

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:616.1



Контроль артериальной гипертензии и продвижения пациента по сердечно-сосудистому континууму на фоне фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла А: фокус на эндотелий, метаболические риски

Т. С. Свеклина, А. Н. Кучмин, В. В. Коняев, П. Д. Октысюк, А. И. Речкалова
Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Свеклина Татьяна Сергеевна,
ВМедА имени С. М. Кирова,
Суворовский пр., 63а,
Санкт-Петербург, Россия, 191124.
E-mail: Sveklinats@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
23.04.24 и принята к печати 29.04.24.*

Резюме

Использование фиксированных комбинаций в терапии артериальной гипертензии (АГ) зарекомендовало себя в качестве эталонного первичного звена за счет разнопланового патогенетического воздействия на все этапы АГ-ассоциированного сердечно-сосудистого континуума. В основе последнего лежит функциональная несостоятельность эндотелия различного генеза, ввиду чего именно сочетание блокаторов кальциевых каналов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента является оптимальным выбором. В обзоре представлены основные точки приложения фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла А, определяющие ее место в современной идеологии ведения кардиологических пациентов. Особое внимание уделено метаболической нейтральности препарата, его способности нивелировать каскад уже имеющихся метаболических сдвигов у соответствующей касты пациентов. Кратко приведены данные основополагающих обсервационных и рандомизированных клинических исследований, изучающих эффективность составляющих препарата и его влияние на конечные точки. Сфокусировано внимание на вазо- и кардиопротективных свойствах амлодипина и периндоприла А, освещен профиль их безопасности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинация препаратов, сердечно-сосудистые заболевания, метаболические риски

Для цитирования: Свеклина Т. С., Кучмин А. Н., Коняев В. В., Октысюк П. Д., Речкалова А. И. Контроль артериальной гипертензии и продвижения пациента по сердечно-сосудистому континууму на фоне фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла А: фокус на эндотелий, метаболические риски. Артериальная гипертензия. 2024;30(2):224–231. doi:10.18705/1607-419X-2024-2435. EDN: RCPKHQ

Controlling blood pressure and progression of hypertension-dependent cardiovascular continuum by amlodipine and perindopril A single pill fixed-dose combination: focus on endothelial dysfunction and metabolic risks

T. S. Sveklina, A. N. Kuchmin, V. V. Konyaev,
P. D. Oktysyuk, A. I. Rechkalova
S. M. Kirov Military Medical Academy,
St Petersburg, Russian Federation

Corresponding author:
Tatiana S. Sveklina,
S. M. Kirov Military Medical Academy
Suvorovsky av., 63a, St Petersburg,
Russia, 191124
E-mail: Sveklinats@mail.ru

Received 23 April 2024;
accepted 29 April 2024.

Abstract

Due to its broad spectrum of pathogenic target points, fixed-dose combination therapy is considered a benchmark approach to successful treatment of arterial hypertension (HTN) and HTN-associated cardiovascular conditions. This results from endothelium insufficiency of various origin, so the use of combination of angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers is an optimal treatment choice. The review highlights key points of single pill amlodipine and perindopril A combination use and its key position in modern concept of hypertension management. We have focused on the metabolic neutrality of fixed-dose amlodipine and perindopril A combination, its ability to delay rapid progression of already acquired metabolic changes. We briefly highlight fundamental observational and randomized studies, in particular, those regarding effectiveness of the drug components and its effect on the end points as a fixed-dose combination. The last but not least, we emphasize vaso- and cardioprotective properties of the drug as well as its safety profile.

Key words: hypertension, combination of drugs, cardiovascular diseases, metabolic risks

For citation: Sveklina TS, Kuchmin AN, Konyaev VV, Oktysyuk PD, Rechkalova AI. Controlling blood pressure and progression of hypertension-dependent cardiovascular continuum by amlodipine and perindopril A single pill fixed-dose combination: focus on endothelial dysfunction and metabolic risks. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(2):224–231. doi:10.18705/1607-419X-2024-2435. EDN: RCPKHQ

Введение

Несмотря на передовые достижения в области фармакологии, эффективный контроль АД по-прежнему остается современной междисциплинарной задачей, а артериальная гипертензия (АГ) — ведущим фактором риска сердечно-сосудистых событий. Для большинства пациентов в качестве начальной терапии рекомендовано комбинированное лечение с использованием фиксированных комбинаций [1]. Это не только способствует повышенной

приверженности терапии и, как следствие, росту ее эффективности [2], но и простоте титрования дозы, нейтрализации контррегуляторных механизмов, взаимному потенцированию эффекта за счет разнопланового патогенетического воздействия. Принципиально важно, что первичным и основополагающим патогенетическим звеном АГ-ассоциированного сердечно-сосудистого континуума является функциональная несостоятельность эндотелия различного генеза.

Гомеостаз в сердечно-сосудистой системе поддерживается иерархией взаимодействующих генетических и эпигенетических программ, нарушение равновесия которых способствует развитию сложных по своему патогенезу заболеваний. Так, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз и АГ являются именно теми состояниями, чьи патогенетические сопряженности обусловлены последовательным прогрессирующим системным метаболическим дисбалансом.

Основная часть

Сосудистый эндотелий представляет собой избирательно проницаемую поверхность, находящуюся на границе сосудистого русла и интерстициальных пространств тканей и органов, регулирующую транспорт кислорода, жидкости и различных макромолекул. Помимо транспортной функции, эндотелий также обеспечивает множество метаболических процессов: биосинтез и деградацию вазоактивных медиаторов, буферизацию активных форм кислорода, транспорт и метаболизм липопротеинов, поддержание компонентов внеклеточного матрикса, выработку различных факторов роста, цитокинов и гормоноподобных веществ, а также биосинтез простагландинов. Огромную роль эндотелий играет и в системе гемостаза, препятствуя адгезии тромбоцитов, проявляя антикоагулянтные и фибринолитические свойства, а также участвуя в активации внутреннего каскада свертывания. Таким образом, дисфункция эндотелия в широком смысле подразумевает совокупность дезадаптивных изменений в его нормальном функциональном фенотипе, характеризующихся нарушениями регуляции гемостаза, местного сосудистого тонуса, а также поддерживающих хроническое воспаление.

Дисфункция эндотелия занимает ведущую роль в концепции этиологии атерогенеза. Функциональная недостаточность внутрисосудистой эндотелиальной выстилки возникает либо за счет потери анатомической целостности интимы, при воздействии на нее различных повреждающих факторов (гипергликемия, гиперурикемия, гипергомоцистеинемия, окисленный холестерин и другие), либо при изменении условий гемодинамики (АГ, турбулентных потоков крови и других) [3]. Структурные нарушения эндотелия провоцируют не только адгезию тромбоцитов и высвобождение различных биологически активных веществ, таких как фактор некроза опухоли (TNF- α), интерлейкины-1, -4 и -6 (IL-1, IL-4, IL-6) и гамма-интерферон (IFN- γ), но и индуцируют экспрессию молекул адгезии лейкоцитов и моноцитов, в частности, молекулы адгезии клеток сосудов-1 (VCAM), молекулы межклеточной адгезии-1

(ICAM) и E-селектина на поверхности эндотелия. Моноциты и Т-лимфоциты мигрируют в интиму сосудистой стенки благодаря хемотаксическому влиянию этих молекул. В последующем моноциты способны рекрутировать себя в тканевые макрофаги благодаря действию хемотаксических белков, таких как моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), колониестимулирующий фактор макрофагов (M-CSF) и IL-8 [4]. Макрофаги, находясь в интиме, способны распознавать и поглощать атерогенные липопротеины (окисленные ЛПНП) через «рецепторы-мусорщики» (скевенджер-рецепторы) SR-A и CD36, превращаясь в пенные клетки. Скопление последних проявляется макроскопическими изменениями на внутренней стенке артерий по типу липидных пятен, а затем липидных полосок. Последующий апоптоз ксантомных клеток обусловлен перенасыщением клеток липопротеинами и эфирами холестерина за счет отсутствия тормозного их влияния на «рецепторы-мусорщики», что приводит к образованию мягкого и дестабилизированного богатого липидами ядра внутри бляшки. Очаги асептического воспаления и продукция различных факторов роста провоцируют изменение фенотипа гладкомышечных клеток и активной продукции ими межклеточного вещества — эластина и коллагена. Благодаря последним формируется основа для фибромышечного каркаса атеросклеротической бляшки. Нарушения его структуры создает условия для контакта липидного ядра с тромбоцитами и, как следствие, тромбообразования — развития «осложненной» атеросклеротической бляшки [5,6].

Собственная эндокринная активность эндотелия, а именно способность вырабатывать вазоактивные агенты, в частности оксид азота (NO), является определяющей в контроле функции и структуры кровеносных сосудов. Выделяют базальную продукцию NO, сущность которой сводится к регуляции тонуса сосудов и сохранению нетромбогенных свойств интимы, индуцированную различными агонистами — ацетилхолином, брадикинином, веществом P, серотонином и другими. Первоначально агонисты действуют на рецепторы и активируют эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS), обеспечивающую образование NO из L-аргинина. Образовавшийся оксид азота влияет на гладкомышечные клетки через активацию цитозольной гуанилатциклазы, приводя к ослаблению сосудистого тонуса. Антагонистом NO по своему биологическому эффекту служит ангиотензин-2 (AT-2), который при избыточном воздействии не только приводит к повышению тонуса сосудистой стенки, но и ингибирует выработку и активность NO, главным образом через индуцирование образования актив-

ных форм кислорода (АФК). Окислительный стресс в рамках дисфункции эндотелия связан с избыточным образованием АФК, в частности супероксид-аниона, форсирующего разрушение NO. При этом снижение NO-опосредованной дилатации повышает артериальное сопротивление и восприимчивость сердечно-сосудистой системы к прессорным стимулам, в конечном итоге реализуясь в виде артериальной гипертензии [7,8].

Благодаря комбинации ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов кальциевых каналов (БКК) реально достичь не только эффективного снижения АД, включая влияние на вариабельность, пульсовое, центральное, ночное АД, но и компенсировать патологические сдвиги, связанные с эндотелиальной дисфункцией. В основе фармакодинамики иАПФ лежит конкурентное ингибирование АПФ, катализирующего превращение АТ-1 в АТ-2, и тем самым нивелирование выраженного сосудосуживающего действия последнего. Немаловажным достоинством данной группы препаратов является предотвращение распада брадикинина — медиатора, стимулирующего выработку эндотелием оксида азота. В совокупности снижение синтеза АТ-2 и подавление деградации брадикинина приводят к росту сывороточных уровней NO и повышают его биодоступность [9]. Дигидропиридиновые БКК, взаимодействуя с одноименными рецепторами, блокируют кальциевые каналы, тем самым уменьшая трансмембранный ток ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов. Независимо от этого, благодаря своей подавляющей перекисное окисление липидов антиоксидантной активности, БКК также защищают эндотелиальные клетки от АФК-индуцированной гибели [10]. Сочетание терапии иАПФ и БКК, например, в виде фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла (Престанс, «Сервье», Франция), обеспечивает преимущество применения двух взаимодополняющих механизмов действия. Синергизм, ведущий к более эффективному снижению АД, объясняется вазодилатирующим действием каждого. Амлодипин, расширяя просвет сосудов, стимулирует как ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), так и симпатическую нервную систему, что может привести к рефлекторной вазоконстрикции и тахикардии. Однако блокирование РААС периндоприлом противодействует этому эффекту, приводя к более выраженному снижению АД [11].

Необходимость целенаправленного лекарственного воздействия на поддержание функционального статуса сосудов обусловлена также существованием эндотелий-тропных вирусов, в частности SARS-CoV-2, инициатора пандемии COVID-19. Вклад ви-

руса в пагубную по природе эволюцию сердечно-сосудистого континуума обусловлен в первую очередь сродством S-протеина с рецептором АПФ в клетках-мишенях, результатом чего являются деградация мРНК последнего и накопление АТ II. Параллельно наблюдается снижение концентрации протективных фенотипов АТ 1–7. Примечательно, что высокая экспрессия АПФ характерна и для миокарда, что определяет прямое повреждающее действие вируса на сердце [12]. Иницируемый вирусом цитокиновый шторм является второй точкой приложения его повреждающего действия. Высокие уровни провоспалительных цитокинов обладают прямым повреждающим действием на эндотелий, вызывая его дестабилизацию и гиперпроницаемость, и на ткань миокарда, способствуя их ремоделированию. Развивающаяся в условиях вирусемии эндотелиальная дисфункция сохраняется и после элиминации инфекционного агента, а значит, развития ассоциированных с ней кардиологических состояний не избежать без должной фармакологической поддержки, коей, в том числе, является прием иАПФ и, для более полноценного эффекта, БКК [13].

Выраженность эндотелиальной дисфункции прогрессивно возрастает с увеличением числа сердечно-сосудистых факторов риска, которые непосредственно влияют на индивидуальное сосудистое здоровье. Синергическое действие гипергликемии, гиперурикемии, дислипидемии, гипертензии, курения, старения, пола, ожирения неблагоприятно влияет на структурную и функциональную целостность эндотелия сосудов, вектор эндотелий-зависимых эффектов смещается в сторону вазоконстрикции, провоспалительного и тромботического фенотипа [14].

Полиморфная метаболическая скомпрометированность кардиологических пациентов, объединяющая в себе нарушения углеводного и липидного обмена, скрывает определенные сложности лечения, что требует ювелирной точности в подборе оптимальных фармакологических комбинаций. Сегодня неоспорим и факт влияния метаболического статуса на биоэнергетику компонентов врожденного и приобретенного иммунитета, в частности, роли патологической реактивности (иммуно-гормональной дисфункции) жировой ткани в эволюции сердечно-сосудистого континуума. Избыток последней (*абсолютный и относительный*) не только ассоциирован с развитием липотоксического фиброза миокарда и формированием устойчивых аритмий, в частности, фибрилляции предсердий (ФП), но и значительно усугубляет течение ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ),

форсирует становление специфического фенотипа хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса [15, 16]. Широкий функциональный диапазон жировой ткани определяет ее клеточный состав, включающий адипоциты и стромальный сосудистый комплекс, представленный, в том числе, лимфоцитами и макрофагами. В условиях адекватного энергетического баланса на долю последних приходится лишь от 5 до 10%, в то время как при развитии ожирения процент возрастает до 50, ввиду активного рекрутирования макрофагов из сосудистого русла. Очевидно, что «новые» клетки отличаются от резидуальных по профилю мембранных белков и секретируемых цитокинов. В итоге жировой ткани присущи два фенотипа макрофагов: классически активируемые M1-макрофаги-рекруты, экспрессирующие CD11c и вырабатывающие провоспалительные цитокины TNF- α и IL-6, и альтернативно активирующиеся M2-макрофаги-резиденты, которым свойственна экспрессия как провоспалительных фагоцитоз-ассоциированных рецепторов маннозы CD206 и галактозы-C-лектина 1-го типа (MGL1), так и профибротического трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) [17, 18]. Патологическое ремоделирование жировой ткани характеризуется преобладанием гипертрофического адипогенеза, что ведет к недостаточности ее васкуляризации ввиду несовершенства ангиогенеза. Это влечет за собой развитие выраженной гипоксии, инициируя апоптоз и ишемический некроз адипоцитов, что стимулирует инфильтрацию ткани провоспалительными M-1 макрофагами с образованием гранулемоподобных структур вокруг поврежденных и погибших адипоцитов [19]. Дополнительно в состав «гранулем» входят и клетки неспецифического иммунитета (до 10%), представленные T и B лимфоцитами, NK-клетками (CD8⁺). То есть при ожирении в тканях повышается число не только макрофагов, но и иммуноглобулин G продуцирующих B-лимфоцитов, ввиду чего резко возрастает продукция всего спектра провоспалительных цитокинов [20, 21]. В результате организм находится в состоянии персистирующего метавоспаления, являющегося главным подспорьем для прогрессирования кардиоваскулярных осложнений на фоне уже имеющихся метаболических сдвигов. К слову, о последних: повышенная макрофагальная инфильтрация и концентрация цитокинов блокируют проведение сигналов инсулина, то есть способствуют развитию инсулинорезистентности, а сопутствующая им гиперлептинемия (*и последующая лептинорезистентность*) не только приводит к усилению оксидативного стресса и подавлению синтеза NO, но и проявляет функциональный синергизм с АТ II.

Это значительно ухудшает функцию эндотелия, усугубляет АГ и атеросклероз [22, 23].

Развивающееся у данного контингента пациентов поражение миокарда в узком смысле «полиэтиологично». Гиперстимуляция РААС и симпатoadrenalовой системы, длительное повышение пред- и постнагрузки в условиях АГ являются основными причинами нарушений геометрии сердца, быстрого развития ГЛЖ. Тем не менее специфика липотоксического поражения сердечной мышцы с ее фиброзом и последующим формированием СН кроется в висцеральном дизадиопоцитозе, в частности, эпикардальном ожирении (ЭО). Последнее не только приводит к диастолической дисфункции, сковывая сердце в «жировом панцире», но и является источником токсичных свободных жирных кислот (СЖК), приводящих к липидной инфильтрации синцития, а также избыточного количества провоспалительных цитокинов (IL-8, IL-6, TNF- α) и профибротических агентов (TGF- β , MMP-3). В результате активации миокардиальных фибробластов возрастает продукция коллагена III типа, приводя к интерстициальному фиброзу. Следствием гиперлептинемии/лептинорезистентности является повышенная продукция васкулоэндотелиального фактора роста (VEGFA), инициатора периваскулярного фиброза [24, 25]. Генез ФП также не лишен иммуновоспалительного компонента, о чем свидетельствуют результаты исследований J. Li (2010) и Y. Ishii (2021). Полученные данные демонстрируют значительное преобладание сывороточного TNF- α и IL-8 у лиц с персистирующей и постоянной формами ФП в сравнении с пароксизмальной [26, 27], что сопоставимо с концепцией персистирующего липовоспаления, поддерживающего высокий профиль соответствующих цитокинов.

Таким образом, при выборе оптимальной фармакотерапии особое внимание стоит уделить минимизации метаболических сдвигов, способных не только усугубить течение сердечной патологии, но и спровоцировать ряд осложнений, например, сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа) [28]. Среди предложенных фиксированных комбинаций наименьшая частота развития СД характерна для БКК + иАПФ, о чем свидетельствуют результаты исследования ASCOT-BPLA. На фоне 5,5-летней терапии комбинацией периндоприл + амлодипин развитие СД наблюдали только у 8,0% пациентов, в то время как на фоне приема «БАБ-основанной» терапии (атенолол + тиазидный диуретик) СД развилась у 11,4% пациентов [29]. Такой положительный эффект прежде всего обеспечивает периндоприл, который увеличивает захват глюкозы скелетной мускулатурой посредством активации GLUT4 и гексо-

киназы. Дополнительная примечательная способность иАПФ восполнять потери калия не только восстанавливает глюкозотолерантность клеток-мишеней, но и способствует сохранению инкреторной функции поджелудочной железы, снижающейся в условиях гипокалиемии. Это повышает чувствительность клеток к инсулину, обеспечивая адекватный контроль гликемии, и ликвидирует вероятность СД (ALLHAT, CAPPP, HOPE, PEACE, DREAM и STOP-2). Схожей точки зрения придерживается M. Marre (2007), демонстрируя в своем труде 15 % (0,86 (0,78–0,95, доверительный интервал (ДИ) 95 %) снижение частоты СД на фоне приема иАПФ в сравнении с плацебо. Индифферентность БКК в отношении риска развития СД, как у мужчин 1,03 (0,83–1,28, ДИ 95 %), так и у женщин 1,08 (0,92–1,26, ДИ 95 %) [30], сопоставима с данными других исследований [31, 32]. Тем не менее не стоит пренебрегать положительными эффектами БКК, в частности, антиатерогенным и нефропротективным, что критически важно для больных СД. Также стоит учесть взаимное потенцирование основных и плейотропных эффектов препаратов при их рациональной комбинации: так, по данным метааналитического исследования H. Y. Wu (2013), эффективность приема фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин на 44 % превосходила монотерапию иАПФ (0,56 (0,16–1,95, ДИ 95 %)) и на 33 % — БКК (0,67 (0,18–2,43, ДИ 95 %)) в отношении общей смертности.

Неоднократно проведенные исследования доказывают положительное влияние амлодипина на липидный профиль пациентов с ССЗ. Клиническое исследование PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) представило результаты ультразвукового исследования сонных артерий у 678 испытуемых. У группы плацебо толщина комплекса интима-медиа увеличилась на 0,033 мм в течение 3 лет наблюдения, а у группы, принимающей амлодипин, наоборот, снизилась на 0,013 мм ($P = 0,007$). Изменения общей сонной артерии за 3 года составили: $-0,046$ мм регрессии для амлодипина по сравнению с $+0,011$ мм регрессии для плацебо (95 % ДИ при разнице от $-0,090$ до $-0,024$ мм) [33]. Значительное замедление прогрессирования атеросклероза сонных артерий при приеме амлодипина было также подтверждено клиническим исследованием CAMELOT (The Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) [34].

Неоспоримым остается тот факт, что периндоприл относится к метаболически нейтральным препаратам, что подтверждается множественными независимыми исследованиями. В работе R. Werida

(2020) авторы изучали влияние иАПФ, в частности периндоприла, на уровень адипонектина у пациентов с артериальной гипертензией. Согласно результатам, периндоприл способствует значительному повышению уровня адипонектина, в сравнении с модификацией образа жизни ($1,53 \pm 0,51$ и $0,92 \pm 0,43$ пг/мл соответственно). При этом оценка липидного профиля пациентов до и во время лечения не изменилась, что подтверждает его нейтральность в отношении уровня липидов плазмы крови [35]. Схожие результаты были получены и другими исследователями [36]. Несмотря на отсутствие значимых положительных изменений липидного профиля у лиц, принимающих периндоприл, было показано, что он способствует снижению толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и поддерживает структуру кровеносных сосудов, тем самым предотвращая развитие ССО [37].

Хорошо известно, что БКК увеличивают почечную экскрецию мочевой кислоты, в то время как иАПФ сокращают ее реабсорбцию в почечных проксимальных канальцах, оказывая взаимное потенцирующее урикозурическое действие [38]. Наиболее наглядно эффективность периндоприла и амлодипина в отношении уровня мочевой кислоты была продемонстрирована в исследовании ACES (Antihypertensive Combinations' Long Term Efficacy Comparing Study). Исследуемая группа объединила 9124 пациента, из которых фиксированную комбинацию амлодипин и периндоприл получали 3888 человек. В результате шестимесячного наблюдения были оценены не только антигипертензивные эффекты комбинации иАПФ и БКК, но и их влияние на различные биохимические показатели крови. Было обнаружено положительное влияние не только на липидный и углеводный профили пациентов, но и на обмен мочевой кислоты (от 316 ± 82 до 298 ± 71 ммоль/л ($p < 0,0001$ для всех переменных)) [39].

Долгосрочное благоприятное влияние на сердечно-сосудистую смертность амлодипина с периндоприлом в качестве антигипертензивной терапии в сочетании со статинами убедительно демонстрируют исследования ASCOT Legacy и ПРОРЫВ [40].

Выводы

Подводя итог, очевидно, что высокая эффективность фиксированной комбинации амлодипин + периндоприл (Престанс, «Сервье», Франция) в лечении АГ-ассоциированных заболеваний обусловлена широким спектром взаимодополняющих фармакодинамических эффектов обозначенных препаратов. Метаболическая нейтральность обозначенной комбинации, а в некоторых случаях и доказанная

ее способность замедлять прогрессию метаболического дисбаланса заслуживает отдельного внимания, поскольку именно это свойство в совокупности с антигипертензивным эффектом делает ее препаратом выбора у большей части пациентов с артериальной гипертензией.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья подготовлена при информационной поддержке компании «Сервье» (Франция), что никоим образом не повлияло на мнение авторов и материал статьи. / The article was prepared with the informational support of the Servier company (France), which in no way affected the opinion of the authors and the presented data.

Список литературы / References

1. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
2. Dat TV, Tu VL, Thu LNA, Quang NNA, Binh V, Nga NTQ et al. Effectiveness of perindopril/amlodipine fixed-dose combination in the treatment of hypertension: a systematic review. *Front Pharmacol.* 2024;14:1156655. doi:10.3389/fphar.2023.1156655
3. Gimbrone MA Jr, Garcia-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):620–636. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306301
4. Malekmohammad K, Sewell RDE, Rafieian-Kopaei M. Antioxidants and atherosclerosis: mechanistic aspects. *Biomolecules.* 2019;9(8):301. doi:10.3390/biom9080301
5. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(8 Suppl):C7-C12. doi:10.1016/j.jacc.2005.09.068
6. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol.* 2021;101(Pt B):107598. doi:10.1016/j.intimp.2021.107598
7. Higashi Y, Kihara Y, Noma K. Endothelial dysfunction and hypertension in aging. *Hypertens Res.* 2012;35(11):1039–1047. doi:10.1038/hr.2012.138
8. Li R, Mi X, Yang S, Yang Y, Zhang S, Hui R et al. Long-term stimulation of angiotensin II induced endothelial senescence and dysfunction. *Exp Gerontol.* 2019;119:212–220. doi:10.1016/j.exger.2019.02.012
9. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial dysfunction and hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:511–540. doi:10.1007/5584_2016_90
10. Kelly AS, Gonzalez-Campoy JM, Rudser KD, Katz H, Metzger AM, Thalini M et al. Carvedilol-lisinopril combination therapy and endothelial function in obese individuals with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2012;14(2):85–91. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00569.x
11. Ferrari R. Optimizing the treatment of hypertension and stable coronary artery disease: clinical evidence for fixed-combination perindopril/amlodipine. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(12):3543–3557. doi:10.1185/03007990802576302
12. Xu S, Ilyas I, Little PJ, Li H, Kamato D, Zheng X et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: from mechanism to pharmacotherapies. *Pharmacol Rev.* 2021;73(3):924–967. doi:10.1124/pharmrev.120.000096
13. Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):757–760. doi:10.1080/22221751.2020.1746200
14. Benincasa G, Coscioni E, Napoli C. Cardiovascular risk factors and molecular routes underlying endothelial dysfunction: Novel opportunities for primary prevention. *Biochem Pharmacol.* 2022;202:115108. doi:10.1016/j.bcp.2022.115108
15. Mouton AJ, Li X, Hall ME, Hall JE. Obesity, hypertension, and cardiac dysfunction novel roles of immunometabolism in macrophage activation and inflammation. *Circ. Res.* 2020;126:789–806. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.312321
16. Mendoza MF, Kachur SM, Lavie CJ. Hypertension in obesity. *Curr Opin Cardiol.* 2020;35(4):389–396. doi:10.1097/HCO.0000000000000749
17. Boutens L, Stienstra R. Adipose tissue macrophages: going off track during obesity. *Diabetologia.* 2016;59(5):879–894. doi:10.1007/s00125-016-3904-9
18. Liu R, Nikolajczyk BS. Tissue immune cells fuel obesity-associated inflammation in adipose tissue and beyond. *Front Immunol.* 2019;10:1587. doi:10.3389/fimmu.2019.01587
19. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1821–1830. doi:10.1172/JCI19451
20. Crewe C, An YA, Scherer PE. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. *J Clin Invest.* 2017;127(1):74–82. doi:10.1172/JCI88883
21. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res.* 2005;46(11):2347–2355. doi:10.1194/jlr.M500294-JLR200
22. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, Gaw A et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation.* 2001;104(25):3052–3056. doi:10.1161/hc5001.101061
23. Koh KK, Park SM, Quon MJ. Leptin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *Circulation.* 2008;117(25):3238–3249. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.741645
24. Гриценко О. В., Чумакова Г. А., Груздева О. В., Шевляков И. В. Взаимосвязь эпикардального ожирения и уровней маркеров фиброза миокарда. Российский кардиологический журнал. 2019;4(4):13–19. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-13-19 [Gritsenko OV, Chumakova GA, Gruzdeva OV, Shevlyakov IV. The relationship of epicardial obesity and levels of cardiac fibrosis markers. Russian Journal of Cardiology. 2019;4(4):13–19. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-13-19. In Russian].
25. Mellor KM, Bell JR, Ritchie RH, Delbridge LM. Myocardial insulin resistance, metabolic stress and autophagy in diabetes. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2013;40(1):56–61. doi:10.1111/j.1440-1681.2012.05738.x
26. Li J, Solus J, Chen Q, Rho YH, Milne G, Stein CM et al. Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2010;7(4):438–444. doi:10.1016/j.hrthm.2009.12.009
27. Ishii Y, Abe I, Kira S, Harada T, Takano M, Oniki T et al. Detection of fibrotic remodeling of epicardial adipose tissue in patients with atrial fibrillation: Imaging approach based on histological observation. *Heart Rhythm O2.* 2021;2(4):311–323. doi:10.1016/j.hroo.2021.05.006

28. Потешкина Н. Г. Артериальная гипертензия и сахарный диабет: поиск оптимальной терапии — опыт применения периндоприла А/амлодипина. Российский кардиологический журнал. 2014;(12):64–70. doi:10.15829/1560-4071-2014-12-64-70 [Poteshkina NG. Arterial hypertension and diabetes mellitus: a quest for optimal treatment — an experience of perindopril A/amlodipine usage. Russian Journal of Cardiology. 2014;(12):64–70. doi:10.15829/1560-4071-2014-12-64-70. In Russian].

29. Gupta AK, Dahlof B, Dobson J, Sever PS, Wedel H, Poulter NR. Determinants of new-onset diabetes among 19,257 hypertensive patients randomized in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm and the relative influence of antihypertensive medication. *Diabetes Care*. 2008;31(5):982–988. doi:10.2337/dc07-1768

30. Marre M, Leye A. Effects of perindopril in hypertensive patients with or without type 2 diabetes mellitus, and with altered insulin sensitivity. *Diab Vasc Dis Res*. 2007;4(3):163–173. doi:10.3132/dvdr.2007.037

31. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, Liao WC, Peng YS, Hung KY et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *Br Med J*. 2013;347: f6008. doi:10.1136/bmj.f6008

32. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369(9557):201–207. doi:10.1016/S0140-6736(07)60108-1

33. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation*. 2000;102(13):1503–1510. doi:10.1161/01.cir.102.13.1503

34. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(18):2217–2225. doi:10.1001/jama.292.18.2217

35. Werida R, Khairat I, Khedr L, El-Sisi AE. Comparative effects of enalapril versus perindopril on serum levels of leptin and adiponectin in hypertensive patients. *Acta Cardiol*. 2020;75(6):551–556. doi:10.1080/00015385.2019.1636533

36. Bak JF, Gerdes LU, Sørensen NS, Pedersen O. Effects of perindopril on insulin sensitivity and plasma lipid profile in hypertensive non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Med*. 1992;92(4B):69S-72S. doi:10.1016/0002-9343(92)90151-z

37. Nedogoda SV, Ledyeva AA, Chumachok EV, Tsoma VV, Mazina G, Salasyuk AS et al. Randomized trial of perindopril, enalapril, losartan and telmisartan in overweight or obese patients with hypertension. *Clin Drug Investig*. 2013;33(8):553–561. doi:10.1007/s40261-013-0094-9

38. Ueno S, Hamada T, Taniguchi S, Ohtani N, Miyazaki S, Mizuta E et al. Effect of antihypertensive drugs on uric acid metabolism in patients with hypertension: cross-sectional cohort study. *Drug Res (Stuttg)*. 2016;66(12):628–632. doi:10.1055/s-0042-113183

39. Nádházi Z, Dézsi CA. The results of ACES (Antihypertensive Combinations' Long Term Efficacy Comparing Study): analysis of metabolic effects of antihypertensive combination therapies. *Clin Drug Investig*. 2016;36(10):819–827. doi:10.1007/s40261-016-0431-x

40. Нагорный М. Б., Кучмин А. Н. Обзор результатов ASCOT Legacy 20 лет. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5457. doi:10.15829/1560-4071-2023-5457 [Nagorny MB, Kuchmin AN. Review of 20-year results of ASCOT Legacy. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5457. doi:10.15829/1560-4071-2023-5457. In Russian].

Информация об авторах

Свеклина Татьяна Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны РФ, ORCID: 0000-0001-9546-7049, e-mail: Sveklinats@mail.ru;

Кучмин Алексей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны РФ, ORCID: 0000-0003-2888-9625, e-mail: kuchmin.63@mail.ru;

Коняев Владислав Вячеславович — студент 6-го курса ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны РФ, ORCID: 0000-0002-8347-2286, e-mail: konyaevvladislav@yandex.ru;

Октысюк Полина Дмитриевна — студент 6-го курса ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны РФ, ORCID: 0000-0003-1956-2110, e-mail: polinaok99@gmail.com;

Речкалова Алина Игоревна — студент 6-го курса ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны РФ, ORCID: 0000-0002-3542-9013.

Author information

Tatiana S. Sveklina, MD, PhD, Associate Professor, Internal Diseases Propedeutics Department, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0001-9546-7049, e-mail: Sveklinats@mail.ru;

Alexey N. Kuchmin, MD, PhD, DSc, Head and Professor, Department of Propedeutics of Internal Diseases, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0003-2888-9625, e-mail: kuchmin.63@mail.ru;

Vladislav V. Konyaev, the 6th Year Student, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0002-8347-2286, e-mail: konyaevvladislav@yandex.ru;

Polina D. Oktysyuk, the 6th Year Student, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0003-1956-2110, e-mail: polinaok99@gmail.com;

Alina I. Rechkalova, the 6th Year Student, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0002-3542-9013.