

ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНАЦИИ АЗИЛСАРТАНА МЕДОКСОМИЛА И ХЛОРТАЛИДОНА: МОЖНО ЛИ БОРЬБЫ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ ОДНОВРЕМЕННО?

Васюк Ю. А., Шупенина Е. Ю., Нестерова Е. А., Голубкова Э. И., Несветов В. В.

Артериальная гипертония (АГ) и ожирение являются основными факторами риска развития хронических неинфекционных заболеваний. Жировая ткань является не только хранилищем энергетических запасов, но и активным эндокринным органом, синтезирующим биологически активные соединения, которые способствуют развитию АГ. Пациенты с АГ и ожирением относятся к группе высокого сердечно-сосудистого риска и нуждаются в эффективной комбинированной антигипертензивной терапии. Одним из таких препаратов является фиксированная комбинация азилсартана медоксомила и хлорталидона, чья эффективность и безопасность подтверждена многочисленными исследованиями. В нашем клиническом примере показано положительное действие Эдарби Кло на офисное и суточное артериальное давление (АД), основные параметры жесткости аорты и структурно-функциональное состояние миокарда в покое и при физической нагрузке у пациента с АГ и ожирением.

Российский кардиологический журнал 2017, 8 (148): 102–106

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-102-106>

Ключевые слова: артериальная гипертония, ожирение, жесткость аорты, диастолическая дисфункция, толерантность к физической нагрузке.

ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Москва, Россия.

Васюк Ю. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики, Шупенина Е. Ю.* — к.м.н., доцент кафедры клинической функциональной диагностики, Нестерова Е. А. — к.м.н., доцент кафедры клинической функциональной диагностики, Голубкова Э. И. — аспирант кафедры клинической функциональной диагностики, Несветов В. В. — к.м.н., ассистент кафедры клинической функциональной диагностики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

eshupenina@mail.ru

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ОБ — объем бедер, ОТ — объем талии, САД — систолическое артериальное давление, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ЭхоКГ — эхокардиография/эхокардиографический.

Рукопись получена 01.08.2017

Рецензия получена 03.08.2017

Принята к публикации 10.08.2017

COMBINATION OF AZILSARTAN MEDOXOMIL AND CHLORTHALIDONE: IS IT POSSIBLE TO FIGHT SYSTEMIC HYPERTENSION AND OBESITY TOGETHER?

Vasyuk Yu. A., Shupenina E. Yu., Nesterova E. A., Golubkova E. I., Nesvetov V. V.

Arterial hypertension (AH) and obesity are the main risk factors of chronic non-communicable diseases. Adipous tissue is not only a depot for energetic compounds, but is an active endocrine organ synthesizing biologically active substances that facilitate development of AH. Patients with AH and obesity are in the high cardiovascular risk group and demand effective combination antihypertension therapy. One of such drugs is the fixed combination of azilsartan medoxomil and chlorthalidone, which safety and efficacy are confirmed by various trials. Our clinical case demonstrates positive action of Edarbi Clo on office and 24-hour blood pressure (BP), main parameters of aorta stiffness and structural and functional condition of myocardium at rest, as in exertion in patient with AH and obesity.

Russ J Cardiol 2017, 8 (148): 102–106

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-102-106>

Key words: arterial hypertension, obesity, aortic stiffness, diastolic dysfunction, exercise tolerance.

A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD), Moscow, Russia.

Основной вклад в смертность вносят хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ), преобладающую долю среди которых составляют болезни системы кровообращения. В России ХНИЗ являются причиной 75% всех смертей взрослого населения, из них 57% приходится на сердечно-сосудистые заболевания. В настоящее время признано, что широкое распространение ХНИЗ обусловлено особенностями образа жизни и связанными с ним факторами риска, главными из которых считаются артериальная гипертония (АГ) и ожирение [1].

АГ является одним из самых распространенных хронических заболеваний; в странах Евросоюза она выявляется у 35–40%, а в РФ — у 44% взрослого населения с резким возрастанием по мере старения [2].

Взаимосвязь между уровнем артериального давления (АД) и риском сердечно-сосудистых заболеваний непрерывна и не зависит от других факторов риска. По данным проспективных исследований АГ увеличивает риск смерти от ишемической болезни сердца в 3 раза, а от инсульта — в 6 раз. К тому же, ситуация осложняется недостаточным контролем АГ среди населения. Если в США АД адекватно контролируется у 53% населения, то в России уровень АД контролируют около 14,4% женщин и 30,9% мужчин [3].

Ожирение — метаболическое нарушение, приобретающее характер эпидемии. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила ожирение одним из наиболее распространенных среди взрослого населения хронических заболеваний, которое

перестает быть просто проблемой, связанной с неправильным питанием. В 2014г у 1,9 млрд человек старше 18 лет по всему миру была выявлена избыточная масса тела, из них у 600 млн — ожирение. По данным ВОЗ в Европе в 2015г ожирение было выявлено у 21,5% мужчин и 24,5% женщин. Предполагается, что количество людей с ожирением к 2030г составит 1,1 млрд [4].

По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ в России отмечается увеличение распространенности ожирения, диагностированного как по индексу массы тела (ИМТ), так и по окружности талии (ОТ). Установлено, что в возрасте 35-44 лет ожирением страдает 26,6% мужчин и 24,5% женщин в возрасте 45-54 года — 31,7% мужчин и 40,9% женщин, в возрасте 55-64 года — 35,7% мужчин и 52,1% женщин [5].

В настоящее время известно, что жировая ткань не является пассивным хранилищем энергетического материала, а представляет собой активный эндокринный и паракринный орган, который вырабатывает большое количество биологически активных соединений, влияющих на сердечно-сосудистую систему [6]. Увеличение жировой ткани приводит к активации липолиза, высвобождению свободных жирных кислот, которые уменьшают утилизацию глюкозы в печени и повышают секрецию инсулина, что приводит к компенсаторной гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия активизирует симпатическую нервную систему, способствуя развитию сосудистой спазма, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, гипертрофии сосудистой стенки, задержке натрия, снижению почечного кровотока и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Также при ожирении увеличивается продукция адипоцитами ангиотензиногена, происходит активация синтеза ангиотензина II — мощного вазоконстриктора, способствующего развитию АГ [7].

Ожирение приводит не только к увеличению жировых отложений в классических местах локализации, но и к значительному накоплению запасов липидов внутри и вокруг других органов и тканей, что расценивается как эктопический жир. Одним из таких мест накопления является эпикардиальная жировая ткань. В нормальных условиях эпикардиальный жир действует как буферная система, абсорбируя жирные кислоты и защищая сердце от их высокой концентрации. При избыточном накоплении эпикардиальный жир может оказывать местное воздействие на коронарное кровоснабжение, секретируя адипокины и провоспалительные цитокины в коронарный кровоток, способствуя развитию гипертрофии миокарда и диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [8].

Пациенты с АГ и ожирением относятся к группе высокого сердечно-сосудистого риска и нуждаются

в комбинированной антигипертензивной терапии. Проведенные исследования показали, что назначение комбинированной терапии эффективнее, чем усиление монотерапии [9]. В свою очередь, приверженность пациентов к фиксированным комбинациям препаратов существенно выше, чем к свободным, что объясняет их эффективность [10]. Одним из примеров фиксированной комбинации антагониста рецепторов ангиотензина и тиазидоподобного диуретика является препарат Эдарби Кло. В состав препарата входит азилсартана медоксомил и хлорталидон. Оба компонента доказали свою эффективность в многочисленных исследованиях. Так, в исследовании Sica D, et al. [11] было показано, что азилсартан в дозе 40 и 80 мг/сут. сильнее снижает суточное систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), чем валсартан в максимальной дозе 320 мг. В работе Rakugi H, et al. азилсартана медоксомил более эффективно снижал офисное и суточное АД, по сравнению с кандесартаном [12], в исследовании Vönnér G, et al. [13] целевой уровень АД был достигнут у большего количества пациентов, принимавших азилсартан, чем на фоне длительного приема рамиприла. В некоторых доклинических исследованиях продемонстрированы дополнительные свойства азилсартана [14]. В работе Iwai M, et al. [15] было показано, что азилсартан более существенно, чем кандесартан, усиливает потребление глюкозы, увеличивает секрецию адипонектина жировой тканью и уменьшает размер и количество адипоцитов у подопытных мышей. Авторы исследования предполагают, что данный препарат может оказаться более эффективным, чем другие представители этого класса у больных с ожирением или метаболическим синдромом. Похожие результаты были получены в работах Zhao M и Hye Khan, et al. [16, 17], в эксперименте с лабораторными крысами, страдавшими ожирением, азилсартан повышал чувствительность тканей к инсулину, улучшал сократительную функцию ЛЖ, обладал кардио- и нефропротективным действием. В исследовании Tarikuz Zaman AK, et al. азилсартан оказывал кардиопротективное действие у лабораторных мышей с моделированным ожирением, инсулинорезистентностью и повышенной нагрузкой на ЛЖ [18].

Хлорталидон — тиазидоподобный диуретик, действующий на дистальные каналцы нефрона и обладающий длительным периодом полувыведения (около 45 часов), что обуславливало его высокую эффективность. Как и другие тиазидоподобные диуретики, хлорталидон в меньшей степени, чем гидрохлортиазид, влияет на углеводный и липидный обмен, являясь метаболически нейтральным препаратом [19]. Эффективность хлорталидона была подтверждена у 7270 пациентов с метаболическим синдромом, участвовавших в исследовании ALLHAT

(Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) [20]. Хлорталидон эффективно снижал офисное АД, не уступая группам сравнения (амлодипин, лизиноприл, доксазозин), не оказывая существенного влияния на углеводный и липидный обмен включенных пациентов. В доклиническом исследовании Jin Ch, et al. хлорталидон оказывал гипотензивное и нефропротективное действие у крыс с АГ и метаболическим синдромом [21]. В ретроспективном исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) с участием 12866 пациентов с АГ и сроком наблюдения более 10 лет было показано, что длительное применение хлорталидона, по сравнению с гидрохлортиазидом, сопровождается более низким риском сердечно-сосудистых событий [22]. В рандомизированном исследовании Ernst ME, et al. [23] с участием пациентов с АГ 1-2 степени хлорталидон в суточной дозе 12,5-25 мг более эффективно снижал среднее суточное САД, чем гидрохлортиазид 25-50 мг/сут. Преимущество хлорталидона было подтверждено результатами мета-анализа, проведенного Carter VL, et al. [24]. Проанализировав данные 137 исследований, авторы выяснили, что в суточной дозе 12,5-25 мг хлорталидон и гидрохлортиазид снижают офисное САД, в среднем, на $24 \pm 6,7$ мм рт.ст. и $14 \pm 4,1$ мм рт.ст., соответственно.

Эффективность фиксированной комбинации азилсартана и хлорталидона показана в трех рандомизированных клинических исследованиях [25-27], в которых суммарно участвовало 3394 пациента с АГ 2 степени. Изучаемая комбинация сравнивалась с монотерапией азилсартаном и хлорталидоном, свободной комбинацией азилсартана и гидрохлортиазида, фиксированной комбинацией олесартана и гидрохлортиазида. В качестве конечных точек рассматривалось снижение офисного или суточного АД за 8-12-недельный период. Во всех трех исследованиях было выявлено достоверно более выраженное снижение офисного и суточного САД и ДАД на фоне приема фиксированной комбинации азилсартана и хлорталидона, чем в группах сравнения, однако в работах Bakris GL, et al. [26] и Cushman WC, et al. [27] указано, что суточные дозы хлорталидона и гидрохлортиазида, возможно, были не вполне сопоставимы. Согласно представленным демографическим данным, во всех трех исследованиях участвовали пациенты с избыточной массой тела и ожирением.

На базе Городской клинической больницы имени братьев Бахрушиных Департамента Здравоохранения г. Москвы нами было проведено клиническое наблюдение пациента А., 40 лет, обратившегося с жалобами на часто возникающую интенсивную головную боль в теменной и затылочной области, сопровождающуюся общей слабостью. Из анамнеза известно, что пациент работает менеджером, условия труда оцени-

вает как хорошие, психоэмоциональные нагрузки испытывает редко. В последние полгода отмечает повышение АД до 180/110 мм рт.ст. преимущественно в вечерние часы. Самостоятельно принимал эналаприл в суточной дозе 5 мг и индапамид 1,5 мг/сут. Со слов пациента, эти препараты принимает его мама, страдающая АГ.

При общем осмотре выявлено абдоминальное ожирение 3 ст., ИМТ $42,9$ кг/м², объем талии/объем бедер (ОТ/ОБ) — 1,13, ОТ/рост — 0,79. По данным биохимического анализа крови была выявлена дислипидемия: увеличение уровня общего холестерина ($5,53$ ммоль/л), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ($3,87$ ммоль/л), триглицеридов ($2,17$ ммоль/л), снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) до $0,9$ ммоль/л. Учитывая антропометрические данные, наличие АГ и дислипидемии, у пациента было констатировано наличие метаболически активного ожирения 1 стадии, высокого кардиометаболического риска. Среднее офисное АД составило 143/101 мм рт.ст.

По результатам суточного мониторинга АД у пациента была зарегистрирована систоло-диастолическая АГ в течение суток с недостаточным снижением АД в ночное время (non-dipper) и повышенной вариабельностью САД и ДАД в дневные (16 и 15 мм рт.ст.) и ночные (10, 12 мм рт.ст., соответственно) часы. Также отмечались эпизоды повышения АД до 180/100 мм рт.ст. в дневные и вечерние часы на фоне физической нагрузки (быстрая ходьба на работу и домой). Было зарегистрировано существенное повышение среднего суточного пульсового АД — 62 мм рт.ст. При суточном анализе параметров жесткости аорты выявлено увеличение скорости пульсовой волны до 11,8 м/с, повышение центрального САД до 134 мм рт.ст., при этом средний суточный индекс аугментации в аорте (AI_{ао}) составил 18%, что не превышает норму.

По данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий комплекс интима-медиа не был расширен (толщина 0,7 мм), однако его дифференцировка на слои была нарушена. Также у пациента была выявлена атеросклеротическая бляшка, стенозирующая просвет левой общей сонной артерии на 30%.

При проведении эхокардиографического исследования основные показатели находились в пределах нормы. Обращала на себя внимание толщина межжелудочковой перегородки (1,2 см), однако индексированная масса миокарда ЛЖ была в пределах нормы (91 г/м²). Толщина эпикардального жира, расположенного за свободной стенкой правого желудочка, составила 1,17 см. Также отмечались начальные признаки диастолической дисфункции ЛЖ: увеличение объема левого предсердия (69 мл), снижение пиковой скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ Е (49 см/с), определенной

при импульсно-волновой доплерографии трансмитрального кровотока и соотношения этого показателя с максимальной скоростью А позднего диастолического наполнения ЛЖ E/A (0,79).

Стандартное эхо- и доплерэхокардиографическое исследование пациента А. было дополнено оценкой глобальной продольной деформации ЛЖ по двумерному эхокардиографическому (ЭхоКГ) изображению для выявления ранних нарушений его сократимости на фоне АГ. При расчете глобальной продольной деформации ЛЖ ее величина составила -(минус)15,9%, что свидетельствовало о доклиническом снижении систолической функции ЛЖ, хотя ФВ ЛЖ у этого пациента была в пределах нормы (67%).

Для более точной оценки диастолической функции ЛЖ пациенту было проведено кардиопульмональное тестирование и стресс-эхокардиография.

При проведении нагрузочной пробы был выбран ступенчатый протокол с максимальной нагрузкой 300 Вт, продолжительностью каждой ступени по 5 минут и увеличением нагрузки на 25 Вт на каждой ступени. АД во время нагрузки измерялось каждые 3 минуты. ЭхоКГ оценка диастолической функции проводилась в покое, на уровне нагрузки 50 Вт, при достижении субмаксимальной ЧСС и в период восстановления.

У пациента А. было выявлено снижение толерантности к физической нагрузке (5,4 МЕТ). Нагрузочная проба была остановлена из-за высокого АД (240/110 мм рт.ст), выраженной одышки и мышечной усталости (9 баллов по шкале Борга). Максимальная нагрузка, выполненная пациентом, составила 77% от должной (175 Вт), при этом отмечалось снижение пикового потребления кислорода ($VO_2 < 20$ мл/мин/кг), кислородного пульса ($VO_2/ЧСС < 16$ мл), однако показатели вентиляции (VE , VE/VCO_2 , BR-дыхательный резерв) остались в пределах нормальных значений. При проведении стресс-ЭхоКГ достоверных признаков нарастания диастолической дисфункции выявлено не было. При достижении максимально переносимой пациентом нагрузки (ЧСС — 146 в мин.) пиковая скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ E составила 132 см/сек, пиковая систолическая скорость движения фиброзного кольца ЛЖ — $e'_{септ.}$, определенная при тканевой доплерографии — 19 см/с, соотношение этих показателей — $E/e'_{ср.}$ составило 7,1, а соотношение E и систолической скорости движения септальной стенки ЛЖ — $E/e'_{септ.}$ — 6,9.

У пациента была диагностирована АГ II стадии, 2 степени, риск ССО высокий. Ему была рекомендована гипокалорийная диета с ограничением поваренной соли, назначен азилсартана медоксомил и хлорталидон (Эдарби Кло) в суточной дозе 40/12,5 мг однократно утром и аторвастатин в дозе 20 мг/сут.

На фоне регулярного приема препарата самочувствие пациента улучшилось. В течение первой недели пациента изредка беспокоили эпизоды головокружения, проходящие в покое и связанные со снижением АД. В дальнейшем эти эпизоды не повторялись. Через месяц регулярного приема препарата среднее офисное АД составило 113/78 мм рт.ст, через 3 месяца — 111/79 мм рт.ст., через 6 месяцев — 112/81 мм рт.ст.

За 6 месяцев наблюдения пациент похудел на 11 кг, ИМТ составил 39,5 кг/м², что соответствовало 2 ст. ожирения. Соотношение ОТ/ОБ не изменилось и составило — 1,12, ОТ/рост — 0,75.

По результатам повторного биохимического анализа крови, проведенного через 6 мес., отмечалось небольшое снижение уровня общего холестерина (5,36 ммоль/л), ЛПНП (3,24 ммоль/л), триглицеридов (1,89 ммоль/л), незначительное увеличение уровня ЛПВП (1,18 ммоль/л), однако нормальных значений эти показатели не достигли.

При повторном суточном мониторинге АД, проведенном через 6 месяцев от начала наблюдения, АГ выявлена не была, тип суточной кривой и вариабельность САД и ДАД в течение суток нормализовались (10, 11, 7, 9 для САД и ДАД в дневное и ночное время, соответственно). Также отмечалось снижение среднесуточного пульсового АД до 45 мм рт.ст., центрального САД до 113 мм рт.ст. и незначительное уменьшение скорости пульсовой волны до 11,1 м/с.

При повторном дуплексном сканировании брахиоцефальных артерий толщина комплекса интима-медиа не изменилась, размер атеросклеротической бляшки и степень стеноза левой общей сонной артерии остались прежними.

Повторная ЭхоКГ также не выявила существенной динамики основных показателей: объем левого предсердия не изменился, отмечалось незначительное снижение индексированной массы миокарда ЛЖ до 87,8 г/м², толщины эпикардального жира до 1,07 см. Признаков диастолической дисфункции в покое выявлено не было. При анализе глобальной продольной деформации ЛЖ отмечалась положительная динамика — сократимость миокарда улучшилась, глобальная продольная деформация ЛЖ возросла с -(минус)15,49% до -(минус)17,5%, однако нормальных значений не достигла.

При повторном кардиопульмональном тестировании было выявлено повышение толерантности к физической нагрузке (7,4 МЕТ). Благодаря эффективной антигипертензивной терапии гипертонической реакции АД на нагрузку выявлено не было. Проба была остановлена при достижении пациентом субмаксимальной ЧСС (153 уд./мин). Максимальная нагрузка, выполненная пациентом, составила 90% от должной (200 Вт). Основные сердечно-сосудистые и вентиляционные показатели находились в пределах нормальных значений (VO_2 — 26 мл/мин/кг, $VO_2/ЧСС$ —

16,4 мл, дыхательный резерв BR — 49%). Повторная стресс-ЭхоКГ также не выявила достоверных признаков диастолической дисфункции. Пациенту рекомендовано дальнейшее лечение препаратом Эдарби Кло.

Заключение

Как показывают проведенные многоцентровые рандомизированные и наблюдательные исследования, фиксированная комбинация азилсартана медоксомила и хлорталидона является эффективным и безопасным препаратом для лечения пациентов с АГ и ожирением. По мнению исследователей, эффективность препарата обусловлена совокупностью преимуществ азилсартана и хлорталидона над другими представителями антагонистов рецепторов ангиотензина и диуретиков. Оба компонента обладают дли-

тельным периодом воздействия и рядом дополнительных свойств, позволяющих использовать их в качестве комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с ожирением и метаболическими нарушениями. В нашем клиническом примере описаны результаты длительного лечения препаратом Эдарби Кло пациента с АГ, ожирением и дислипидемией. На фоне приема препарата отмечалась нормализация офисного АД, показателей суточного мониторирования АД (вариабельности, пульсового АД), суточного центрального САД. Кроме того, регулярный прием Эдарби Кло сопровождался улучшением глобальной продольной деформации ЛЖ, повышением толерантности к физической нагрузке, что подтверждает кардиопротективное действие препарата.

Литература

- Boytsov SA, Chuchalin AG, Arutyunov GP, et al. Prevention of chronic non-infectious diseases. Guidelines. Moscow 2013; p136. Russian (Бойцов С.А., Чучалин А.Г., Арутюнов Г.П. и соавт. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Рекомендации. Москва 2013 г., 136 с).
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz R, et al. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2013; 31: 1281-357.
- Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 13 (4): 4-14. Russian (Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и соавт. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13 (4): 4-14).
- Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Eur. J. Obes.* 2013; 8: 402-24.
- Balanova YuA, Kontsevaia AV, Shalnova SA, et al. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the Russian population: Results of the ESSE-RF epidemiological study. *Preventive Medicine* 2014; 5: 42-52. Russian (Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. и соавт. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. Профилактическая медицина 2014; 5: 42-52).
- Balarini C, Braga V. New Translational Insights on Metabolic Syndrome: Obesity, Hypertension, Diabetes and Beyond. *Front. Physiol.* 2016; 10 (7): 229.
- Delarue J, Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2007; 10 (2): 142-8.
- Shirani J, Sarin S, Wenger C, et al. Clinical significance of epicardial fat measured using cardiac multislice computed tomography. *Am. J. Cardiol.* 2008; 102 (6): 767-71.
- Wald D, Law M, Morris J, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure; meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290-300.
- Gupta A, Arshad S, Poulter N. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55: 399-407.
- Sica D, White W, Weber M, et al. Comparison of the novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil vs valsartan by ambulatory blood pressure monitoring. *J. Clin. Hypertens.* 2011; 13 (7): 467-72.
- Rakugi H, Enya K, Sujiura K, et al. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I-II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study. *Hypertens. Res.* 2012; 35 (5): 552-8.
- Bönniger G, Bakris G, Sica D, et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *J. Hum. Hypertens.* 2013; 27 (8): 479-86.
- Vasyuk YuA, Shupenina EYu, Nesterova EA. Azilsartan medoxomil capabilities in arterial hypertension and obesity: clinical case. *Cardiology* 2016; 11 (56): 108-12 (Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Нестерова Е.А. и соавт. Возможности азилсартана медоксомила при артериальной гипертензии и ожирении: случай из практики. Кардиология 2016; 11 (56): 108-12).
- Iwai M, Chen R, Imura Y, et al. TAK-536, a new AT1 receptor blocker, improves glucose intolerance and adipocyte differentiation. *Am. J. Hypertens.* 2007; 20: 579-86.
- Zhao M, Li Y, Wang J, et al. Azilsartan treatment improves insulin sensitivity in obese spontaneously hypertensive Koletsky rats. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13(12): 1123-9.
- Hye Khan M, Neckar J, Cummens B, et al. Azilsartan decreases renal and cardiovascular injury in the spontaneously hypertensive obese rat. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2014; 28 (4): 313-22.
- Tarikuz Zaman A, McLean D, Sobel B. The efficacy and tolerability of azilsartan in obese insulin-resistant mice with left ventricular pressure overload. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2013; 62 (4): 381-7.
- Akram J, Sheikh U, Mahmood M, et al. Antihypertensive efficacy of indapamide SR in hypertensive patients uncontrolled with a background therapy: the NATIVE study. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 2929-36.
- Wright JT, Jr, Harris-Haywood S, Pressel S, et al. Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2008; 168: 207-17.
- Jin Ch, Jeon Y, Kleven D, et al. Combined endothelin A blockade and chlorthalidone treatment in a rat model of metabolic syndrome. *J. Pharmacol. and Experim. Ther.* 2014; 351: 467-73.
- Dorsch M, Gillespie B, Erickson S, et al. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension* 2011; 57: 689-9421.
- Ernst M, Carter B, Goerdt C, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 352-8.
- Ernst M, Carter B, Zheng S, et al. Meta-analysis of dose-response characteristics of hydrochlorothiazide and chlorthalidone: effects on systolic blood pressure and potassium. *Am J Hypertens* 2010; 23: 440-6.
- Sica D, Bakris G, White W, et al. Blood pressure-lowering efficacy of the fixed-dose combination of azilsartan medoxomil and chlorthalidone: a factorial study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14: 284-92.
- Bakris G, Sica D, White W, et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil. *Am J Med* 2012; 125: 1229.
- Cushman W, Bakris G, White W, et al. Azilsartan medoxomil plus chlorthalidone reduces blood pressure more effectively than olmesartan plus hydrochlorothiazide in stage 2 systolic hypertension. *Hypertension* 2012; 60: 310-18.