



Стратегии выбора комбинированной терапии артериальной гипертензии при метаболическом синдроме — фокус на воспаление

Губарева И. В., Пашенцева А. В., Вуколова Ю. Ю., Савельева Н. В., Шван Л. Ю.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89)

Для цитирования: Губарева И. В., Пашенцева А. В., Вуколова Ю. Ю., Савельева Н. В., Шван Л. Ю. Стратегии выбора комбинированной терапии артериальной гипертензии при метаболическом синдроме — фокус на воспаление. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024; 222 (2): 31–36. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-222-2-31-36

✉ *Для переписки:*

Губарева Ирина

Валерьевна

i.v.gubareva@

samsmu.ru

Губарева Ирина Валерьевна, заведующий кафедрой внутренних болезней, доцент, д.м.н.

Пашенцева Анна Владимировна, доцент кафедры внутренних болезней, к.м.н.

Савельева Наталья Вячеславовна, ассистент кафедры внутренних болезней, к.м.н.

Вуколова Юлия Юрьевна, ассистент кафедры внутренних болезней

Шван Лина Юрьевна, ассистент кафедры внутренних болезней

Резюме

В статье обоснована необходимость адекватной фиксированной комбинированной терапии при метаболическом синдроме и артериальной гипертензии (АГ). Рассмотрены вопросы воспаления в инициации и стабилизации артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом (МС).

С учетом результатов международных и российских исследований предлагается дифференцированный подход для выбора фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов для лечения АГ и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, воспаление, фиксированные комбинации, органопroteкция

EDN: FDNVLM



Strategies for choosing combination therapy for hypertension in metabolic syndrome — focus on inflammation

I. V. Gubareva, A. V. Pashentseva, Yu. Yu. Vukolova, N. V. Savelyeva, L. Yu. Shvan

Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia)

For citation: Gubareva I. V., Pashentseva A. V., Vukolova Yu. Yu., Savelyeva N. V., Shvan L. Yu. Strategies for choosing combination therapy for hypertension in metabolic syndrome — focus on inflammation. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024; 222 (2): 31–36. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-222-2-31-36

✉ *Corresponding author:*

Irina V. Gubareva

i.v.gubareva@samsmu.ru

Irina V. Gubareva, Head of the Department of Internal Diseases, Associate Professor, Doctor of Medical Sciences; ORCID: 0000-0003-1881-024X

Anna V. Pashentseva, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Ph.D. of Medical Sciences; ORCID: 0000-0002-0162-1349

Natalia V. Savelyeva, Assistant of the Department of Internal Diseases, Ph.D. of Medical Sciences; ORCID: 0000-0001-6523-3268

Yulia Yu. Vukolova, Assistant of the Department of Internal Diseases; ORCID: 0000-0002-0844-6870

Lina Yu. Shvan, Assistant of the Department of Internal Diseases

Summary

The article substantiates the need for adequate fixed combination therapy for metabolic syndrome and arterial hypertension (AH). The issues of inflammation in the initiation and stabilization of arterial hypertension in patients with metabolic syndrome (MS) are considered.

Taking into account the results of international and Russian studies, a differentiated approach is proposed to select a fixed combination of antihypertensive drugs for the treatment of hypertension and prevention of cardiovascular complications in patients with MS.

Keywords: metabolic syndrome, arterial hypertension, inflammation, fixed combinations, organoprotection

В последние десятилетия отмечается рост числа пациентов с артериальной гипертензией (АГ) с 650 миллионов до 1,28 миллиарда [1]. Известно, что до 58% больных с АГ имеют инсулинорезистентность той или иной степени выраженности [2]. В многочисленных эпидемиологических исследованиях показано, что у большинства пациентов с АГ, помимо повышенного артериального давления (АД), имеются дополнительные факторы риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): дислипидемия отмечается у 70,4%, гипергликемия натощак — у 34,5%, ожирение у — 49,1%, при этом более 50% имеют сочетание 2-х и более ФР по данным исследования ЭССЕ-РФ [3].

АГ является одним из ведущих компонентов метаболического синдрома (МС), распространенность которого в России составляет 20–35%, причем у женщин он встречается в 2,5 раза в чаще и с возрастом число больных увеличивается [4]. Встречаемость АГ у лиц с МС старше 60 лет достигает 80%, при этом более 20% пожилых страдают изолированной систолической АГ [5].

МС повышает риск развития ССЗ в 3–6 раз, сердца в 5 раз, почек — в 3 раза, сосудов — в 2 раза. Наличие сахарного диабета (СД) снижает вероятность достижения эффективного контроля артериального давления (АД) в 1,4 раза, гиперхолестеринемии — в 1,5 раза, ожирения — в 1,7 раз. Любые 3 ФР снижают эффективность лечения в 2 раза [6]. Тяжесть АГ у больных с МС выше по сравнению с пациентами без метаболических нарушений. Пропорционально повышению уровня АД увеличивается вероятность поражения сердца и мозга у пациентов с МС. В связи с этим нормализация АД и успешный его контроль лежат в основе увеличения продолжительности жизни [7, 8, 9].

В настоящее время артериальная гипертензия при МС рассматривается как сложный комплекс взаимосвязанных гемодинамических, метаболических и нейрогуморальных нарушений. Большинство исследователей указывает на важную роль неспецифического воспаления в развитии и прогрессировании АГ [10].

О роли иммунных факторов в развитии АГ первые сообщения относятся к 1972 г. [11]. В 2001 году L. E. Bautista et al. [12] показали, что АГ распространена значительно шире среди субъектов с уровнем С-реактивного белка (СРБ) в верхнем квартиле (60% популяции) относительно субъектов с уровнем СРБ, соответствующим нижнему квартилю (14% популяции). Была также установлена корреляция величин систолического, пульсового АД и содержания СРБ в крови, которая оказалась независимой от наличия других факторов кардиоваскулярного риска (возраст, пол, отягощенная наследственность, индекс массы тела, натощаковая гликемия, малоподвижный образ жизни).

Висцеральная жировая ткань в последнее время рассматривается как самостоятельный эндокринный орган [13]. Адипоциты висцеральной жировой ткани синтезируют и секретируют в кровь ряд биологически активных веществ, которые играют важную роль в функционировании различных систем организма, в том числе и системы кровообращения. В частности, в гепатоцитах данные биологически активные

вещества стимулируют синтез белков острой фазы — СРБ и фибриногена. СРБ играет роль в механизмах развития АГ, подавляет продукцию оксида азота, способствует дисфункции эндотелия, нарушению вазомоторного тонуса и вазоконстрикции, в том числе через увеличение продукции эндотелина-1. Кроме того, в исследованиях последних лет показана достоверная взаимосвязь между концентрацией высокочувствительного СРБ и жесткостью артериального русла [14].

Многочисленные исследования убедительно подтвердили значимую роль клеточных факторов иммунитета в развитии АГ: Т-лимфоциты и моноциты/ макрофаги, накапливаясь в адвентиции сосудов и в их периваскулярном пространстве, селезенке, а также в мозговом и корковом веществе почек, продуцируют провоспалительные цитокины, которые непосредственно участвуют в патогенезе АГ выражено влияя на функцию сосудов и почек, а неспецифическое субклиническое воспаление, наблюдаемое при АГ, ассоциировано с поражением органов-мишеней — гипертрофией левого желудочка, атеросклерозом аорты и крупных артерий, почечной дисфункцией [15–21].

Последние исследования показали, что рацион с высоким содержанием жира и ожирение приводят к активации симпатической нервной системы (СНС) путем индукции воспаления в гипоталамусе (нейроэндокринный механизм), что сопровождается повышением чувствительности головного мозга (дугобразного ядра) к циркулирующей ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) и снижением чувствительности к лептину [22]. Предполагается, что различные стимулы, такие как ангиотензин-II, натрий, катехоламины, продукты перекисного окисления липидов приводят к структурным изменениям в сосудах, почках, сопровождаясь фрагментацией белковых частиц, которые выступают в роли неоантигенов, инициируя и стимулируя иммунный ответ, поддерживая иммунное воспаление, которое отражает далеко зашедшую фазу АГ.

Гиперактивность РААС ассоциирована с развитием гипертензии, атеросклероза, левожелудочковой гипертрофии и кардиоваскулярных осложнений — инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности. Ангиотензин-II, главный эффекторный гормон РААС, наряду с присущими ему вазоконстрикторными свойствами, также обладает провоспалительным и профибротическим эффектами, который опосредован через активацию фактора транскрипции NF-κB и последующую продукцию разнообразных медиаторов воспаления [23, 24]. В ткани аорты людей пожилого возраста при аутопсийных гистологических исследованиях было обнаружено большее содержание АПФ, ангиотензина II, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, тканевых металлопротеиназ, ассоциированных с рецепторами ангиотензина II 1-го типа, в сравнении с аналогичным материалом молодых лиц, что указывает на важное значение воспаления в повышении жесткости сосудистого русла [25, 26].

Согласно современным рекомендациям пациентам с АГ и метаболическими нарушениями показана комбинированная антигипертензивная терапия (АГТ). Предпочтительные комбинации должны

включать блокатор РААС (либо ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), либо блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) с блокатором кальциевых каналов (БКК) или диуретиком. Монотерапия может быть назначена только пациентам низкого риска и с АГ 1-й степени (особенно если САД < 150 мм рт.ст.), пациентам очень высокого риска с высоким нормальным уровнем АД, ослабленным или очень пожилым пациентам.

Метаанализ более 40 исследований по лечению АГ показал, что сочетание двух антигипертензивных препаратов снижает АД в 5 раз эффективнее, чем удвоение дозы одного стартового препарата [27], в большей степени способствует профилактике поражения органов-мишеней и развития ассоциированных заболеваний [28], чем при монотерапии, а назначение фиксированных комбинаций (ФК) сокращает побочные эффекты и повышает приверженность к АГТ [29, 30]. Фиксированным лекарственным комбинациям отводится особая роль в обновленных Европейских и отечественных рекомендациях по лечению АГ [31, 32].

Для лечения больных АГ с метаболическими нарушениями, предъявляются особые требования: они должны эффективно снижать АД на протяжении суток, не оказывать неблагоприятного влияния на углеводный, липидный, пуриновый обмены, обладать органопротективным действием, снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

В метаанализе, опубликованом С. Thomopoulos и соавт. в 2017 г., продемонстрировано преимущество блокаторов РААС перед другими классами АГП у больных СД в отношении снижения риска основных сердечно-сосудистых событий (комбинированная конечная точка, включающая инсульт и ИБС) и смерти от всех причин, достоверному снижению риска развития терминальной стадии почечной недостаточности у больных СД [33].

Исследователи Фонда медицинского образования и исследований клиники Майо [34], обобщив тридцать два РКИ (n=3489 пациентов), получили убедительные доказательства противовоспалительного действия блокаторов РААС — ИАПФ и БРА. Общий объединенный анализ показал, что ИАПФ значительно снижали уровни СРБ в плазме крови (WMD, -0,54 [95% ДИ, от -0,88 до -0,21]; P=0,002; I²=96%), ИЛ-6 (WMD, -0,84 [95% ДИ, от -1,03 до -0,64]; P<0,001; I²=0%), и ФНО-α (WMD, -12,75 [95% ДИ, от -17,20 до -8,29]; P<0,001; I²=99%). Понижающий эффект ИАПФ на уровни СРБ оставался значительным при применении эналаприла (P = 0,006) и периндоприла (P = 0,01), а также при продолжительности лечения менее 24 недель (WMD, -0,67 [95% ДИ, от -1,07 до -0,27]; P=0,001; I²=94%). На основании этого мета-анализа ИАПФ продемонстрировали благоприятный понижающий эффект на СРБ, ИЛ-6 и ФНО-α, тогда как БРА были эффективны как класс только в снижении уровня ИЛ-6. Поэтому неслучайно, что в лечении артериальной гипертензии у больных с метаболическими нарушениями важная роль отводится ИАПФ и их фиксированным комбинациям.

ИАПФ в комбинации с диуретиком являются оптимальным выбором, при котором усиливаются преимущества и нивелируются недостатки.

Препараты потенцируют действие друг друга за счет взаимодополняющего влияния на основные звенья регуляции АД и блокирования контррегуляторных механизмов. У пациентов с низкой активностью ренина плазмы ИАПФ обычно недостаточно эффективны, и добавление диуретика, приводящего к повышению активности РААС, позволяет ИАПФ реализовать свое действие. Это расширяет круг больных, отвечающих на терапию, и целевые уровни АД достигаются более чем у 80% пациентов. ИАПФ предотвращают гипокалиемию и уменьшают возможное негативное влияние диуретической терапии на углеводный, липидный и пуриновый обмен.

Индапамид занимает особое место среди диуретиков. В рекомендуемых дозах (1,5–2,5 мг/сут) он не только обеспечивает адекватный антигипертензивный эффект, но и является метаболически нейтральным. Убедительное свидетельство метаболической нейтральности индапамида получено в результате проведения метаанализа трех исследований, включивших в общей сложности 1195 пациентов. В экспериментальных работах обнаружена способность индапамида подавлять экспрессию ряда изоформ фибронектина, что способствует снижению воспаления, активности фиброза и выраженности ремоделирования артерий [35]. Помимо прямой диуретической активности, индапамид демонстрирует дополнительные эффекты, уменьшая трансмембранный транспорт кальция и стимулируя синтез простагландина E2 и простаглицлина.

В настоящий момент в России представлены следующие фиксированные комбинации ИАПФ и индапамида: периндоприл+индапамид, лизиноприл+индапамид, рамиприл+индапамид. Исследования именно фиксированных комбинаций немногочисленны.

С. В. Недогода и соавт. [36], изучали возможности фиксированной комбинации индапамид/периндоприл (И/П) 2,5 мг/10 мг в ангиопротекции у пациентов с АГ, достигших и не достигших целевого АД < 140/90 мм рт. ст. на фоне приема комбинированной терапии. Период наблюдения составил 12 нед. После перевода пациентов, ранее не достигших целевого АД, на ФК И/П снижение офисного систолического артериального давления (САД) составило 14,5%, офисного диастолического артериального давления (ДАД) — 6,3% (p<0,01), а в группе с исходно целевым АД на фоне предшествующей антигипертензивной терапии (АГТ) отмечено дополнительное снижение САД на 3,9%, ДАД — на 5,4% (и в том, и в другом случае p<0,01). По результатам суточного мониторирования АД (СМАД), в группе пациентов, не достигших целевого АД при исходной АГТ, уменьшение среднедневного и средненочного САД составило 16,9 и 15% соответственно, ДАД — 10,6 и 13,6% соответственно (везде p<0,01). В дополнение к этому в конце периода наблюдения в указанных группах, соответственно, произошло статистически значимое снижение уровня высокочувствительного СРБ на 17,7 и 11% (p<0,01).

В исследовании фиксированной комбинации ингибитора АПФ лизиноприла и диуретика индапамида пролонгированного действия (ФИКСЛИНДА) доказано, что эта комбинация обладает высокой эффективностью для лечения АГ и сопровождалось

стабильным терапевтическим эффектом с достаточно высокой частотой достижения целевого АД и уменьшением его циркадных колебаний у пациентов с АГ 1–2 степени при хорошей переносимости лечения [37].

Открытая наблюдательная неконтролируемая проспективная не интервенционная многоцентровая программа «определение эффективности и переносимости терапии фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида (КОНСилар-Д24) в рутинной клинической практике у пациентов с артериальной гипертензией 1–2 степени как при переводе с предшествующей неэффективной терапии, так и у пациентов, ранее не получавших лечение» — Программа «Консонанс» продемонстрировала высокую антигипертензивную эффективность лечения фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида, принимаемой 1 раз/сут. в сочетании с хорошим профилем безопасности. Частота контроля АД в программе существенно выше, чем в исследованиях ЭССЕ РФ и ЭССЕ РФ-2 [38–40] и сопоставима с данными, полученными в РКИ для рамиприла или индапамида. В программе

КОНСОНАНС лечение фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида характеризовалось высокой частотой достижения целевого уровня клинического АД <140/90 мм рт.ст. (97,5% через 3 и 98,8% пациентов через 6 мес. лечения), а более низких индивидуальных целевых уровней АД, согласно рекомендациям 2020 г [32], достигли 77,5% и 81,2% пациентов через 3 и 6 мес. лечения. Показана одинаковая эффективность лечения фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида у пациентов с АГ как на старте лечения, так и при замене неэффективной антигипертензивной терапии; при наличии и отсутствии сопутствующих заболеваний; у пациентов разного возраста и пола; при наличии и отсутствии избыточного веса и ожирения.

Таким образом, фиксированные комбинации ИАПФ и индапамида эффективны не только в контроле АД, но и продемонстрировали способность влиять на воспаление и риск ССО, увеличивая продолжительность жизни у пациентов с АГ и МС, что позволяет рекомендовать их в качестве препаратов выбора в лечении данной категории пациентов.

Литература | References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957–980. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
2. Lavrenova E. A., Drapkina O. M. Insulin resistance in obesity: pathogenesis and effects. *Obesity and metabolism*. 2020;17(1):48–55. (In Russ.) doi: 10.14341/omet9759.
Лавренова Е. А., Драпкина О. М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия // Ожирение и метаболизм. — 2020. — Т. 17. — № 1. — С. 48–55. doi: 10.14341/omet9759.
3. Chazova I. E., Zhernakova Yu. V., Oshchepkova E. V. et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Russian Population of Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2014; 10(54): 4–12. (in Russ.)
Чазова И. Е. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014; 10 (54): 4–12.
4. Guidelines on treatment of patients with arterial hypertension comorbid with metabolic disorders and diabetes mellitus type 2. *Systemic Hypertension*. 2020; 17 (1): 7–45. (in Russ.) doi: 10.26442/2075082X.2020.1.200051
Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа. Системные гипертензии. 2020; 17 (1): 7–45. doi: 0.26442/2075082X.2020.1.200051.
5. Sergeeva V. V., Rodionova A. Yu. Modern approach to the assessment of hypertension and metabolic disorders. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2013;19(5):397–404. (In Russ.) doi: 10.18705/1607-419X-2013-19-5-397-404.
Сергеева В. В., Родионова А. Ю. Современный подход к оценке артериальной гипертензии в сочетании с метаболическими нарушениями. *Артериальная гипертензия*. 2013. Т. 19. № 5. С. 397–404.
6. Chazova I. E., Nedogoda S. V., Zhernakova Yu. V. et al. Guidelines for management of patients with arterial Hypertension and metabolic disorders. *Russian Cardiology Bulletin*. 2014; 9(1): 3–57. (In Russ.)
Чазова И. Е., Недогода С. В., Жернакова Ю. В. и др. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. *Кардиологический вестник*. 2014; 9(1): 3–57.
7. Boytsov S. A., Balanova Yu. A., Shalnova S. A. 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. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскуляр. тер. и профилактика*. 2014;4 (13):4–14. doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
8. Kalinina A. M., Shalnova S. A., Gambaryan M. G. and others. Epidemiological methods for identifying major chronic non-infectious diseases and risk factors in mass population surveys. edd by Boytsov S. A. Moscow. 2015. 96 p. (in Russ.)
Калинина А. М., Шальнова С. А., Гамбарян М. Г. и др. Эпидемиологические методы выявления основных хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска в массовых обследованиях населения: метод. пособие / под редакцией проф. Бойцова С. А. М., 2015. 96 с.
9. Chazova I. E., Zhernakova Yu. V., Oshchepkova E. V. et al. [Prevalence of risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population of patients with arterial hypertension]. *Cardiology*. 2014;10(54):4–12. (in Russ.)
Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Ощепкова Е. В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;10 (54):4–12.

10. Mordovin V. F., Zyubanova I. V., Manukyan M. A., Dorzhieva I. K., Vtorushina A. A., Khunkhinova S. A., Falkovskaya A. Yu. The role of immune-inflammatory mechanisms in the pathogenesis of hypertension. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(1):21–27. (In Russ.) doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-1-21-27.
Мордовин В. Ф., Зюбанова И. В., Манукян М. А. и др. Роль иммуно-воспалительных механизмов в патогенезе артериальной гипертензии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(1):21–27. doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-1-21-27.
11. Olsen F. Inflammatory cellular reaction in hypertensive vascular disease in man. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. A*. 1972;80(2):253–256.
12. Bautista L. E., López-Jaramillo P., Vera L. M., Casas J. P., Otero A. P., Guaracao A. I. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertens*. 2001 May;19(5):857–61. doi: 10.1097/00004872-200105000-00004.
13. Markova T.N, Mishchenko N.K, Petina D. V. Adipocytokines: modern definition, classification and physiological role. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2021;68(1):73–80. (In Russ.) doi: 10.14341/probl12805.
14. Park S., Lakatta E. G. Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness. *Yonsei Med J*. 2012;53(2):258–261. doi: 10.3349/ymj.2012.53.2.258.
15. Xiao L., Harrison D. G. Inflammation in hypertension. *Can. J. Cardiol*. 2020;36(5):635–647. doi: 10.1016/j.cjca.2020.01.013.
16. Polupanov A. G., Zalova T. B., Rysmatova F. T., Duisheinalieva M. T., Romanova T. A., Dzhumagulova A. S. Relationship of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 with the development of fatal and non-fatal complications in patients with essential hypertension during mid-term follow-up. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(5):540–548. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-540-548.
Полупанов А. Г., Залова Т. Б., Рысмагова Ф. Т. и др. Взаимосвязь концентрации фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-10 с развитием фатальных и нефатальных осложнений у больных эссенциальной гипертензией в процессе среднесрочного наблюдения. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(5):540–548. doi: 10.18705/1607-419X-2019-25-5-540-548.
17. Kharaeva Z. F., Khokonova T. M., Cambazola Z. A., Barakova E. B., L. V. Nakova Serum values of cytokines in patients with ischemic heart disease and arterial hypertension. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2018; 63 (10): 626–629 (in Russ.) doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-10-626-629.
Хараева З. Ф., Хоконова Т. М., Камбачокова З. А. и др. Сывороточные значения цитокинов у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63(10):626–629. doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-10-626-629.
18. Small H. Y., Migliarino S., Czesnikiewicz-Guzik M., Guzik T. J. Hypertension: Focus on autoimmunity and oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med*. 2018;125:104–115. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.085.
19. Nosalski R., Guzik T. J. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease. *Br. J. Pharmacol*. 2017;174(20):3496–3513. doi: 10.1111/bph.13705.
20. Queiroz M., Sena C. M. Perivascular adipose tissue in age-related vascular disease. *Ageing Res. Rev*. 2020;59:101040. doi: 10.1016/j.arr.2020.101040.
21. Mikolajczyk T. P., Nosalski R., Szczepaniak P., Budzyn K., Osmenda G., Skiba D. et al. Role of chemokine RANTES in the regulation of perivascular inflammation, T-cell accumulation, and vascular dysfunction in hypertension. *The FASEB J*. 2016;30(5):1987–1999. doi: 10.1096/fj.201500088R.
22. Johnson A. K., Xue B. Central nervous system neuroplasticity and the sensitization of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2018 Dec;14(12):750–766. doi: 10.1038/s41581-018-0068-5.
23. Satou R., Penrose H., Navar L. G. Inflammation as a regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *Curr. Hypertens. Rep*. 2018;20(12):100. doi: 10.1007/s11906-018-0900-0.
24. Mukerjee S., Gao H., Xu J., Sato R., Zsombok A., Lazartigues E. ACE2 and ADAM17 interaction regulates the activity of presympathetic neurons. *Hypertension*. 2019;74(5):1181–1191. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13133.
25. Park S., Lakatta E. G. Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness. *Yonsei Med J*. 2012;53(2):258–261. doi: 10.3349/ymj.2012.53.2.258.
26. Wang M., Zhang J., Jiang L. Q. et al. Proinflammatory profile within the grossly normal aged human aortic wall. *Hypertension*. 2007;50(1):219–227. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089409.
27. Arterial hypertension in adults. Clinical Guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786 (in Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
28. Mordovin V. F., Zyubanova I. V., Manukyan M. A., Dorzhieva I. K., Vtorushina A. A., Khunkhinova S. A., Falkovskaya A. Yu. The role of immune-inflammatory mechanisms in the pathogenesis of hypertension. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(1):21–27. (In Russ.) doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-1-21-27.
Мордовин В. Ф., Зюбанова И. В., Манукян М. А. и др. Роль иммуно-воспалительных механизмов в патогенезе артериальной гипертензии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(1):21–27. doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-1-21-27.
29. Barbaro N. R., Fontana V., Modolo R., De Faria A. P., Sabbatini A. R., Fonseca F. et al. Increased arterial stiffness in resistant hypertension is associated with inflammatory biomarkers. *Blood Press*. 2015;24:7–13. doi: 10.3109/08037051.2014.940710.
30. Piepoli M. F., Hoes A. W., Agewall S. et al. Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
31. 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 Sep 1;39(33):3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
32. Chazova I. E., Zhernakova Yu. V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Clinical recommendations. Russian Medical Society for Arterial Hypertension

- (RIOAG). *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–32 (In Russ.)
33. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs — overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015; 33: 1321–41.
 34. Effect of the Renin-Angiotensin System Inhibitors on Inflammatory Markers: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Awad K, Zaki MM, Mohammed M, Lewek J, Lavie CJ, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration Group. *Mayo Clin Proc*. 2022 Oct;97(10):1808–1823. doi: 10.1016/j.mayocp.2022.06.036.
 35. Sassard J, Bataillard A., McIntyre H. An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005;19(6):637–645. doi: 10.1111/j.14728206.2005.00377.x.
 36. Nedogoda S. V., Chumachek E. V., Ledyeva A. A. et al. Optimization of Control of Blood Pressure, Metabolic Disorders and Target Organs Protection With Fixed Perindopril and Indapamide Combination in Treated Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2017;57(2):5–11. doi: 10.18565/ cardio.2017.2.5–11.
 37. Savenkov M. P., Ivanov S. N., Mikhaylusova M. P., Borschevskaya M. V., Savenkova A. M., Kozachenko N. Y., Sherifova E. S. The Study of the Fixed Dose Combination of Lisinopril with Prolonged Indopamide (FIXLINDA) with Daily Blood Pressure Monitoring and Diuresis in Hypertensive Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(4):510–517. (in Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-510-517.
Савенков М. П., Иванов С. Н., Михайлусова М. П., Борщевская М. В., Савенкова А. М., Козаченко Н. Ю., Шерифова Э. Ш. Исследование эффективности и безопасности фиксированной комбинации лизиноприла и индапамида пролонгированного действия (ФИКС-ЛИНДА) с помощью суточного контроля артериального давления и диуреза у пациентов с артериальной гипертонией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(4):510–517. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-510-517.
 38. Balanova Yu. A., Shalnova S. A., Imaeva A. E. et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450–66. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
 39. 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. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
 40. Konradi A. O., Galyavich A. S., Kashtalap V. V., Lopatin Yu. M., Lyamina N. P., Nedogoda S. V., Nedoshivin A. O., Nechaeva G. I., Ratova L. G., Shaposhnik I. I. Practical efficacy and safety of Konsilar D24 in patients with hypertension: data from the KONSONANS program. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4651. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2021-4651.
Конради А. О., Галявич А. С., Кашталап В. В., Лопатин Ю. М., Лямина Н. П., Недогода С. В., Недошивин А. О., Нечаева Г. И., Ратова Л. Г., Шапошник И. И. Реальная эффективность и безопасность препарата Консилар Д24 у пациентов с артериальной гипертензией по данным программы КОНСОНАНС. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4651. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4651.