижение ОР составило 38%). В группе пациентов, получавших хлорталидон, по сравнению с группой лизиноприла был существенно ниже риск инсульта (снижение ОР на 15%), всех случаев ИБС (снижение ОР на 10%), хронической сердечной недостаточности (снижение ОР на 19%). При этом терапия хлорталидоном сопровождалась большим снижением САД – на 1 мм рт. ст. по сравнению с амлодипином и на 2 мм рт. ст. по сравнению с лизиноприлом. Исследование ALLHAT показало, что применение тиазидоподобного диуретика эквивалентно по эффективности ИАПФ и БКК в профилактике осложнений ИБС и общей смертности.

Крупные РКИ, проведенные с хлорталидоном, продемонстрировали преимущества препарата перед другими диуретиками, в частности гидрохлоротиазидом (ГХТ), в отношении контроля суточного АД и влияния на сердечно-сосудистые исходы.

В исследовании MRFIT в группе хлорталидона по сравнению с группой ГХТ лучше контролировалось АД, был ниже уровень общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, а также статистически значимо ниже (на 21%) риск сердечно-сосудистых событий [45]. Суточная доза хлорталидона 12,5 мг приводила к снижению АД на 10,6 мм рт. ст., а ГХТ – на 6,4 мм рт. ст. Вместе с тем доза ГХТ 50 мг с точки зрения гипотензивного эффекта практически эквивалентна дозам хлорталидона 25–37,5 мг. Среди исследованных параметров в группе ГХТ был ниже уровень калия крови и выше уровень мочевой кислоты. Таким образом, учитывая, что риск гипокалиемии при назначении как ГХТ, так и хлорталидона является дозозависимым, суточная доза хлорталидона 12,5–25 мг обеспечивает лучшую антигипертензивную эффективность при минимальном риске развития побочных эффектов.

В исследованиях SHEP и ALLHAT было выявлено достоверное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с систолической АГ на фоне терапии хлорталидоном. Хлорталидон и ГХТ принадлежат к группе сульфонамидных диуретиков, влияющих на активность карбоангидразы [46].

Различия в структуре молекулы вносят вклад в различную эффективность этих препаратов в ингибировании изоферментов. Хлорталидон оказался более мощным в подавлении большинства изоферментов карбоангидразы. Так, в отношении одного из изоферментов карбоангидразы (VII) он обладает значительно большей мощностью ингибирования – более чем в 1 тыс. выше, чем у ГХТ. Эти различия в профиле активности в отношении разных изоферментов карбоангидразы могут приводить к разному влиянию двух препаратов на механизмы регуляции АД и, следовательно, более мощному эффекту хлорталидона. Длительный период полувыведения хлорталидона обусловлен тем, что он быстро концентрируется в эритроцитах (концентрация в 7–10 раз выше, чем в плазме), а затем медленно высвобождается из эритроцитарного пула [47]. Время до начала действия при сравнении ГХТ и хлорталидона составляет 2 и 2–3 ч соответственно, время до максимального действия – 4–6 и 2–6 ч, период полувыведения после разового приема – 6–9 и 40 ч, период полувыведения после длительного приема препарата – 8–15 и 45–60 ч, период дозирования при приеме разовой дозы – 12 и 24–48 ч, период дозирования при длительном приеме – 16–24 и 48–72 ч [47].

Непосредственное сравнение фиксированной комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон со свободной комбинацией азилсартана медоксомила с ГХТ проводилось в двойном слепом рандомизированном исследовании с титрацией дозы препаратов до достижения целевого уровня АД у 609 пациентов с АГ 2-й степени (средний возраст – 56,4 года, 48,6% мужчин, у 10,8% в анамнезе СД, у 7,9% – хроническая болезнь почек, исходно среднее клиническое АД – 164,6/95,4 мм рт. ст.) [48]. После 2 нед лечения азилсартана медоксомилом в дозе 40 мг всем пациентам добавляли диуретик в дозе 12,5 мг, пациенты дополнительно к азилсартану получали либо хлорталидон, либо ГХТ. Тем, кто не достигал целевого АД на 4-й неделе лечения, увеличивали дозу диуретика до 25 мг, титрование дозы диуретика потребовалось у 30,8% пациентов в группе азилсартана медоксомил/хлорталидон и у 45,9% в группе, принимавшей азилсартана медоксомил в свободной комбинации с ГХТ ( $p < 0,001$ ). Через 6 нед терапии в группе азилсартана медоксомил/хлорталидон отмечено достоверно более выраженное снижение клинического САД ( $-35,1$  мм рт. ст.) по сравнению с группой азилсартана медоксомил + ГХТ ( $-29,5$  мм рт. ст.);  $p < 0,001$ . Разница средних значений по клиническому АД составила  $-5,6/-3,7$  мм рт. ст. для САД и диастолического АД (ДАД);  $p < 0,01$ . В конце 10-й недели различия по клиническому АД также были в пользу группы азилсартана медоксомил/хлорталидон, разница средних значений по САД и ДАД составила  $-5,0/-2,7$  мм рт. ст. соответственно ( $p < 0,001$ ). Целевое АД было достигнуто у 64,1% в группе азилсартана медоксомил/хлорталидон против 45,9% пациентов в группе комбинации с ГХТ ( $p < 0,001$ ). Прекращение приема препаратов вследствие нежелательных явлений зарегистрировано в 9,3% и 7,3% случаев соответственно ( $p = 0,38$ ). Таким образом, результаты исследования подтверждают более высокую антигипертензивную эффективность хлорталидона в сочетании с меньшим количеством побочных эффектов.

В другом многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивалась эффективность двух фиксированных комбинаций – азилсартана медоксомил/хлорталидон и олесартан/ГХТ [49]. В 8-недельном исследовании приняли участие 1085 пациентов с АГ 2-й степени, в зависимости от уровня АД допускалось титрование доз до максимальных. После «отмывочного» периода и периода приема плацебо в течение 2 нед пациенты были рандомизированы в две группы с приемом азилсартана медоксомил/хлорталидон 20/12,5 мг с титрацией дозы до 40/25 мг, азилсартана медоксомил/хлорталидон 40/12,5 мг с титрацией дозы до 80/25 мг или олесартан/ГХТ 20/12,5 мг с титрацией дозы до 40/25 мг. После 4 нед терапии титрация дозы потребовалась у 51,7% пациентов в группе олесартан/ГХТ, у 38,4% пациентов – в группе азилсартана медоксомил/хлорталидон с дозировкой 20/12,5 мг и у

34,7% – в группе азилсартана медоксомил/хлорталидон с дозировкой 40/12,5 мг. При достижении целевых уровней АД через 4 нед пациенты продолжали получать стартовую терапию на протяжении всего исследования. Через 8 нед терапии после титрования до более высоких доз доля пациентов, не достигших целевого АД, была сопоставима в обеих группах азилсартана медоксомил/хлорталидон. Через 12 нед терапии среднее снижение клинического АД на фоне лечения комбинацией азилсартана медоксомил/хлорталидон в дозе 40/25 мг составило 43 и 19 мм рт. ст. для САД и ДАД соответственно. Целевого уровня САД ( $< 140$  мм рт. ст.) достигли 85% пациентов. При этом в обеих группах азилсартана медоксомил/хлорталидон по сравнению с группой олесартан/ГХТ регистрировалось статистически значимо более выраженное снижение среднего САД, полученного по данным СМАД ( $p < 0,001$ ). Снижение клинического САД (первичная конечная точка) составило  $42,5 \pm 0,8$ ,  $44,0 \pm 0,8$  и  $37,1 \pm 0,8$  мм рт. ст. в группах азилсартана медоксомил/хлорталидон (40/25 мг), азилсартана медоксомил/хлорталидон (80/25 мг) и олесартан/ГХТ (40/25) мг соответственно. Снижение среднего САД, по данным амбулаторного измерения, составило  $33,9 \pm 0,8$ ,  $36,3 \pm 0,8$  и  $27,5 \pm 0,8$  мм рт. ст. соответственно. Сопоставимое число нежелательных явлений, повлекших прекращение терапии, наблюдалось в группах больных, принимавших азилсартана медоксомил/хлорталидон 40/25 мг (7,9%) и олесартан/ГХТ 40/25 мг (7,1%). Чуть больше нежелательных явлений было зарегистрировано в группе азилсартана медоксомил/хлорталидон 80/25 мг – 14,5%, в основном это были головокружение, повышение креатинина и гипотония. Таким образом, данное исследование продемонстрировало более высокую антигипертензивную эффективность комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон в низкой и высокой дозах по сравнению с комбинацией олесартан+ГХТ с сопоставимым уровнем нежелательных явлений.

## Заключение

Таким образом, исследования демонстрируют очевидные преимущества одного из последних зарегистрированных БРА азилсартана медоксомила перед другими представителями блокаторов РААС для применения у пациентов с метаболическими нарушениями и СД. Обладая более высокой аффинностью к ангиотензиновым рецепторам АТ<sub>1</sub>-типа, препарат оказывает более мощное и продолжительное антигипертензивное действие. Более раннее наступление полного антигипертензивного эффекта улучшает прогноз у пациентов с метаболическими нарушениями и СД, которые относятся к категории больных высокого и очень высокого риска. Вместе с тем отличные органопротективные свойства и переносимость, сравнимая с плацебо, делают азилсартана медоксомил препаратом выбора у пациентов с АГ, имеющих низкую приверженность к антигипертензивной терапии.

Кроме того, возможности препарата влиять на чувствительность тканей к инсулину, метаболические показатели, объем жировой ткани являются значимым его преимуществом среди этой категории больных. Комбинация молекулы азилсартана медоксомила с хлорталидоном предоставляет самые широкие возможности использования препарата у пациентов с высокой степенью АГ (2-й степени и более) или рефрактерностью к проводимой антигипертензивной терапии. Поскольку комбинация азилсартана медоксомила с хлорталидоном эффективнее других комбинаций блокаторов РААС и тиазидного/тиазидоподобного диуретика, при этом важным и значимым преимуществом является снижение сердечно-сосудистой и общей смертности за счет диуретика хлорталидона, который относительно других диуретиков имеет значимую доказательную базу.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Emdin CA, Rahimi K, Neal B et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 603–15.
2. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957–67.
3. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA* 2017; 317: 165–82.
4. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
5. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017; 389: 37–55.
6. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S et al. INTERSTROKE Investigators. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 2016; 388: 761–75.
7. Rapsomaniki E, Timmis A, George J et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 2014; 383: 1899–911.
8. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32: 2285–95.
9. Tsai WC, Wu HY, Peng YS et al. Association of intensive blood pressure control and kidney disease progression in nondiabetic patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 792–9.
10. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al.; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–52.
11. Banegas JR, Lopez-Garcia E, Dallongeville J et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURICA study. *Eur Heart J* 2011; 32: 2143–52.
12. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S et al.; PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013; 310: 959–68.
13. Falaschetti E, Mindell J, Knott C, Poulter N. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to 2011. *Lancet* 2014; 383: 1912–9.
14. Tocci G, Rosei EA, Ambrosioni E et al. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005–2011 surveys on hypertension. *J Hypertens* 2012; 30: 1065–74.
15. Finucane MM et al. National, regional, and global trends in body mass index since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet Lond Engl* 2011; 377 (9765): 557–67.
16. Caleyachetty R et al. Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70 (12): 1429–37.
17. Guh DP, Zhang W, Bansback N et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009; 9 (88).
18. Anari R, Amani R, Latifi SM et al. Association of obesity with hypertension and dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus subjects. *Diabetes Metab Syndr Clin Res. Rev* 2017; 11 (1): 37–41.
19. Wilson PWF, D'Agostino RB, Sullivan L et al. Overweight and Obesity as Determinants of Cardiovascular Risk: The Framingham Experience. *Arch Intern Med* 2002; 162 (16): 1867–72.
20. Mancusi C et al. Differential effect of obesity on prevalence of cardiac and carotid target organ damage in hypertension (the Campania Salute Network). *Int J Cardiol* 2017; 244: 260–4.
21. Ohnishi H et al. Incidence of Hypertension in Individuals with Abdominal Obesity in a Rural Japanese Population: The Tanno and Sobetsu Study. *Hypertens Res* 2008; 31 (7): 1385–90.
22. Jahangir E, Schuttler ADe, Lavie CJ. The relationship between obesity and coronary artery disease. *Transl Res* 2014; 164 (4): 336–44.
23. Despres JP, Moorjani S, Lupien PJ et al. Regional distribution of body fat, plasma insulin, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 497–511.
24. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 116: 39–48.
25. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 703–13.
26. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597–603.
27. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645–52.
28. Niskanen L, Hedner T, Hansson L et al. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001; 24: 2091–6.
29. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens* 2000; 18: 1671–5.
30. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertension* 2017; 35: 922–44.
31. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs. Overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015; 33: 1321–41.
32. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369 (9557): 201–7.
33. Edarbi® (azilsartan medoxomil) prescribing information. Takeda Pharmaceuticals America, Inc., 2012. Data on file. Takeda Pharmaceutical Company Limited.
34. Bönner G et al. Comparison of antihypertensive efficacy of the new angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil with ramipril. *J Hypertens* 2010; 28: e283.
35. White WB et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. *Hypertension* 2011; 57: 413–20.
36. Kusumoto K et al. Antihypertensive, insulin-sensitising and renoprotective effects of a novel, potent and long-acting angiotensin II type 1 receptor blocker, azilsartan medoxomil, in rat and dog models. *Eur J Pharmacology* 2011; 669: 84–93.
37. Iwai M. TAK-536, a new receptor blocker, improved glucose intolerans and adipocyt differentiation. *AJH* 2007; 20: 579–86.
38. Недогода С.В., Чумачек Е.В., Цома В.В. и др. Возможности азилсартана в коррекции инсулинорезистентности и уровня адипокинов при артериальной гипертензии в сравнении с другими сартанами. *Рос. кардиол. журн.* 2019; 24 (1): 1–9. [Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Tsoma V.V. et al. Vozmozhnosti azilsartana v korrektsii insulinorezistentnosti i urovnya adipokinov pri arterial'noi gipertenzii v sravnenii s drugimi sartanami. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2019; 24 (1): 1–9. (in Russian).]
39. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Блинова Н.В., Рогоза А.Н. Новый блокатор рецепторов к ангиотензину II Эдарби®, как часть патогенетического лечения артериальной гипертензии у больных с метаболическими нарушениями. *Системные гипертензии.* 2017; 14 (3): 28–35. DOI: 10.26442/2075-082X\_14.3.28-35 [Chazova I.E., Zernakova Yu.V., Blinova N.V., Rogozha A.N. Novyyi blokator retseptorov k angiotenzinu II Edarbi®, kak chast' patogeneticheskogo lecheniia arterial'noi gipertenzii u bol'nykh s metabolicheskimi narusheniami. *Systemic Hypertension.* 2017; 14 (3): 28–35. DOI: 10.26442/2075-082X\_14.3.28-35 (in Russian).]
40. Williams B, Mancia G, Spiering W et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39 (33): 3021–104.
41. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии.* 2019; 16 (1): 6–31. [Chazova I.E., Zernakova Yu.V. ot imeni ekspertov. Klinicheskie rekomendatsii. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. *Systemic Hypertension.* 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 (in Russian).]
42. Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension* 2013; 61: 309–18.
43. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678
44. ALLHAT Officers and Coordinators; 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.
45. Mortality after 10 1/2 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation* 1990; 82 (5): 1616–28.
46. Kurtz TW. Chlorthalidone: don't call it "thiazide-like" anymore. *Hypertension* 2010; 56: 335–7.
47. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. *Hypertension* 2004; 43: 4–9.
48. George L, Bakris MD, Domenic Sica et al. Antihypertensive Efficacy of Hydrochlorothiazide vs Chlorthalidone Combined with Azilsartan Medoxomil. *Am J Med* 2012; 125 (12): 1229.e1–1229.e10
49. Cushman WC, Bakris GL et al. Azilsartan Medoxomil Plus Chlorthalidone Reduces Blood Pressure More Effectively Than Olmesartan Plus Hydrochlorothiazide in Stage 2 Systolic Hypertension. *Hypertension* 2012; 60: 310–8.

Информация об авторах / Information about the authors

**Жернакова Юлия Валерьевна** – д-р мед. наук, ученый секретарь Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: juli001@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7895-9068>

**Чазова Ирина Евгеньевна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9822-4357>

**Блинова Наталия Владимировна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. гипертензии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: nat-cardio1@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5215-4894>

**Juliya V. Zernakova** – D. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: juli001@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7895-9068>

**Irina E. Chazova** – Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9822-4357>

**Natalia V. Blinova** – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: nat-cardio1@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5215-4894>

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 09.09.2019