

РОЛЬ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В СНИЖЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ И ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК: В ФОКУСЕ ПЕРИНДОПРИЛ

И. Т. Муркамилов

Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева; Кыргызстан, 720020 Бишкек, ул. Ахунбаева, 92;
ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет»; Кыргызстан, 720000 Бишкек, ул. Киевская, 44

Контакты: Илхом Торобекович Муркамилов turkamilov.i@mail.ru

В развитии ренокардиального взаимоотношения при хронической болезни почек важную роль отводят активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) как основного компонента в прогрессировании и развитии сердечно-сосудистых осложнений. Представленный обзор посвящен анализу современных научных данных о влиянии высокой активности РААС при хронической болезни почек (ХБП) на течение и прогноз сердечно-сосудистых осложнений, а также протективные возможности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, в частности периндоприла. Обобщены результаты научных исследований по изучению роли РААС в прогрессировании ХБП. Представлены данные о ХБП как факторе риска сердечно-сосудистых и церебральных осложнений. Акцентировано внимание на возможностях продления додиализного периода ХБП при использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Подчеркнута роль периндоприла как липофильного ингибитора ангиотензинпревращающего фермента с высоким родством к тканевой РААС в снижении сердечно-сосудистого и церебрального риска при ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистый риск, церебральный риск, сосудистый возраст, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, церебральный инсульт, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, периндоприл, профилактика

Для цитирования: Муркамилов И. Т. Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в снижении сердечно-сосудистых и церебральных осложнений при хронической болезни почек: в фокусе периндоприл. Клиницист 2020;(3–4)-К601.

DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K601



ROLE OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS IN REDUCING CARDIOVASCULAR AND CEREBRAL COMPLICATIONS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE: FOCUS PERINDOPRIL

I. T. Murkamilov^{1, 2}

¹Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbaev; 92 Akhunbaev St., Bishkek 720020, Kyrgyzstan;

²Kyrgyz Russian Slavic University; 44 Kievskaya St., Bishkek 720000, Kyrgyzstan

In the development of renocardial relationships in chronic kidney disease, an important role is given to the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), as the main component of the progression and development of cardiovascular complications. The presented review is devoted to the analysis of modern scientific data on the effect of high RAAS activity in chronic kidney disease on the course and prognosis of cardiovascular complications, as well as the protective capabilities of angiotensin-converting enzyme inhibitors, in particular perindopril. The results of scientific research on the role of the RAAS in the progression of chronic kidney disease are summarized. Data on chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular and cerebral complications are presented. Attention is focused on the possibilities of prolonging the pre-dialysis period of chronic kidney disease when using angiotensin-converting enzyme inhibitors. The role of perindopril as a lipophilic angiotensin-converting enzyme inhibitor with a high affinity for tissue RAAS was emphasized in reducing cardiovascular and cerebral risk in chronic kidney disease.

Key words: chronic kidney disease, cardiovascular and cerebral risk, vascular age, arterial hypertension, cardiovascular disease, cerebral stroke, renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensin-converting enzyme inhibitors, perindopril, prevention

For citation: Murkamilov I. T. Role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in reducing cardiovascular and cerebral complications in chronic kidney disease: focus perindopril. Klinitsist = The Clinician 2020;14(3–4)-K601. (In Russ.).

Введение

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) в почках расположен в эндотелии сосудов, в проксимальных и дистальных канальцах [1]. Внутрпочечный АПФ вовлечен в синтез ангиотензина (АТ) II не только из циркулирующего АТ I, но также из тканевого АТ I [2]. Кроме того, АТ I в перитубулярных капиллярах непосредственно превращается в АТ II и вызывает сужение афферентных артериол, что приводит к уменьшению в нефроне скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и увеличению реабсорбции. Ведущее эффекторное звено ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) АТ II регулирует транспорт натрия с помощью эпителиоцитов кишечника и почек [3]. Следует отметить также, что локально продуцированный АТ II вызывает воспаление, пролиферацию клеток, митоз, апоптоз, миграцию и дифференцирование клеток, регулирует генную экспрессию биоактивных веществ и активирует множественные внутриклеточные сигнальные пути, многие из которых способствуют повреждению органов и тканей [4]. В развитии и прогрессировании хронической болезни почек (ХБП) огромную роль играет также гиперактивация локальной РААС [5]. Так, АТ II, стимулируя АТ1-рецепторы, модулирует тонус приносящих и выносящих артериол клубочка, что способствует поддержанию клубочковой фильтрации в нефроне [6]. Помимо этого, АТ II играет важную роль в пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и мезангиальных клеток почечных клубочков, индуцируя синтез гладкомышечными клетками сосудов профиброзирующих факторов роста, таких как тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов, а также активирует трансформирующий фактор роста β [7, 8]. Следует также подчеркнуть, что АТ II индуцирует синтез остеопонтина, способствуя развитию тубулоинтерстициального фиброза, пролиферации мезангия и фиброзированию клубочков [9, 3]. АТ II также способен вызывать и усиливать протеинурию, что связано с сокращением клубочков и увеличением размеров гломерулярных пор. Кроме того, АТ II поддерживает оксидативный стресс, который служит общим патологическим механизмом прогрессирования ХБП [10, 11]. Что же касается системного эффекта РААС, надо отметить, что при ускоренном нарастании ригидности аорты, характерном для пациентов с ХБП и артериальной гипертензией (АГ), происходит повышение центрального аортального давления за счет более раннего возникновения отраженной волны, что проявляется ростом индекса площади гипертонарии и укорочением времени возврата [12].

РААС играет важную роль в прогрессировании ХБП и является отправной точкой для разработки эффективной современной ренопротективной терапии, основанной на фармакологической блокаде РААС с помощью иАПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину II [13].

Цель исследования — анализ современных научных данных о влиянии высокой активности РААС при ХБП на течение и прогноз сердечно-сосудистых осложнений, а также роли ингибитора АПФ (иАПФ), в частности периндоприла, для профилактики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек.

Хроническая болезнь почек как фактор риска сердечно-сосудистых и церебральных заболеваний

ХБП признана независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и эквивалентом ишемической болезни сердца по риску кардиоваскулярных осложнений [10]. По данным многочисленных проспективных исследований, даже незначительное снижение функции почек ассоциировано с увеличением риска ССЗ и смерти независимо от других факторов риска [10]. Было выявлено, что распространенность ССЗ в популяции больных со сниженной функциональной способностью почек на 64 % выше, чем у лиц с сохранной функцией [14]. Учет степени сердечно-сосудистого риска с оценкой сосудистого возраста позволяет более точно оценить прогноз и выработать индивидуальную тактику профилактики и лечения при ХБП [10].

Одним из серьезных факторов ССЗ при ХБП служит структурно-функциональное изменение сосудов [10]. Следует подчеркнуть, что к факторам, приводящим к повышению жесткости артерий, помимо ХБП, относятся возраст, ожирение, АГ, сахарный диабет [10]. Накопилось достаточно данных о роли повышения жесткости сосудов как важного независимого предиктора сердечно-сосудистых событий [15]. Установлено, что при ХБП преждевременное старение сосудов возникает в результате взаимного влияния иммунных и неиммунных факторов на эндотелий [10]. В частности, качественно изменяется коллаген и эластин, растет количество ковалентных волокон коллагена, эластиновые фибриллы деформируются с последующей кальцификацией, что делает сосудистую стенку более ригидной [15]. Жесткость сосудов определяется способностью артериальной стенки сопротивляться воздействию потока крови [16]. Сосудистая жесткость зависит от соотношения структурных белков эластина и коллагена, а также тонуса гладкомышечных клеток, входящих в состав средней оболочки. Стенка аорты и ее крупные ветви содержат преимущественно эластин [15]. Такие сосуды относят к эластическому типу. В периферических артериях преобладающими компонентами являются гладкомышечные клетки и коллаген, который при растяжении оказывает больше сопротивления, чем эластин [16]. В клинической практике «сосудистый возраст» определяется неинвазивно: путем измерения скорости распространения пульсовой волны, центрального аортального давления, толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии [17]. Стоит отметить, что указанные параметры рассматриваются как

«тканевые биомаркеры» поражения сосудов, по мнению исследователей, они могут быть более чувствительными, чем «циркулирующие биомаркеры» (например, С-реактивный белок, гипергликемия, дислипидемия), и показывают лучшие дополнительные результаты прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений в сочетании с традиционными факторами риска [18]. Ряд исследований, проведенных нами ранее, был предпринят с целью уточнения представления об оценке сосудистой жесткости и возможности снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХБП [19, 20]. Установлено, что «возраст» сосудистой системы и ее жесткость представляет собой маркер кумулятивного воздействия факторов риска и общего интегрального показателя развития ССЗ в общей популяции [17]. Изучение влияния иАПФ на центральную гемодинамику и сосудистый возраст у пациентов с ХБП и АГ представляют особый интерес ввиду сочетания метаболических и гемодинамических нарушений, преждевременного прогрессирования артериальной ригидности и, следовательно, повышенного риска сердечно-сосудистых исходов.

Продление додиализного периода хронической болезни почек: акцент на ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

При назначении иАПФ, помимо гипотензивного эффекта, важное значение имеют их органопротекторные свойства, связанные с блокадой РААС на тканевом уровне, проявляющиеся при их длительном применении, а именно, начиная с 3–4-й недели от начала приема лекарственных средств [21]. Эти эффекты позволяют снизить опасность развития церебрального инсульта, инфаркта миокарда, замедлить развитие АГ, хронической сердечной недостаточности и почечной недостаточности, иными словами, улучшают прогноз у пациентов с различными ССЗ [22, 23]. Замедление фиброза, подавление синтеза коллагена, пролиферации гладкомышечных клеток и активации провоспалительных клеток за счет использования иАПФ улучшают функцию эндотелия [24–26]. В результате многолетних наблюдений над большими группами пациентов было установлено, что применение иАПФ замедляет прогрессирование ХБП и отдалает срок начала гемодиализа примерно на 3–4 года [27]. Следовательно, блокада РААС является главным подходом к лечению широкого спектра заболеваний, включая не только АГ, сахарный диабет, хроническую сердечную недостаточность, но и ХБП [28].

Механизм действия иАПФ заключается в конкурентном подавлении АПФ. С одной стороны, это приводит к уменьшению образования АТ II – основного эффектора РААС, а с другой – уменьшает деградацию брадикинина, калликреина и субстанции Р. Это обуславливает фармакологические эффекты иАПФ: снижение сосудистого сопротивления, улучшение функции

эндотелия, антипролиферативное действие, влияние на систему свертывания крови, улучшение функции почек [29]. Примечательно, что иАПФ оказывают благоприятный эффект на почки, так как расширяют преимущественно эфферентные артериолы и меньше влияют на афферентные [29]. Таким образом, снижается внутриклубочковое давление, увеличивается почечный плазмоток с незначительным изменением СКФ [30], уменьшается протеинурия, а периндоприл и энalapрил более активно приостанавливают переход раннего клинического маркера поражения почек – альбуминурии в протеинурию [31]. Здесь будет уместно отметить, что, несмотря на уменьшение сосудистого сопротивления в клубочках, СКФ остается неизменной или увеличивается вместе с фильтрационной фракцией, так как компенсируется увеличением почечного кровотока в связи с уменьшением почечного сосудистого сопротивления [32, 33]. Чем больше увеличивается почечный кровоток, тем меньше снижается СКФ [34]. Снижение внутриклубочковой гипертензии как основной механизм нефропротективного эффекта данных препаратов является существенным для всех ренопаренхиматозных заболеваний [35, 36]. Кроме того, в нефропротективном действии иАПФ нельзя не учитывать и восстановление баланса эндотелиальных вазопрессорных и вазодилатирующих факторов (эндотелина-1 и оксида азота) [37]. В результате улучшения почечной гемодинамики возрастает натрийурез, диурез, уменьшается выработка альдостерона, что приводит к замедлению прогрессирования нефропатии [38]. Как отмечено, нефропротективные эффекты иАПФ связывают с их способностью снижать системное и клубочковое давление, подавлять гипертрофические (гиперпластические) процессы в клубочках почек, уменьшать проницаемость клубочковых капилляров для белков, тормозить накопление внеклеточного матрикса в клубочках почек, что уменьшает воспалительную реакцию и в конечном итоге подавляет тяжесть нефросклероза [37].

Роль периндоприла в снижении сердечно-сосудистого и церебрального риска при хронической болезни почек

Сегодня иАПФ являются «золотым стандартом» вторичной профилактики кардиоваскулярных осложнений путем подавления активности РААС [39]. Сведения о том, что иАПФ способствуют снижению частоты миокардиальных ишемических событий, продемонстрированные в исследованиях SAVE (Survival And Ventricular Enlargement) и SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) в начале 1990-х годов, послужили основанием для широкого применения их в клинической практике [40, 41].

Ингибиторы АПФ представляют собой однородную группу препаратов, но у них есть химические и фармакологические различия, самые важные из которых касаются аффинности к тканевому и циркулирующему

АПФ. Тем не менее к иАПФ, содержащим карбоксильную группу, относятся только периндоприл и рамиприл. У практического врача существует проблема выбора иАПФ. Несомненно, что алгоритм выбора иАПФ должен быть максимально объективным и учитывать следующие характеристики препаратов: безопасность, эффективность, доказательная база и стоимость.

Особое место среди иАПФ в лечении пациентов с ХБП за счет особенностей фармакодинамических и фармакокинетических эффектов занимает периндоприл. В хорошо известном исследовании EUROPA (The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators) показано, что отличия иАПФ друг от друга могут объясняться степенью сродства (липофильности) препаратов, а также различным влиянием на брадикинин [42]. Периндоприл является липофильным иАПФ длительного действия [43], что объясняет его высокую органопротективность.

На сегодняшний день среди иАПФ периндоприл – один из самых эффективных и безопасных в клинической практике [44]. Основным путем выведения периндоприла (периндоприлата) – почечная экскреция [45]. При приеме периндоприла почечный кровоток, как правило, усиливается, в то время как СКФ не меняется [21]. Периндоприл при длительном приеме не накапливается в организме, но удаляется при гемодиализе и перитонеальном диализе [46].

Периндоприл характеризуется самой высокой среди иАПФ селективностью связывания с брадикинином и существенно снижает апоптоз эндотелиальных клеток [21]. Брадикинин увеличивает экспрессию NO-синтазы, улучшает функцию эндотелия, оказывает антиоксидантное действие за счет высвобождения тканевого активатора плазминогена, усиливает фибринолиз, уменьшает ремоделирование сердца и сосудов, противодействуя таким образом эффектам АТ II, реализуемым через АТ1-рецепторы [47, 48]. Эффекты иАПФ в отношении снижения риска основных сердечно-сосудистых событий отмечены в исследовании BPLTCC (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration (2003) [49]. В более ранних исследованиях у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии показано, что в результате 6-месячной терапии периндоприлом показатели почечной гемодинамики, такие как эффективный почечный плазмоток и кровоток, улучшились, а почечное сосудистое сопротивление снизилось. По мнению авторов, указанные сдвиги свидетельствуют об улучшении почечной гемодинамики выделительной функции почек под влиянием терапии периндоприлом [50]. Одним из возможных механизмов благоприятного действия периндоприла может быть влияние на сосудистый эндотелий, нарушение функционального состояния которого отмечается у пациентов с ишеми-

ческой болезнью сердца, что продемонстрировано в исследовании PERFECT (The PERindopril – Function of the Endothelium in Coronary artery disease Trial) [51]. Тканевое сродство иАПФ связано с липофильностью, которая определяет величину их проникновения в эндотелиальную и адвентициальную ткань, а также в атеросклеротические бляшки [21]. Именно специфическое ингибирование тканевого АПФ увеличивает антиатеросклеротическое действие иАПФ.

В исследовании PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst Recurrent Stroke Study) изучали влияние комбинации периндоприла и индапамида на риск повторного церебрального инсульта у больных с цереброваскулярной болезнью в анамнезе [52]. Эта работа представляла большой интерес не только фактически конечными результатами, она стала своего рода методическим эталоном, на который ориентировались в последующих исследованиях [13]. В этом первом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании при помощи двойного слепого метода оценивалась способность иАПФ периндоприла предотвращать развитие повторного церебрального инсульта у пациентов как с повышенным, так и с нормальным артериальным давлением. При этом выбор периндоприла основывался на его фармакодинамических свойствах [43]. В частности, при приеме 1 раз в день в дозе 4 мг он снижал артериальное давление на протяжении 24 ч с отношением остаточного эффекта к максимальному в пределах от 87 до 100 %; периндоприл уменьшал риск развития гипотонии после приема первой дозы, не снижал мозговой кровоток у лиц с острым ишемическим инсультом и обладал церебропротективным действием, нормализуя как функциональные, так и структурные изменения в крупных и мелких артериях. Таким образом, по данным этого исследования, препарат периндоприл был рекомендован для вторичной профилактики церебрального инсульта [53, 43].

В недавно проведенном исследовании продемонстрировано статистически значимое снижение показателей жесткости сосудистой стенки различных отделов сосудистого русла – аорты, крупных и периферических артерий – на фоне терапии комбинацией периндоприла с индапамидом [53]. По мнению исследователей, целесообразно использовать данную комбинацию для обеспечения максимального вазопротективного эффекта [53]. Нефро- и церебропротективные эффекты периндоприла были подтверждены в исследовании И.В. Логачевой и соавт. (2009), в котором на фоне 12-месячной антигипертензивной терапии (периндоприл/индапамид) уменьшилась выраженность гипертонической нефропатии и энцефалопатии, отмечено восстановление цереброваскулярной реактивности [54]. Длительная терапия фиксированной комбинацией периндоприла/индапамида у больных с АГ I–II степени, помимо обеспечения целевого уровня артериального давления, способствует обратному

ремоделированию сердечно-сосудистой системы и оказывает вазо- и органопротективные эффекты [52].

В исследовании PROGRESS выявлена эффективность комбинации периндоприла и индапамида в снижении риска развития сердечно-сосудистых событий на 30 % и инсульта на 35 % среди пациентов с ХБП, а эффективность лечения была в 1,7 раза выше для пациентов с ХБП по сравнению с больными без ХБП [43, 52, 55]. Стоит отметить, что в подгруппе пациентов, имевших ХБП С3–С5 градации, на фоне активной терапии периндоприлом и индапамидом риск развития сердечно-сосудистых событий был в 2 раза больше, чем у пациентов, исходно не имевших ХБП [56]. Подытоживая представленные данные, следует отметить, что терапия пациентов с ХБП, основанная на периндоприле, не только снижала риск повторных сердечно-сосудистых событий, но и приводила к значимому

снижению маркеров воспаления [52]. Кроме того, фиксированная комбинация периндоприла аргинина и индапамида экономически более выгодна по показателю «затраты–эффективность» в увеличении СКФ на 1 мл/ч и снижении протеинурии на 1 мг/л [57].

Заключение

Таким образом, высокая активность РААС при ХБП способствует развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых осложнений. Ее блокирование с использованием иАПФ позволяет повысить эффективность органопротекции. Липофильный иАПФ периндоприл с высоким сродством к тканевой РААС имеет доказательную базу по влиянию на основные конечные точки за счет устойчивого антигипертензивного и органопротективного действия по отношению к органам-мишеням (головной мозг, сердце, почки, сосуды).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schalekamp M.A., Danser A.H. Angiotensin II production and distribution in the kidney—II. Model-based analysis of experimental data. *Kidney Int* 2006;69(9):1553–7. DOI: doi.org/10.1038/sj.ki.5000305.
- Bruneval P., Hinglais N., Alhenc-Gelas F. et al. Angiotensin I converting enzyme in human intestine and kidney. *Histochemistry* 1986;85(1):73–80. DOI: 10.1007/BF00508656.
- Burns K.D., Li N. The role of angiotensin II-stimulated renal tubular transport in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2003;5(2):165–71. DOI: 10.1007/s11906-003-0074-1.
- Туракия М.П., Бланкештин П.Д., Карреро Х. и др. Хроническая болезнь почек и аритмии: итоги конференции KDIGO по спорным вопросам. *Нефрология* 2019;23(2):18–40. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-2-18-40. [Turakhia M.P., Blankestijn P.J., Carrero J. et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(2):18–40. (In Russ.)].
- 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.
- Siragy H.M., Carey R.M. Role of the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2010;31(6):541–50. DOI: 10.1159/000313363.
- Мухин Н.А., Милованов Ю.С., Козловская Л.В. и др. Уровень морфогенетического белка – фактора роста фибробластов 23-го типа (FGF-23) в сыворотке крови как маркер эффективности терапии гиперфосфатемии связывающими фосфат препаратами при хронической болезни почек. *Терапевтический архив* 2016;4(88):41–5. DOI: 10.17116/terarkh201688441-45. [Mukhin N.A., Milovanov Yu.S., Kozlovskaya L.V. et al. The serum level of the morphogenetic protein fibroblast growth factor 23 (FGF-23) as a marker for the efficiency of hyperphosphatemia therapy with phosphate-binding agents in chronic kidney disease. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive* 2016;4(88):41–5. (In Russ.)].
- Батюшин М.М., Кастанаян А.А., Руденко Л.И., Чистяков В.А. Фактор роста фибробластов 23. Физиологическая роль и участие в процессах сосудистой кальцификации при хронической почечной недостаточности. *Журнал фундаментальной медицины и биологии* 2014;(2):4–8. [Batyushin M.M., Kastanayan A.A., Rudenko L.I., Chistyakov V.A. Fibroblast growth factor 23. Physiological role and participation in vascular calcification in chronic renal failure. *Zhurnal fundamentalnoi meditsiny i biologii = The journal of fundamental medicine and biology* 2014;2:4–8. (In Russ.)].
- Sie M.P., Yazdanpanah M., Mattace-Raso F.U. et al. Genetic variation in the renin-angiotensin system and arterial stiffness. *The Rotterdam Study. Clin Exp Hypertens* 2009;31(5):389–99. DOI: 10.1080/10641960802668706.
- Моисеев В.С., Мухин Н.А. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. *Клиническая нефрология* 2014;(2):4–29. [Moiseev V.C., Mukhin N.A. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio- and nephroprotection strategies. *Klinicheskaya nefrologiya = Clinical nephrology* 2014;2:4–29. (In Russ.)].
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl.)* 2013;3(3):259–305.
- Goupil R., Lamarre-Cliche M., Vallée M. The 2017 American College of Cardiology/American Heart Association vs Hypertension Canada high blood pressure guidelines and potential implications. *Can J Cardiol* 2018;34(5):665–9. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.01.011.
- Гапон Л.И. Артериальная гипертония и почечная недостаточность: применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла. *Артериальная гипертония* 2010;16(5):457–63. [Gapon L.I. Angiotensin converting enzyme inhibitor Perindopril in arterial hypertension and renal failure. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension* 2010;16(5):457–63. (In Russ.)]. DOI: 10.18705/1607-419X-2010--5-.
- Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296–305. DOI: 10.1056/NEJMoa041031.
- Протасов К.В., Дзизинский А.А., Синкевич Д.А. Жесткость сосудистой стенки: клиничко-патогенетические взаимосвязи с поражением сердца при изолированной систолической и систолодиастолической артериальной гипертонии. *Бюллетень ВСНЦ СО*

- PAMH.2006;2(48):192–8. [Protasov K.V., Dzizinsky A.A., Sinkevich D.A. Aortic rigidity: Clinical and pathogenetic interrelations with myocardial affection in patients with isolated systolic and systolic diastolic arterial hypertension. *Biulleten VSNTS SO RAMN = Bulletin of the East Siberian scientific center of the Siberian branch of the Russian medical Academy of Sciences* 2006;2(48):192–8. (In Russ.)].
16. Koens M.J., Krasznai A.G., Hanssen A.E. et al. Vascular replacement using a layered elastin-collagen vascular graft in a porcine model: one week patency versus one month occlusion. *Organogenesis* 2015;11(3):105–21. DOI: 10.1080/15476278.2015.1038448.
 17. Драпкина О.М., Манджиева Б.А. Сосудистый возраст. Механизмы старения сосудистой стенки. Методы оценки сосудистого возраста. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014;13(5):74–82. [Drapkina O.M., Mandzhieva B.A. A vessel age. Mechanisms of vessel wall ageing. Methods of assessment. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014;13(5):74–82. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-5-74-82.
 18. Синкевич Д.А., Протасов К.В., Дзинский А.А. Концепция «сосудистого возраста» как новый подход к оценке сердечно-сосудистого риска. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)* 2011;105(6):9–13. [Sinkevich D.A., Protasov K.V., Dzizinsky A.A. The concept of “vascular age” as a new approach to the cardiovascular risk assessment. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk) = Siberian medical journal (Irkutsk)* 2011;6:9–13.
 19. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В., и др. Взаимосвязь параметров центральной гемодинамики и цитокинового профиля при хронической болезни почек в сочетании с цереброваскулярными заболеваниями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2019;119(6):65–71. [Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Fomin V.V. et al. Correlations between parameters of central hemodynamics and cytokine profile in chronic kidney disease in combination with cerebrovascular diseases. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2019;119(6): 65–71. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro201911906165.
 20. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Муркамилова Ж.А. и др. Стратификация нефро-церебрального и сердечно-сосудистого риска при хронических гломерулонефритах (обзор литературы). *Архив внутренней медицины* 2018;8(6):418–23. [Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Murkamilova Z.A. et al. Stratification of nephrocerebral and cardiovascular risk in chronic glomerulonephritis (literature review). *Arkhiv vnutrennei meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine* 2018;8(6):418–423. (In Russ.)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-418-423.
 21. Карпов Ю.А. Периндоприла аргинин: новая соль ингибитора ангиотензин-превращающего фермента расширяет возможности применения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6):64–72. [Karpov Y.A. Perindopril arginine: a new ACE inhibitor salt increases therapeutic potential. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008;7(6):64–72. (In Russ.)].
 22. Драпкина О.М. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца. *Артериальная гипертензия* 2011;17(1):79–82. [Drapkina O.M. Angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension* 2011;17(1):79–82. (In Russ.)]. DOI:10.18705/1607-419X-201--1-.
 23. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. От имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии* 2019;16(1): 6–31. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. On behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension* 2019;16(1):6–31. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
 24. Tropeano A.I., Boutouyrie P., Pannier B. et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension* 2006;48(1):80–6. DOI: 10.1161/01.HYP.0000224283.76347.8c.
 25. Mitchell G.F., Dunlap M.E., Warnica W. et al. Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Investigators. Long-term trandolapril treatment is associated with reduced aortic stiffness: the prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition hemodynamic substudy. *Hypertension* 2007;49(6):1271–7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.085738.
 26. Mitchell G.F., Izzo J.L., Lacourciere Y. et al. Omapatrilat reduces pulse pressure and proximal aortic stiffness in patients with systolic hypertension: results of the conduit hemodynamics of omapatrilat international research study. *Circulation* 2002;105(25):2955–61. DOI: 10.1161/01.CIR.0000020500.77568.3C.
 27. Schoolwerth A.C., Sica D.A., Ballermann B.J. et al. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: a statement for health-care professionals from the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. *Circulation* 2001;104(16):1985–91. DOI: 10.1161/hc4101.096153.
 28. Zheng C.M., Wang J.Yi., Chen T.T. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blocker monotherapy retard deterioration of renal function in Taiwanese chronic kidney disease population. *Sci Rep* 2019;9(1):2694. DOI: 10.1038/s41598-019-38991-z.
 29. Подзолков В.И., Осадчий К.К. Ингибиторы АПФ в лечении артериальной гипертензии: фокус на лизиноприл. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2009;5(1):57–62. [Podzolkov V.I., Osadchy K.K. ACE inhibitors in arterial hypertension treatment: focus on lisinopril. *Ratsionalnaia farmakoterapiia v kardiologii = Rational pharmacotherapy in cardiology* 2009;1:57–62. (In Russ.)].
 30. Конради А.О. Рациональный выбор ингибитора АПФ с позиций нефропротекции. *Артериальная гипертензия* 2004;10(4):177–80. [Konradi A.O. Rational choice of an ACE inhibitor, from the standpoint of the renoprotection. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension* 2004;10:177–80. (In Russ.)].
 31. Иванов Д.Д. Микроальбуминурия: взгляд нефролога. *Здоровье Украины* 2008;21(1):18–9. [Ivanov D.D. Microalbuminuria: a look of nephrologist. *Zdorov'e Ukrainy = Health of Ukraine* 2008; 21/1:18–9. (In Russ.)].
 32. Nishijama K., Igari T., Nanda S., Ishii M. Long-term effects of delapril on renal function and urinary excretion of kallikrein, prostaglandin E2, and thromboxan B2 in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1991;4(1 Pt 2):52–3. DOI: 10.1093/ajh/4.1.52S.
 33. Matsuda H., Hayashi K., Wakino S. et al. Role of endothelium-derived hyperpolarizing factor in ACE inhibitor-induced renal vasodilation *in vivo*. *Hypertension* 2004;43(3):603–9. DOI: 10.1161/01.HYP.0000118053.42262.71.
 34. Сторжаков Г.И., Томилина Н.А., Шило В.Ю. и др. Сердечная недостаточность у больных с хронической почечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность* 2005;6(3(31)):100–4. [Storzakov G.I., Tomilina N.A., Shilo V.Yu. et al. The congestive heart failure in patients with the chronic renal failure. *Serdechnaya nedostatochnost' = Heart failure* 2005;3:100–4. (In Russ.)].
 35. Мухин Н.А., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Микроальбуминурия – интегральный маркер кардиоренальных взаимоотношений при артериальной гипертензии. *Consilium Medicum* 2007;(5):13–9. [Mukhin A.V., Fomin V.V., Moiseev S.V. et al. Microalbuminuria –

- an integral marker of cardiorenal relations in arterial hypertension. *Consilium Medicum* 2007;9(5):13–9. (In Russ.).
36. Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Цыгин А.Н., Шилов Е.М. Клинические рекомендации по диагностике и лечению мембранозной нефропатии. *Нефрология* 2014;18(4):93–100. [Bobkova I.N., Kozlovskaya L.V., Cygin A.N., Shilov E.M. Clinical practice guidelines for diagnosis and treatment membranous nephropathy. *Nefrologiia = Nephrology (Saint-Petersburg)* 2014;18(4):93–100. (In Russ.).]
 37. Ceconi C., Fox K., Remme W.J. et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial dysfunction. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res* 2007;73(1):237–46. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.10.021.
 38. Levey A.S., Coresh J., Balk E. et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139(7):137–47. DOI: 10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00013.
 39. Zhang Y., He D., Zhang W. et al. ACE Inhibitor Benefit to Kidney and Cardiovascular Outcomes for Patients with Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Stages 3–5: A Network Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Drugs* 2020;80(8):797–811. DOI: 10.1007/s40265-020-01290-3.
 40. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327(10):669–77. DOI: 10.1056/NEJM199209033271001.
 41. SOLVD Investigators, Yusuf S., Pitt B. et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325(5):293–302. DOI: 10.1056/NEJM199108013250501.
 42. Remme W.J., Deckers J.W., Fox K.M. et al. Secondary prevention of coronary disease with ACE inhibition – does blood pressure reduction with perindopril explain the benefits in EUROPA?. *Cardiovasc Drugs Ther* 2009;23(2):161–70. DOI: 10.1007/s10557-008-6143-6.
 43. Perkovic V., Ninomiya T., Arima H. et al. Chronic kidney disease, cardiovascular events, and the effects of perindopril-based blood pressure lowering: data from the PROGRESS study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(10):2766–72. DOI: 10.1681/ASN.2007020256.
 44. Qaseem A., Hopkins R.H. Jr., Sweet D.E. et al. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2013;159(12):835–47. DOI: 10.7326/0003-4819-159-12-201312170-00726.
 45. Brugs J.J., Ferrari R., Simoons M.L. Angiotensin-converting enzyme inhibition by perindopril in the treatment of cardiovascular disease [published correction appears in *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009 Jun;7(6):722]. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7(4):345–60. DOI: 10.1586/erc.09.2.
 46. Alfakih K., Hall A.S. Drug evaluation of perindopril. *Expert Opin Pharmacotherapy* 2006;7(1):63–71. DOI: 10.1517/14656566.7.1.63.
 47. Ceconi C., Francolini G., Olivares A. et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur J Pharmacol* 2007;577(1–3):1–6. DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.07.061.
 48. Ceconi C., Francolini G., Bastianon D. et al. Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis in vivo and in vivo studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007;21(6):423–9. DOI: 10.1007/s10557-007-6068-5.
 49. Turnbull F., Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362(9395):1527–35. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)14739-3.
 50. Сычева Ю.А., Кирсанов А.И. Нарушение функции почек и их коррекция периндоприлом у больных ишемической болезнью сердца с сердечной недостаточностью. *Нефрология* 2003;7(2):62–6. [Sycheva Y.A., Kirsanov A.I. Impairment of the renal function and its correction with perindopril in ischemic heart disease patients with heart failure. *Nefrologiia = Nephrology (Saint-Petersburg)* 2003;7(2):62–6. (In Russ.).] DOI: 10.24884/1561-6274-2003-7-2-62-66.
 51. Bots M.L., Remme W.J., Lüscher T.F. et al. ACE inhibition and endothelial function: main findings of PERFECT, a sub-study of the EUROPA trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007;21(4):269–79. DOI: 10.1007/s10557-007-6041-3.
 52. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack [published correction appears in *Lancet* 2001 Nov 3;358(9292):1556] [published correction appears in *Lancet* 2002;359(9323):2120]. *Lancet* 2001;358(9287):1033–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5.
 53. Дроботья Н.В., Гусейнова Э.Ш., Малахов М.В., Пироженко А.А. Сравнительные эффекты режимов антигипертензивной терапии на показатели жесткости стенки различных артериальных сосудов. *Артериальная гипертензия* 2016;22(2):217–26. [Drobotya N.V., Guseynova E.S., Malakhov M.V., Pirozhenko A.A. Comparative effects of antihypertensive therapy modes on the wall rigidity of various blood vessels. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension* 2016;22(2):217–26. (In Russ.).] DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-2-217-226.
 54. Логачева И.В., Иванова И.В., Почепцова Л.В. Оценка вазо- и органопроTECTивных свойств фиксированной комбинации периндоприла/индапамида у больных артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия* 2009;15(3):300–8. [Logacheva I.V., Ivanova I.V., Pocheptsova L.V. Vascular and organoprotective properties of fixed combination of perindopril/indapamid in hypertensive patients. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension* 2009;15(3):300–8. (In Russ.).] DOI: 10.18705/1607-419X-2009-15-3-300-308.
 55. Heerspink H.J., Ninomiya T., Perkovic V. et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Eur Heart J* 2010;31(23):2888–96. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq139.
 56. Селезнев С.В., Якушин С.С. Оценка эффективности периндоприла и индапамида у пациентов с ночной артериальной гипертензией: результаты региональной программы «Хронос». *Артериальная гипертензия* 2018;24(2):237–45. [Seleznov S.V., Yakushin S.S. Efficiency of perindopril arginine and indapamide retard in patients with nocturnal hypertension: The results of the study “Chronos”. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension* 2018;24(2):237–45. (In Russ.).] DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-2-237-245.
 57. Шиганов С.В., Баев В.В., Капитонов В.Ф. Сравнительный клинико-экономический анализ применения фиксированной комбинации периндоприла аргинина/индапамида и «типичной практики» у больных артериальной гипертензией и нарушением функции почек. *Артериальная гипертензия* 2013;19(5):442–8. [Shiganov S.V., Bayev V.V., Kapitonov V.F. Clinical and economic analysis: fixed combination perindopril arginine/indapamide retard versus “traditional treatment” in hypertensive patients with renal insufficiency. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension* 2013;19(5):442–8. (In Russ.).] DOI: 10.18705/1607-419X-2013-19-5-442-448.

Конфликт интересов. Автор заявляет, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.
Conflict of interests. The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

ORCID автора / ORCID of author

И.Т. Муркамилов / I.T. Murkamilov: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>