

Прибылова Н. Н., Яковлева М. В., Прибылов С. А.,
Барбашина Т. А., Гаврилюк Е. В., Маль Г. С., Прибылов В. С.

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия

АНГИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК II–III СТАДИИ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ

Цель	Изучить состояние коронарного русла по данным коронарографии (КГ) у больных с хронической формой ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с хронической болезнью почек (ХБП) II–III стадии, а также оценить влияние комплексной терапии с периндоприлом и комбинированным препаратом – периндоприл/амлодипина в течение 12 нед на динамику ригидности сосудистой стенки, функции эндотелия, структурно-функциональных параметров сердца у данной категории пациентов после коронарного стентирования.
Материал и методы	В исследование включены 87 пациентов с хронической формой ИБС, АГ в сочетании с ХБП II–III стадии, которым была выполнена КГ в связи с неэффективностью антиангинальной терапии периндоприлом в дозе 10 мг/сут; 2-я – 25 пациентов, которым проведено коронарное стентирование и терапия с периндоприлом; 3-я подгруппа – 34 пациента, которым после стентирования был назначен комбинированный препарат периндоприл/амлодипин. Группу сравнения составили 47 больных ИБС, АГ с сохраненной функцией почек. Исходно и через 12 нед лечения оценивали анатомо-функциональные параметры сердца, показатели ригидности артериальной стенки: скорость распространения пульсовой волны, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, индекс аугментации, центральное систолическое, пульсовое давление в аорте, эндотелийзависимую вазодилатацию; содержание эндотелина-1 (ЭТ-1), метаболиты оксида азота в плазме крови.
Результаты	У больных ИБС, АГ и ХБП II–III стадии жесткость артериальной стенки более выражена, чем у пациентов с сохраненной функцией почек. При ХБП уровни ЭТ-1 были статистически значимо выше, а оксида азота – ниже. Включение в комплексную терапию периндоприла привело к значительному гипотензивному эффекту во всех подгруппах, улучшению функции почек, позитивной динамике показателей ригидности артериальной стенки, функции эндотелия. У пациентов, перенесших коронарное стентирование, наблюдались более выраженные изменения данных параметров, чем у получавших только консервативную терапию. Применение после стентирования периндоприла/амлодипина оказало наиболее значимое ангиопротективное и кардиопротективное влияние.
Заключение	Больные ИБС, АГ в сочетании с ранними стадиями ХБП имеют выраженные нарушения анатомо-функционального состояния артериальных сосудов и сердца. Включение в терапию периндоприла приводит не только к гипотензивному эффекту, но и оказывает позитивное действие на механизмы прогрессирования данной сочетанной патологии.
Ключевые слова	Ишемическая болезнь сердца; хроническая болезнь почек; ригидность артериальной стенки; эндотелин-1; периндоприл/амлодипин
Для цитирования	Pribylova N.N., Yakovleva M.V., Pribylov S.A., Barbashina T.A., Gavriljuk E.V., Mal' G.S. et al. Angioprotective Effects of Antihypertensive Therapy in Patients With Ischemic Heart Disease and Chronic Kidney Disease Stages 2–3 After Coronary Stenting. <i>Kardiologiia</i> . 2021;61(8):14–22. [Russian: Прибылова Н.Н., Яковлева М.В., Прибылов С.А., Барбашина Т.А., Гаврилюк Е.В., Маль Г.С. и др. Ангиопротективные эффекты антигипертензивной терапии у больных ишемической болезнью сердца и хронической болезнью почек II–III стадии после коронарного стентирования. <i>Кардиология</i> . 2021;61(8):14–22]
Автор для переписки	Барбашина Татьяна Анатольевна. E-mail: blekas33@yandex.ru

Введение

В современном мире сердечно-сосудистые заболевания удерживают устойчивое лидерство в качестве причины смертности населения [1]. В последние годы большой вклад в структуру сердечно-сосудистой смертно-

сти вносят случаи ишемической болезни сердца (ИБС) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) и хронической болезнью почек (ХБП). Ранее было показано, что даже начальная дисфункция почек связана с сердечно-сосудистой смертностью: относительный риск смер-

ти увеличивался для каждого уменьшения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 5 мл/мин/1,73 м², и эти ассоциации сохранялись после поправок на основные факторы риска (ФР) [2]. Как известно, АГ способствует ускорению атеросклеротических процессов, вызывает повреждение почек. ИБС и ХБП – заболевания, прогрессирование которых взаимно отягощает течение друг друга [3, 4]. Наличие ХБП ухудшает исходы хирургического лечения ИБС [5].

Цель

Изучить состояние коронарного русла по данным коронарографии (КГ) у больных с хронической формой ИБС, АГ в сочетании с ХБП II–III стадии, а также оценить влияние комплексной терапии с периндоприлом и комбинированным препаратом периндоприлом/амлодипином в течение 12 нед на динамику показателей ригидности сосудистой стенки, функции эндотелия, структурно-функциональных параметров сердца у пациентов данной категории после коронарного стентирования.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе регионального сосудистого центра Курской областной клинической больницы как открытое сравнительное проспективное нерандомизированное. Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом и соответствовал принципам Хельсинкской декларации. У всех больных получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения являлись возраст от 50 до 75 лет, наличие подтвержденной ИБС: положительный тредмил-тест и/или документированный инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, данные КГ, неконтролируемая АГ, ХБП II–III стадии.

Критерии исключения: ожирение, сахарный диабет, острые и хронические воспалительные заболевания почек, острые формы ИБС, тяжелая сопутствующая патология, влияющая на функцию сердечно-сосудистой системы, почек, воспалительные процессы, а также психические расстройства, которые могут влиять на приверженность к лечению; терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторами ангиотензина II в течение последних 3 мес.

В исследование были включены 87 пациентов с хронической формой ИБС, АГ в сочетании с ХБП II–III стадии (основная, или 1-я, группа) и 47 больных ИБС, АГ с сохраненной функцией почек (группа сравнения, или 2-я группа). Пациенты обеих групп имели стабильную стенокардию напряжения II–III функционального класса, целевые уровни артериального давления (АД) не были достигнуты на фоне предшествующей терапии.

Все больные получали стандартную терапию (бета-адреноблокаторы, статины, антитромбоцитарные средства). Всем пациентам проводилась КГ в связи с планируемым хирургическим лечением из-за неэффективности антиангинальной терапии.

После КГ пациенты с хронической формой ИБС, АГ в сочетании с ХБП II–III стадии были разделены на 3 подгруппы: 1-я подгруппа – 28 пациентов, которые получали комплексную консервативную терапию с периндоприлом А в дозе 10 мг/сут; чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) не было выполнено из-за отсутствия показаний или в связи с техническими причинами; 2-я подгруппа – 25 пациентов, которым было выполнено коронарное стентирование и проводилась аналогичная терапия с периндоприлом, 3-я подгруппа – 34 пациента, подвергнутые коронарному стентированию и получавшие базисную терапию и комбинированный препарат периндоприл/амлодипин с титрованием дозы.

Лабораторные и инструментальные исследования, КГ выполняли до начала лечения и через 12 нед терапии.

Снижение СКФ диагностировано за 1–5 лет до госпитализации, подтверждено расчетом по формуле MDRD при поступлении, и снижение было не менее 45 мл/мин/1,73 м².

Региональную жесткость артерий оценивали с помощью объемной сфигмографии на приборе VS-1500 («Fukuda Denshi», Япония). В динамике изучены следующие показатели ригидности артериальной стенки: скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ–CAVI), индекс аугментации в аорте (AI), центральное систолическое и пульсовое аортальное давление (цСАД, цПАД).

Диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) и систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) определяли методом эхокардиографии в соответствии с международными рекомендациями [6] на аппарате Aloka SSD 1700.

Для оценки степени дисфункции эндотелия использовали ультразвуковой метод оценки потокзависимой вазодилатации в пробе с окклюзионной реактивной гиперемией (D. S. Celermajer, 1992) с использованием ультразвукового аппарата LOGIQ 500 MD.

Стабильные метаболиты оксида азота определяли спектрофотометрическим методом с использованием реактива Грисса. Исследование содержания эндотелина-1 (ЭТ-1) выполняли иммуноферментным методом с помощью набора реагентов Endothelin 1–21.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью пакета программ Statistica 10.0. Определяли средние величины и стандартные отклонения (M±SD), рассчитывали параметрический t-критерий Стьюдента. Использовали непараметри-

ческий ранговый критерий Вилкоксона для связанных выборок, а для несвязанных – критерий Манна–Уитни. Рассчитывали коэффициент парной линейной корреляции Пирсона и коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов, их лабораторные параметры и данные КГ представлены в табл. 1.

У исследуемых пациентов с ХБП уровни общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов не имели статистически значимых различий с контрольной группой больных без нарушений функции почек. Однако атерогенность липидных сдвигов у больных с дисфункцией почек более выражена, так как статистически значимо выше концентрация Апо-В липопротеидов ($144 \pm 10,2$ мг/дл), что привело к различиям отношения апоВ/апоА1: 1,36 и 1,12 соответственно.

По данным КГ, более выраженный атеросклероз имелся в группе сравнения (табл. 1) у пациентов с ИБС, АГ и сохраненной функцией почек. Так, без гемодинамически значимого стеноза в коронарных артериях (КА) бы-

ло 18,4% пациентов с ИБС и ХБП II–III стадии, в группе ИБС без патологии почек – 6,4%, а стеноз одной КА выявлен у 44,8% пациентов при ИБС с ХБП и у 21,3% в группе сравнения.

При дисфункции почек стеноз КА чаще определялся в проксимальной трети сосуда (42%), чем у пациентов группы сравнения (36%).

Таким образом, при сходной тяжести клинической картины стабильной стенокардии в группе пациентов с ранней и умеренной дисфункцией почек чаще встречалась необструктивная ИБС.

При исследовании ригидности артериальной стенки получены следующие результаты (табл. 2). В группе сравнения СРПВ была увеличена лишь у 12,5% обследуемых, а в основной группе – у 85%; причем СРПВ > 12 м/с наблюдалась у 37% человек, что рассматривается как самостоятельный ФР развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ. Исходные значения индексов аугментации, СЛСИ и цСАД, цПАД были статистически значимо выше в основной группе. Таким образом, у пациентов с ИБС и АГ в сочетании с ХБП II–III стадии выявлены более высокие основные показатели жесткости сосудистой стенки, что позволяет предположить существенный вклад ригидности артери-

Таблица 1. Характеристика групп пациентов

Показатель	1-я группа (n=87)	2-я группа (n=47)
Возраст, годы	$68 \pm 5,7$	$68 \pm 8,5$
Мужчины, абс. (%)	57 (65,5)	37 (78,7)
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	48 (55,2)	24 (51,1)
Длительность АГ, годы	$15,3 \pm 4,4$	$11,3 \pm 2,7$
Курящие, абс. (%)	37 (42,5)	19 (40,4)
Индекс массы тела, кг/м ²	$24,5 \pm 2,4$	$22,8 \pm 1,8$
Креатинин, мкмоль/л	$148 \pm 11^*$	73 ± 14
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	$51 \pm 1,4^*$	$96 \pm 5,8$
САД, мм рт. ст.	175 ± 14	161 ± 18
ДАД, мм рт. ст.	$108 \pm 12^*$	93 ± 8
Общий холестерин, ммоль/л	$6,2 \pm 0,8$	$5,9 \pm 0,5$
Триглицериды, ммоль/л	$1,9 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,3$
ХС ЛНП, ммоль/л	$4,3 \pm 0,4$	$3,9 \pm 0,5$
Апо-А липопротеиды, мг/дл	$106 \pm 10,1$	$107 \pm 11,2$
Апо-В липопротеиды, мг/дл	$144 \pm 10,2^*$	$120 \pm 9,8$
Данные КГ, абс. (%)		
без гемодинамически значимого атеросклероза	16 (18,4) *	3 (6,4)
поражение одной коронарной артерии	39 (44,8) *	10 (21,3)
двухсосудистое поражение	12 (13,8) *	14 (29,8)
трехсосудистое поражение	20 (23,0) *	20 (42,6)

АГ – артериальная гипертензия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; КГ – коронарография; * – $p < 0,01$.

Таблица 2. Показатели ригидности артериальной стенки, дисфункции эндотелия, диастолической функции сердца и СДЛА у пациентов изучаемых групп

Показатель	1-я группа (n=87)	2-я группа (n=47)
СРПВ, м/с	$12,21 \pm 0,21^*$	$8,67 \pm 0,30$
АГ, абс.	$1,39 \pm 0,14^*$	$1,13 \pm 0,16$
цСАД, мм рт. ст.	$156 \pm 9,1^*$	$134 \pm 11,6$
цПАД, мм рт. ст.	$59 \pm 7,4^*$	$39 \pm 6,4$
R-SAVI (СЛСИ)	$10,12 \pm 0,71^*$	$8,64 \pm 0,32$
L-SAVI (СЛСИ)	$10,08 \pm 0,42^*$	$8,73 \pm 0,23$
R-ABI (ЛПИ)	$1,18 \pm 0,12$	$1,16 \pm 0,17$
L-ABI (ЛПИ)	$1,18 \pm 0,10$	$1,15 \pm 0,12$
Эндотелин-1, фмоль/мл	$2,00 \pm 0,08^*$	$1,03 \pm 0,06$
Оксид азота, мкмоль/л	$4,81 \pm 0,22^*$	$6,08 \pm 0,12$
КДР ЛЖ, см	$4,6 \pm 0,30^*$	$4,2 \pm 0,25$
КСР ЛЖ, см	$3,8 \pm 0,20$	$3,4 \pm 0,29$
ФВ ЛЖ, %	$62,2 \pm 3,71$	$63,4 \pm 4,84$
Е/А, абс.	$2,2 \pm 0,03^*$	$1,5 \pm 0,02$
СДЛА, мм рт. ст.	$42,3 \pm 1,3^*$	$30,2 \pm 1,4$

* – $p < 0,05$. СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; СРПВ – скорость распространения пульсовой волны; АГ – индекс аугментации; цСАД – центральное систолическое аортальное давление; цПАД – центральное пульсовое аортальное давление; SAVI, СЛСИ – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; Е/А – отношение пиковых скоростей в фазу раннего диастолического наполнения (Е) и позднего диастолического наполнения (А).

альной стенки в развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с дисфункцией почек.

Известно, что увеличение СРПВ ассоциируется с вероятностью прогрессирования ХБП. В группе пациентов с ИБС, АГ и ХБП имелась сильная отрицательная корреляция между СКФ и СРПВ ($r = -0,75$; $p = 0,001$), в группе сравнения – $r = -0,43$ ($p < 0,05$). При ХБП выявлены отрицательные корреляции между СКФ и цСАД ($r = -0,58$; $p < 0,01$), СЛСИ ($r = -0,39$; $p < 0,05$). СЛСИ был повышен у всех пациентов с ИБС и ХБП, а в группе сравнения – лишь у 40% лиц. Вместе с тем при расчете коэффициента Спирмена тесная связь между СЛСИ и коронарным атеросклерозом характерна только для пациентов 2-й группы ($r = 0,75$; $p < 0,001$). Полученные результаты подтверждают, что у пациентов с ИБС, АГ и дисфункцией почек тяжесть коронарного атеросклероза и степень клинической выраженности ИБС не всегда прямо пропорциональны друг другу.

При оценке функции расслабления ЛЖ мы установили ригидный тип диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ) с повышением отношения $E/A > 2,0$ у 42,5% больных ИБС и АГ при сочетании с ХБП, а в группе сравнения – только у 20% пациентов. Отношение $E/A \geq 2,0$ указывает на высокое давление в левом предсердии. Диаметр левого предсердия составил $4,8 \pm 0,4$ см при сопутствующей дисфункции почек, а в группе сравнения –

$4,3 \pm 0,3$ см. I тип ДДЛЖ ($E/A < 0,8$) был у 1/3 пациентов с ИБС и ХБП.

В обеих группах наблюдалось увеличение концентрации ЭТ-1 (у здоровых $0,25 \pm 0,01$ фмоль/мл). Уровень ЭТ-1 при ИБС, АГ и ХБП на 51% был выше, чем в группе сравнения. Содержание оксида азота было ниже в основной группе ($4,81 \pm 0,22$ мкмоль/л против $6,08 \pm 0,12$ мкмоль/л соответственно; $p < 0,05$). Выявлены положительная корреляция между содержанием оксида азота и СКФ ($r = 0,58$; $p < 0,01$) и отрицательная корреляция между концентрацией ЭТ-1 и СКФ ($r = -0,72$; $p < 0,001$).

У больных при сочетании ИБС, АГ и ХБП II–III стадии наблюдались недостаточная дилатация плечевой артерии в 80% случаев (в группе сравнения – в 68%), патологическая вазоконстрикция в 2,5% (в группе сравнения – в 1,2%), нормальная функция зарегистрирована у 17,5% больных (в группе сравнения – у 30,8%; $p < 0,001$).

Таким образом, больные со стабильной формой ИБС и АГ при ХБП II–III стадии отличались высокой степенью АГ, наличием более глубокой дисфункции эндотелия, имели более выраженную ригидность артериальной стенки и, как следствие, морфофункциональное ремоделирование сердца.

Во второй части исследования были изучены эффекты комплексной терапии, включавшей периндоприл А в до-

Таблица 3. Динамика сосудистой ригидности, эндотелиальной дисфункции, диастолической функции, артериальной и легочной гипертензии у больных хронической ИБС, АГ в сочетании с ХБП II–III стадии через 12 нед лечения

Показатель	1-я подгруппа, базисная терапия + периндоприл (n=28)		2-я подгруппа, базисная терапия + периндоприл + коронарное стентирование (n=25)		3-я подгруппа, базисная терапия + периндоприл / амлодипин + коронарное стентирование (n=34)	
	исходно	через 12 нед	исходно	через 12 нед	исходно	через 12 нед
Креатинин, мкмоль/л	138,2±10,3	118,0±10,1*	139,0±8,2	102,1±10,4*	158,0±8,2	98,0±2,5*
САД, мм рт. ст.	163±11,0	134±8,0*	173±8,0	131±9,0*	185±10,2	120±4,0*
ДАД, мм рт. ст.	106±8,0	85±7,6*	103±8,0	88±8,0*	118±3,1	85±1,5*
Эндотелин-1, фмоль/мл	1,97±0,04	1,50±0,04*	1,93±0,03	1,30±0,02*, **	2,01±0,01	0,61±0,01*,***
Оксид азота, мкмоль/л	5,2±0,02	5,93±0,01*	5,01±0,02	6,71±0,03*	5,63±0,03	6,98±0,02*,***
СРПВ, м/с	9,97±0,08	8,62±0,07*	11,6±0,07	8,10±0,02*, **	12,4±0,03	8,22±0,07*
AI	1,14±0,02	1,11±0,01	1,14±0,02	1,08±0,03*	1,16±0,02	1,06±0,02*
цСАД, мм рт. ст.	152±12,4	138±6,2*	158±10,9	122±3,4*, **	156±10,2	110±3,4*,***
цПАД, мм рт. ст.	58±2,4	36±2,5*	60±5,0	38±1,4*	58±2,8	33±1,2*,***
КДР ЛЖ, см	4,6±0,5	4,6±0,4	4,7±0,3	4,5±0,3	4,8±0,4	4,3±0,3
КСР ЛЖ, см	3,7±0,2	3,6±0,3	3,7±0,2	3,5±0,2	3,7±0,2	3,9±0,2
E/A	1,9±0,03	1,8±0,03	1,9±0,03	1,7±0,02*	2,4±0,04	1,9±0,03*,***
СДЛА, мм рт. ст.	38±2,2	37±2,4	41±3,4	32±2,4*	42,2±3,4	25,2±2,4*,***

Различия статистически значимы ($p < 0,01$) при сравнении результатов * – до и после лечения через 12 нед; ** – между 1-й и 2-й подгруппами; *** – через 12 нед терапии во 2-й подгруппе больных с применением периндоприла и фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин в 3-й подгруппе. ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; ХБП – хроническая болезнь почек; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СРПВ – скорость распространения пульсовой волны; AI – индекс аугментации; цСАД – центральное систолическое аортальное давление; цПАД – центральное пульсовое аортальное давление; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; E/A – отношение пиковых скоростей в фазу раннего диастолического наполнения (E) и позднего диастолического наполнения (A); СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

зе 10 мг/сут или фиксированную комбинацию периндоприла/амлодипина с титрованием дозы до 10/10 мг/сут, у пациентов с ИБС, АГ, ранними стадиями ХБП, перенесших плановую КГ с последующим коронарным стентированием или получавших только консервативную терапию. Зарегистрировано статистически значимое снижение систолического АД у пациентов всех подгрупп (табл. 3).

Максимальный гипотензивный эффект наблюдался в 3-й подгруппе, где целевого уровня АД достигли все пациенты. Во всех исследуемых подгруппах произошло снижение уровня креатинина с улучшением функции почек.

За 12 нед лечения наблюдалась положительная динамика параметров ригидности сосудистой стенки со снижением показателей СРПВ, AI, cСАД, cПАД во всех подгруппах. Примечательно, что более выраженные положительные изменения показателей ригидности артериальной стенки произошли у больных, перенесших коронарное стентирование. Так, в 1-й подгруппе при лечении периндоприлом cСАД снизилось на 9,2%, во 2-й подгруппе на 22,8% ($p < 0,01$). Замедление СРПВ в 1-й подгруппе составило 13,5%, а во 2-й подгруппе – 30,2% ($p < 0,01$).

Максимальное снижение cСАД в аорте отмечено на фоне терапии периндоприлом/амлодипином – на 29,5% ($p < 0,01$), СРПВ – на 33,7% ($p < 0,01$). В этой подгруппе были нормализованы показатели СДЛА. Улучшение диастолической функции ЛЖ произошло только в подгруппе больных, получающих комбинированную гипотензивную терапию периндоприлом и амлодипином.

Через 12 нед во всех 3 подгруппах отмечена положительная динамика функции эндотелия в виде снижения концентрации ЭТ-1 в плазме крови (динамика от 23,9% в 1-й подгруппе до 69,7% в 3-й подгруппе ($p < 0,01$)). Позитивные изменения претерпел и уровень оксида азота (см. табл. 3).

Обсуждение

Накопление клинических и экспериментальных данных о роли нарушений функции сосудистого эндотелия, о значении ремоделирования артерий привело к тому, что при ряде заболеваний параметры, характеризующие эти процессы, рассматриваются, с одной стороны, как факторы прогнозирования риска неблагоприятных исходов, с другой стороны, как суррогатные цели в лечении пациентов. Показано, что увеличение жесткости сосудистой стенки ассоциируется с худшим прогнозом у пациентов с АГ, у больных с нарушением функции почек [7]. Не вызывает сомнения, что снижение функции почек по мере прогрессирования ХБП способствует развитию атеросклероза, нарастание выраженности которого приводит к дальнейшему усилению повреждений почек [8].

Внимание ученых привлечено к нарушению функции эндотелия как раннему и неотъемлемому процессу в па-

тогенезе атеросклероза. АГ рассматривается как фактор, провоцирующий возникновение дисфункции эндотелия. Показано, что АГ и ХБП являются взаимоотягощающими прогноз состояниями [9]. При сочетании АГ и ХБП описаны более глубокие нарушения функции эндотелия, сильнее проявляется жесткость стенок крупных и среднего диаметра артерий [10]. Нам также удалось выявить, что у пациентов с хронической формой ИБС со стабильной стенокардией в сочетании с АГ и ранними и умеренными стадиями дисфункции почек, концентрации ЭТ-1, оксида азота имелись статистически значимо более выраженные отклонения по сравнению с таковыми в группе больных с аналогичной сердечно-сосудистой патологией, но с сохраненной функцией почек. Функциональная значимость этих лабораторных отличий подтверждена результатами пробы с реактивной постокклюзионной гиперемией: нормальная вазодилатация зарегистрирована только у 17,5% больных ХБП, в то время как в группе с сохраненной функцией почек – у 30,8%.

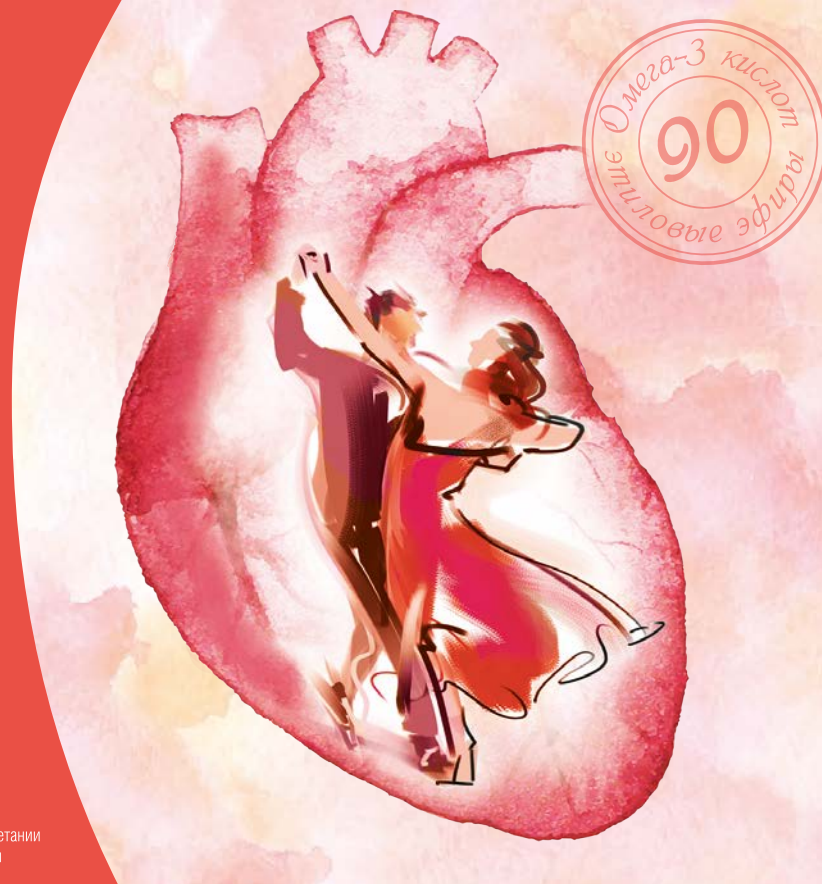
На основании результатов многих научных исследований принято считать, что более тяжелые нарушения функции эндотелия, степень ремоделирования артерий имеют прямую корреляцию с выраженностью атеросклеротического процесса. Особенности дизайна нашего исследования, в соответствии с которым впервые были отобраны пациенты со стабильной формой ИБС на фоне неэффективности антиангинальной терапии и показаниями к КГ, позволили выявить следующее. Результаты КГ в группе пациентов с ранними и умеренными стадиями дисфункции почек показали отсутствие гемодинамически значимых стенозов в 18,7% случаев и выявили поражение одной КА в 44,5% случаев, что, однако, послужило достаточным основанием для развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе ИМ в анамнезе, у 50% этих больных. О наличии необструктивных форм ИБС при ХБП сообщают и W.F. Keane и соавт. [11]. Следовательно, при сходной тяжести клинической картины стабильной стенокардии в группе больных ХБП II–III стадии статистически значимо чаще встречались пациенты с необструктивной ИБС. По нашему мнению, это можно объяснить тем, что в генезе ишемии у коморбидных больных с ХБП значительную роль играют микрососудистая дисфункция как проявление нарушения состояния эндотелия, что изучалось D.M. Charytan и соавт. [12], и диастолическая дисфункция ЛЖ как проявление морфофункционального ремоделирования сердца в ответ на высокую жесткость стенки крупных артерий, приводящая к нарушению кровотока по коронарным сосудам.

С тех пор как ЧКВ стало неотъемлемым методом лечения больных с хронической формой ИБС, появилась проблема рестеноза стентов. В исследовании В.П. Мазаева и соавт. [13] показано, что наличие ХБП являет-



- Способствует восстановлению клеток сердца^{*, 1, 2}
- Снижает риск внезапной сердечной смерти на 45%^{*, 3}
- Хорошо переносится при длительной терапии^{*, 4, 5}

* У пациентов после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).



ОМАКОР ДЕЛО ЖИЗНИ



ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА^{*, 6}

Омакор. Регистрационный номер: ЛО-000559. Международное непатентованное или группировочное наименование: Омега-3 кислот этиловые эфиры 90. **Лекарственная форма:** капсулы, 1000 мг. **Фармакологические свойства*.** Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 – эйкозопентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) – относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам (НЭЖК). Результаты клинического исследования GISSI-Prevenzione, полученные за 3,5 года наблюдений, показали существенное снижение относительного риска смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта на 15 % ([2–26] $p = 0,0226$) у пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда, принимавших препарат Омакор по 1 г в сутки. Дополнительно, относительный риск смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта снижались на 20 % ([5–32] $p = 0,0082$). Результаты клинического исследования GISSI-Heart Failure, в котором пациенты с хронической сердечной недостаточностью получали препарат Омакор по 1 г в сутки в среднем в течение 3,9 лет, показали снижение относительного риска смертности от всех причин на 9 % ($p = 0,041$), снижение относительного риска смертности от всех причин и госпитализации по причине сердечно-сосудистых патологий на 8 % ($p = 0,009$), снижение относительного риска первичной госпитализации по причине желудочковых аритмий на 28 % ($p = 0,013$). **Показания к применению.** Гипертриглицеридемия: эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредериксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности; эндогенная гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредериксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статины), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов. Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к действующему веществу, сое, арахису или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **Беременность и период грудного вскармливания.** Омакор не следует применять у пациентов с экзогенной гипертриглицеридемией (гиперхиломикронемией I типа). **С осторожностью.** Установленная гиперчувствительность или аллергия на рыбу; возраст старше 70 лет; нарушения функции печени; одновременный прием с пероральными антикоагулянтами; геморрагический диатез; пациенты с высоким риском кровотечений (вследствие тяжелой травмы, хирургической операции); вторичная эндогенная гипертриглицеридемия (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). Применение при беременности и в период грудного вскармливания*. Назначать Омакор беременным следует с осторожностью, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Препарат не должен применяться в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы*.** Внутрь, независимо от приема пищи. Во избежание развития возможных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) препарат Омакор может приниматься во время приема пищи. Гипертриглицеридемия. Начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы.

до максимальной суточной дозы – 4 капсулы. Вторичная профилактика инфаркта миокарда. Рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки. **Побочное действие*.** Желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота). Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** При одновременном применении препарата Омакор с пероральными антикоагулянтами или другими препаратами, влияющими на систему гемостаза (например, ацетилсалициловая кислота или НПВП), наблюдалось увеличение времени свертывания крови. При этом геморрагических осложнений не наблюдалось. Ацетилсалициловая кислота: пациенты должны быть проинформированы о возможном увеличении времени свертывания крови. Совместное применение препарата Омакор с варфарином не приводило к каким-либо геморрагическим осложнениям. Однако необходим контроль соотношения протромбинового времени/международного нормализованного отношения (ПТВ/МНО) при совместном применении препарата Омакор с другими препаратами, влияющими на соотношение ПТВ/МНО, или после прекращения терапии препаратом Омакор. **Особые указания*.** Омакор должен применяться с осторожностью у пациентов с установленной гиперчувствительностью или аллергией на рыбу. В связи с умеренным увеличением времени свертывания крови (при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови или получающими антикоагулянтную терапию или другие препараты, влияющие на систему гемостаза (например, ацетилсалициловую кислоту или НПВП); при необходимости, доза антикоагулянта должна быть скорректирована. Необходимо учитывать увеличение времени свертывания крови у пациентов с высоким риском развития кровотечения. При терапии препаратом Омакор снижается уровень образования тромбосана A2. Существенного влияния на уровень других факторов свертывания крови не наблюдалось. У некоторых пациентов наблюдалось небольшое, но достоверное повышение активности АСТ и АЛТ (в пределах нормы), при этом отсутствуют данные, указывающие на повышенный риск приема препарата Омакор пациентами с нарушением функции печени. Необходим контроль активности АСТ и АЛТ у пациентов с любыми признаками нарушения функции печени (в частности, при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки). Опыт применения препарата для лечения экзогенной гипертриглицеридемии (гиперхиломикронемии типа I) отсутствует. Опыт применения препарата при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами*.** Ожидается, что препарат не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте! Условия отпуска. Отпускают по рецепту. * Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 27.09.2019 на основании ИМП от 29.08.2019.

1. Willson Trang W. H., Samara M. A. Polyunsaturated Fatty Acids in heart failure. Should we give more and give earlier? J. Am. Coll. Card. 2011; 57: 880–883. 2. Rupp Heinz. Omacor (Prescription Omega-3-Acid Ethyl Esters 90): From Severe Rhythm Disorders to Hypertriglyceridemia. Adv Ther. 2009 Jul; 26(7): 675–90. 3. Marchioli R et al. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction. Circulation 2002;105:1897–1903. 4. GISSI-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008; 372 (9645): 1223–1230. 5. GISSI-Prevenzione investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet. 1999; 354(9177):447–455. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Омакор от 29.08.2019.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

ООО «Эбботт Лэбораториз», 125171, г. Москва, Ленинградское ш., 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», тел.: (495) 258-42-80, www.abbott-russia.ru

ся ФР позднего рестеноза стента после планового ЧКВ. Н.-Р. Wu и соавт. [14] на когорте 1184 больных ИБС и АГ, которым была проведена процедура ЧКВ, показали, что повышенное давление в аорте, особенно цПАД, является основным предиктором смертности от всех причин и повторных ЧКВ (отношение рисков 2,46 и 1,41). Наиболее высокие цифры цПАД авторы наблюдали у пациентов с ХБП. Рядом исследователей показано, что процесс коронарной ангиопластики и стентирования вследствие травмы стенки артерии сопровождается повышением в крови концентраций биомаркеров воспаления и усугублением дисфункции эндотелия [15]. В свою очередь S. Cassese и соавт. продемонстрировали у 10 004 пациентов после стентирования, что дисфункция эндотелия, выраженность воспаления являются независимыми ФР рестеноза [16].

Все эти сведения побудили нас исследовать, будут ли воспроизведены позитивные эффекты ингибиторов АПФ в столь сложной когорте больных с взаимоотношающимися состояниями, такими как ИБС, АГ, ХБП, в ранний период после планового ЧКВ со стентированием.

Ранее проведенные исследования продемонстрировали положительное влияние ингибиторов АПФ на развитие атеросклероза, показали эффекты нефропротекции при АГ [17]. Доказана способность периндоприла улучшать прогноз у пациентов со стабильной формой ИБС [18]. М. Е. Bertrand и соавт. [19] показали, что данный препарат также эффективен в снижении сердечно-сосудистой смертности и частоты развития нефатального ИМ у пациентов с ИМ и/или реваскуляризацией коронарного русла в анамнезе, и эффект защиты сохраняется и при наличии ранних фаз дисфункции почек (средняя СКФ $76,2 \pm 18,1$ мл/мин/1,73 м²) [20].

И. Ю. Панина и соавт. [21] описали опыт применения антигипертензивной терапии с целью коррекции дисфункции эндотелия у больных на разных стадиях ХБП и выявили прямую корреляцию между снижением СКФ и показателями вазодилатирующей активности сосудистой стенки. В нашем исследовании у пациентов с ХБП II–III стадии с СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м² и АГ, ИБС применение в течение 12 нед комплексной терапии, включающей периндоприл и особенно периндоприл в сочетании с амлодипином, способствовало улучшению функции эндотелия, что доказано значительным снижением концентрации вазоконстрикторной субстанции ЭТ-1 и увеличением содержания вазодилатирующего фактора – оксида азота. А. В. Сваровская и соавт. [22] установили, что концентрация ЭТ-1 $\geq 0,852$ фмоль/л является предиктором неблагоприятного прогноза после стентирования. Уменьшение концентрации ЭТ-1 ассоциируется со снижением выраженности неинфекционного воспаления в стенке сосудов, занимающего, по данным ряда

авторов, важное место в патогенезе АГ и атеросклероза, и тем самым может способствовать снижению риска неблагоприятных исходов после коронарного стентирования [23, 24].

После получения результатов исследования ASCOT-CAFE (2006) давление в аорте рассматривается как мишень для антигипертензивной терапии, в связи с более значимой корреляцией с исходами АГ, чем АД в плечевой артерии. Ряд авторов показали, что гипотензивные средства по-разному влияют на давление в аорте и индекс аугментации [25]. А. Pradhan и соавт. [26] в observational исследовании наблюдали у пациентов с АГ, что периндоприл, особенно в комбинации с блокатором кальциевых каналов, в течение 6 нед снижает центральное АД и СРПВ сильнее, чем это наблюдается при приеме других ингибиторов АПФ ($p < 0,05$). По нашим данным, наиболее выраженное антигипертензивное действие на центральное давление удалось достигнуть у больных АГ, ИБС и ХБП именно в подгруппе пациентов, получавших фиксированную комбинацию периндоприла и амлодипина. Считаем это особенно важным в свете доказательств того, что цПАД является одним из основных предикторов общей смертности и повторных ЧКВ у пациентов, перенесших плановое ЧКВ.

Полученные нами материалы позволили показать, что у пациентов с хронической формой ИБС, АГ и ХБП терапия в течение 12 нед периндоприлом и особенно периндоприлом в комбинации с амлодипином позволяет статистически значимо уменьшать жесткость сосудистой стенки и улучшать функцию эндотелия, в том числе у пациентов, перенесших плановое ЧКВ со стентированием. Практическая значимость данной информации определяется еще и тем, что ХБП имеется у более 40% больных, подвергнутых ЧКВ [27], что открывает перспективы улучшения результатов лечения у пациентов данной категории.

Ограничения исследования

При интерпретации результатов исследования необходимо учитывать небольшое число пациентов в подгруппах терапии (от 25 до 34), а также непродолжительное наблюдение за исследуемыми (12 нед). Эти факторы могут влиять на статистическую мощность исследования, а значит, и точность полученных результатов.

Заключение

У пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией в сочетании с ранними стадиями хронической болезни почек имеются более выраженные нарушения анатомо-функционального состояния артериальных сосудов и сердца, чем у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией с сохраненной функцией почек.

Включение в комплексную терапию больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией в сочетании с хронической болезнью почек II–III стадии ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла дало хороший гипотензивный эффект и обеспечило снижение уровня креатинина. Показано, что применение в течение 12 нед периндоприла, особенно комбинации периндоприла/амлодипина, у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертен-

зией и хронической болезнью почек II–III стадии приводит к снижению ригидности сосудистой стенки, выраженности дисфункции эндотелия и к улучшению диастолической функции сердца, особенно у пациентов, перенесших коронарное стентирование.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 15.01.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Boytsov S.A., Zayratians O.V., Andreev E.M., Samorodskaya I.V. Comparison of mortality rate from ischemic heart disease among men and women over 50 years in Russia and USA. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(6):100–7. [Russian: Бойцов С.А., Зайратьянц О.В., Андреев Е.М., Самородская И.В. Сравнение показателей смертности от ишемической болезни сердца среди мужчин и женщин старше 50 лет в России и США. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(6):100–7]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-100-107
- Henry RMA, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study. *Kidney International*. 2002;62(4):1402–7. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2002.kid571.x
- Briasoulis A, Bakris GL. Chronic Kidney Disease as a Coronary Artery Disease Risk Equivalent. *Current Cardiology Reports*. 2013;15(3):340. DOI: 10.1007/s11886-012-0340-4
- Moiseev V.S., Mukhin N.A., Smirnov A.V., Kobalava Zh.D., Bobkova I.N., Villevalde S.V. et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(8):7–37. [Russian: Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., Кобалава Ж.Д., Бобкова И.Н., Виллеальде С.В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(8):7–37]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37
- Scholz SS, Lauder L, Ewen S, Kulenthiran S, Marx N, Sakhov O et al. One-year clinical outcomes in patients with renal insufficiency after contemporary PCI: data from a multicenter registry. *Clinical Research in Cardiology*. 2020;109(7):845–56. DOI: 10.1007/s00392-019-01575-y
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edwardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011
- Vasyuk Yu.A., Ivanova S.V., Shkolnik E.L., Kotovskaya Yu.V., Milyagin V.A., Oleynikov V.E. et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4–19. [Russian: Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Миягин В.А., Олейников В.Э. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):4–19]. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(13):1296–305. DOI: 10.1056/NEJMoa041031
- Himmelfarb J. Chronic kidney disease and the public health: gaps in evidence from interventional trials. *JAMA*. 2007;297(23):2630–3. DOI: 10.1001/jama.297.23.2630
- Maychuk E.Yu., Voevodina I.V., Vyzhigin D.A. Arterial stiffness and comorbidity pathology. *Therapy*. 2020;6(2):123–30. [Russian: Майчук Е.Ю., Воеводина И.В., Выжигин Д.А. Артериальная ригид-
- ность и коморбидная патология. *Терапия*. 2020;6(2):123–30]. DOI: 10.18565/therapy.2020.2.123-130
- Keane WF, Tomassini JE, Neff DR. Lipid Abnormalities in Patients with Chronic Kidney Disease: Implications for the Pathophysiology of Atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2013;20(2):123–33. DOI: 10.5551/jat.12849
- Charytan DM, Shelbert HR, Di Carli MF. Coronary Microvascular Function in Early Chronic Kidney Disease. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2010;3(6):663–71. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.110.957761
- Mazaev V.P., Komkov A.A., Ryazanova S.V. Clinical condition and cardiovascular risk factors displaying neoatherosclerosis in stented coronary arteries with developing restenosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(5):64–9. [Russian: Мазаев В.П., Комков А.А., Рязанова С.В. Клиническое состояние и факторы сердечно-сосудистого риска как отражение неоатеросклероза в стентированных коронарных артериях при позднем развитии рестенозов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(5):64–9]. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-5-64-69
- Wu H-P, Lin M-J. Central aortic pressure and long-term outcome in hypertensive patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Scientific Reports*. 2020;10(1):17420. DOI: 10.1038/s41598-020-74619-3
- Zemlyanskaya N.S., Derbissalina G.A., Aripov M.A., Zemlyanskiy V.V. Current state of the problem of restenosis of the coronary arteries after endovascular stenting: review of literature. *Science and Healthcare*. 2020;22(4):32–48. [Russian: Землянская Н.С., Дербисалина Г.А., Арипов М.А., Землянский В.В. Современное состояние проблемы рестеноза коронарных артерий после эндоваскулярного стентирования: обзор литературы. *Наука и Здравоохранение*. 2020;22(4):32–48]. DOI: 10.34689/SH.2020.22.4.004
- Cassese S, Byrne RA, Schulz S, Hoppman P, Kreutzer J, Feuchtenberger A et al. Prognostic role of restenosis in 10 004 patients undergoing routine control angiography after coronary stenting. *European Heart Journal*. 2015;36(2):94–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu383
- Danilovskaya Yu.A., Zheleznykh E.A., Privalova E.A., Belenkov Yu.N., Shchendrigina A.A., Kozhevnikova M.V. et al. Vasoprotective Effects of Prolonged Therapy With Perindopril A in Patients with Hypertension Including Concomitant Type 2 Diabetes Mellitus. *Kardiologiya*. 2020;60(1):4–9. [Russian: Даниловская Ю.А., Железных Е.А., Привалова Е.А., Беленков Ю.Н., Щендригина А.А., Кожевникова М.В. и др. Вазопротективные эффекты длительной терапии периндоприлом А у пациентов с артериальной гипертензией, в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*. 2020;60(1):4–9]. DOI: 10.18087/cardio.2020.1.n888
- Fox KM, EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362(9386):782–8. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)14286-9
- Bertrand ME, M. Fox K, J. Remme W, Ferrari R, L. Simoons M. Angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril in patients

- with prior myocardial infarction and/or revascularization: A subgroup analysis of the EUROPA trial. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2009;102(2):89–96. DOI: 10.1016/j.acvd.2008.10.012
20. Brugs JJ, Boersma E, Chonchol M, Deckers JW, Bertrand M, Remme WJ et al. The Cardioprotective Effects of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Perindopril in Patients With Stable Coronary Artery Disease Are Not Modified by Mild to Moderate Renal Insufficiency. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(22):2148–55. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.08.029
21. Panina I.Yu., Petrichshtev N.N., Smirnov A.V., Romyantsev A.Sh., Degtereva O.A. Arterial hypertension and endothelial dysfunction in chronic kidney diseases. *Arterial Hypertension*. 2006;12(4):352–7. [Russian: Панина И.Ю., Петрищев Н.Н., Смирнов А.В., Румянцев А.Ш., Дегтерева О.А. Артериальная гипертензия и эндотелиальная дисфункция при хронической болезни почек. *Артериальная гипертензия*. 2006;12(4):352–7]. DOI: 10.18705/1607-419X-2006-12-4-352-357
22. Svarovskaya A.V., Teplyakov A.T., Gusakova A.M., Garganeeva A.A. Role of markers of inflammation and endothelial dysfunction in the prognosis of the development of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease and metabolic syndrome after coronary stenting. *Kardiologiya*. 2020;60(8):98–105. [Russian: Сваровская А.В., Тепляков А.Т., Гусакова А.М., Гарганеева А.А. Роль маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции в прогнозе развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом, перенесших коронарное стентирование. *Кардиология*. 2020;60(8):98–105]. DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n966
23. Gavrilouk EV, Evsegneeva IV, Mikhin VP. Antihypertensive Pharmacotherapy in Correcting the Indicators of Innate Immunity in Patients with Essential Arterial Hypertension. *Research Results in Pharmacology*. 2020;6(4):13–8. DOI: 10.3897/rpharmacology.6.58787
24. Vlasov T.D., Petrishev N.N., Lazovskaya O.A. Endothelial dysfunction. Do we understand this term properly? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2020;17(2):76–84. [Russian: Власов Т.Д., Петрищев Н.Н., Лазовская О.А. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020;17(2):76–84]. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84
25. McGaughey TJ, Fletcher EA, Shah SA. Impact of Antihypertensive Agents on Central Systolic Blood Pressure and Augmentation Index: A Meta-Analysis. *American Journal of Hypertension*. 2016;29(4):448–57. DOI: 10.1093/ajh/hpv134
26. Pradhan A, Vishwakarma P, Bhandari M, Sethi R, Narain VS. Differential Effects of Combination of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors on Central Aortic Blood Pressure: A Cross-Sectional Observational Study in Hypertensive Outpatients. *Cardiovascular Therapeutics*. 2020;2020:4349612. DOI: 10.1155/2020/4349612
27. Baber U, Mehran R. Coronary Artery Revascularization in Chronic Kidney Disease: Time for a Randomized Trial. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2015;8(1):e002140. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002140