



Гиляревский С.Р.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТО-ПОЧЕЧНОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ: НОВЫЕ ЦЕЛИ И ИСПЫТАННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. 1-я Леонова, д. 16, Москва 129226, Российская Федерация

Информация об авторе:

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Российский геронтологический научно-клинический центр, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16. E-mail: sgilarevsky@rambler.ru, eLibrary SPIN: 1683-2709, ORCID: 0000-0002-8505-1848, Research ID: AAN-4179-2021

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена проблемам лечения артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с сердечно-сосудисто-почечным метаболическим синдромом (ССПМС). Рассматриваются патофизиологические звенья развития АГ у пациентов с СППМС. Приводятся доказательные данные, подтверждающие важную роль метаболических факторов риска в развитии осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Среди таких факторов выделяют абдоминальное ожирение, дисгликемию, атерогенную дислипидемию и АГ, которые действуют как независимые факторы риска, влияющие на функцию эндотелия, развитие атеросклероза, тромбоза, повреждения миокарда, фиброза и ремоделирование сердца. Такие факторы, в свою очередь, влияют на риск развития практически всех осложнений ССЗ, включая ишемическую болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, заболевания периферических артерий, аритмии и сердечную недостаточность. Обсуждается обоснованность более

раннего начала антигипертензивной терапии у пациентов ССПМС как для снижения риска развития осложнений ССЗ, так и профилактики прогрессирования хронической болезни почек.

Приводятся научные данные, которые служат основанием для выбора оптимальной антигипертензивной терапии при СППМС. Подробно рассматриваются доказательные основы, свидетельствующие о том, что начальная и поддерживающая терапия комбинированным препаратом, содержащим периндоприл и индапамид, положительно влияет на функцию микрососудов у пациентов с АГ и снижает выраженность поражения органов-мишеней при СППМС. Подчеркивается необходимость гибкого подхода к выбору доз такого препарата для обеспечения как эффективности, так и безопасности терапии, особенно в так называемых уязвимых группах пациентов с АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-сосудисто-почечный метаболический синдром, фиксированная комбинация, периндоприл, индапамид, осложнения сердечно-сосудистых заболеваний, хроническая болезнь почек

Конфликт интересов и финансирование статьи. Публикация подготовлена при информационной и финансовой поддержке фармацевтической компании Сервье, что не повлияло на мнение автора.

✉ SGILAREVSKY@RAMBLER.RU

Для цитирования: Гиляревский С.Р. Артериальная гипертензия при сердечно-сосудисто-почечном метаболическом синдроме: новые цели и испытанные подходы к лечению. Евразийский кардиологический журнал. 2025;(2):36-43. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-2-36-43>

Рукопись получена: 21.01.2025 | Рецензия получена: 22.04.2025 | Принята к публикации: 28.04.2025

© Гиляревский С.Р., 2025

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



Sergey R. Gilyarevsky

ARTERIAL HYPERTENSION IN CARDIO-RENAL-METABOLIC SYNDROME: NEW TARGETS AND PROVEN TREATMENT APPROACHES

*CARDIOLOGY CENTER OF THE RUSSIAN GERONTOLOGICAL SCIENTIFIC AND CLINICAL CENTER, N.I. PIROGOV RUSSIAN NATIONAL
RESEARCH MEDICAL UNIVERSITY, 1st LEONOVA STREET, BUILDING 16, MOSCOW 129226, RUSSIAN FEDERATION*

About the author:

Sergey R. Gilyarevsky, Dr. of Sci. (Med.), professor, Cardiology Center of the Russian Gerontological Scientific and Clinical Center, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1st Leonova street, building 16, Moscow 129226, Russian Federation. E-mail: sgilarevsky@rambler.ru, eLibrary SPIN: 1683-2709, ORCID: 0000-0002-8505-1848, Research ID: AAN-4179-2021

SUMMARY

The article focuses on the treatment challenges of arterial hypertension (AH) in patients with cardio-renal-metabolic syndrome (CRMS). It examines the pathophysiological mechanisms of AH development in CRMS patients. Evidence is provided to highlight the critical role of metabolic risk factors in the progression of cardiovascular disease (CVD) complications. These factors include abdominal obesity, dysglycemia, atherogenic dyslipidemia, and AH, which independently affect endothelial function, atherosclerosis, thrombosis, myocardial damage, fibrosis, and cardiac remodeling, influencing the risk of almost all CVD complications, including coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral artery disease, arrhythmias, and heart failure. The rationale for earlier initiation of

antihypertensive therapy in CRMS patients is discussed, aiming both to reduce CVD complication risks and prevent the progression of chronic kidney disease. Scientific data are provided to support the selection of optimal antihypertensive therapy in CRMS. The evidence emphasizes the initial and maintenance therapy with a combination drug containing perindopril and indapamide has a positive effect on microvascular function in patients with AH and reduces the severity of target organ damage in CRMS. The necessity of a flexible approach to dosing such medications is highlighted to ensure both efficacy and safety, especially in vulnerable patient groups with AH.

Keywords: arterial hypertension, cardio-renal-metabolic syndrome, fixed combination, perindopril, indapamide, cardiovascular disease complications, chronic kidney disease

Conflict of Interest and funding for the article. Manuscript was prepared with the Servier pharmaceutical company informational and financial support that did not impact on author's opinion.

✉ SGILAREVSKY@RAMBLER.RU

For citation: Sergey R. Gilyarevsky. Arterial Hypertension in Cardio-Renal-Metabolic Syndrome: New Targets and Proven Treatment Approaches. Eurasian heart journal. 2025;(2):36-43. (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-2-36-43>

Received: 21.01.2025 | **Revision Received:** 22.04.2025 | **Accepted:** 28.04.2025

© Sergey R. Gilyarevsky, 2025

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ВВЕДЕНИЕ

Для нашей страны снижение риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) представляется особенно важным, так как в период с 1990 по 2021 год абсолютное увеличение смертности, обусловленной избыточной массой тела, достигало 8,6%, в отличие от многих других стран, где такой показатель снижался [1]. В связи с этим новая концепция сердечно-сосудисто-почечного метаболического синдрома (ССПМС) должна привлечь внимание широкого круга врачей.

Что же представляет собой СППМС и почему было важно выделить его как самостоятельную клиническую сущность? Эксперты определяют СППМС как нарушения в состоянии здоровья человека, которые обусловлены взаимосвязью между ожирением, сахарным диабетом (СД), хронической болезнью почек (ХБП) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), включая сердечную недостаточность, фибрилляцию предсердий, коронарную болезнь сердца, инсульт и заболевание периферических артерий [2]. СППМС может выявляться как у лиц, имеющих лишь факторы риска развития осложнений ССЗ, так и у пациентов с диагностированными ССЗ. Концептуальная схема СППМС представлена на рисунке 1.

Клинические последствия СППМС очевидны и включают увеличение риска преждевременной смерти, увеличение риска развития осложнений многих заболеваний, а также поражение многих органов и существенное увеличение затрат на здравоохранение, в первую очередь за счет увеличения частоты развития ССЗ [2].

НАУЧНЫЕ ДАННЫЕ О ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ЗВЕНЬЯХ РАЗВИТИЯ СППМС

Патофизиологические последствия СППМС отражают многочисленные взаимосвязи между метаболическими факторами риска, ХБП и сердечно-сосудистой системой (см. рисунок) [2].

Исходные пусковые механизмы СППМС как правило обусловлены избытком жировой ткани и/или нарушением ее функции. Дисфункциональная жировая ткань, особенно висцеральная, секретирует провоспалительные и прооксидантные вещества, которые повреждают сосуды, сердце и почки [3-5].

Воспаление снижает чувствительность тканей к инсулину, что обуславливает развитие толерантности к глюкозе [3, 5]. Развитие метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП), ранее обозначаемой как неалкогольная жировая болезнь печени, приводит к дальнейшему усилению системного воспаления и резистентности к инсулину [6]. Помимо указанных эффектов МАЗБП становится одной из частых причин печеночной недостаточности и потребности в трансплантации печени [7].

Выделение из жировой ткани в кровоток прооксидантных и провоспалительных медиаторов приводит к усилению действия механизмов, участвующих в развитии атеросклероза и повреждения миокарда, а также в развитии гломерулосклероза, воспаления почечных канальцев и фиброза почек. Кроме того, такие эффекты сопровождаются дальнейшим усугублением выраженности метаболических факторов риска.

Помимо системного действия, эктопические участки жировой ткани могут становиться локальным источником медиаторов или даже оказывать давление на прилежащие к ним органы и ткани. Последнее играет особую роль при расположении жира вблизи листов перикарда, что может способствовать развитию аритмий, дисфункции миокарда и атеросклероза коронарных артерий, а за счет расположения вблизи и вокруг почек, жировая ткань влияет как на развитие АГ, так и на повышенную вариабельность АД [3,5,8,9].

Очевидно, что указанные критерии метаболического синдрома и СППМС (абдоминальное ожирение, дисгликемия, атерогенная дислипидемия и АГ) действуют как независимые факторы

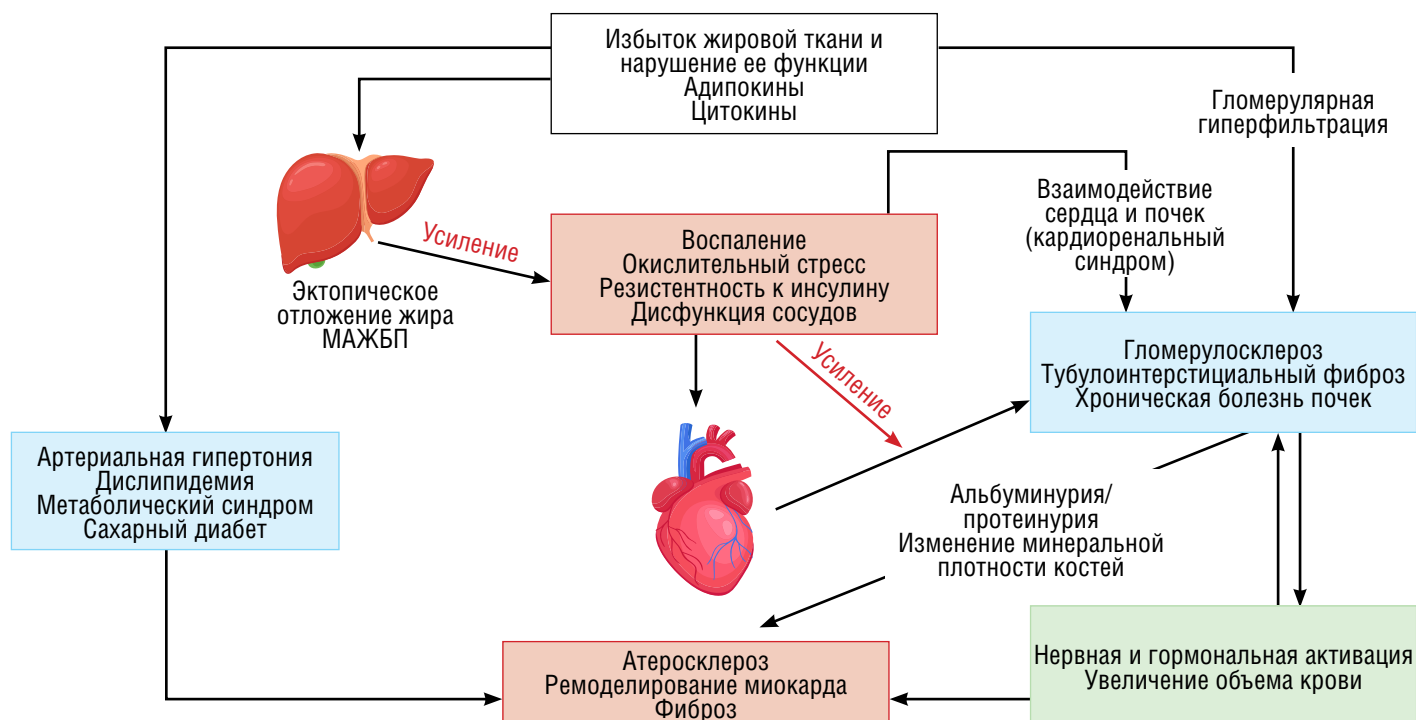


Рисунок 1. Концептуальная схема СППМС. Адаптировано из Ndumele C.E., et al. *Circulation*. 2023;148(20):1636-1664 [2]

Figure 1. Conceptual diagram for CKM syndrome. Adapted from Ndumele C.E., et al. *Circulation*. 2023;148(20):1636-1664 [2]

Примечание/Note: МАЗБП — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (MASLD — metabolic dysfunction-associated steatosis liver disease); СППМС — сердечно-сосудисто-почечный метаболический синдром (CKM — cardiovascular-kidney-metabolic syndrome)

риска, влияющие на функцию эндотелия, развитие атеросклероза, тромбоза, повреждения миокарда, фиброза и ремоделирование сердца, которые влияют на риск развития практически всех осложнений ССЗ, включая ишемическую болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, заболевания периферических артерий, аритмии и сердечную недостаточность. Более того, вследствие нарастающей дисфункции β -клеток поджелудочной железы и хронической резистентности к инсулину метаболический синдром прогрессирует до сахарного диабета (СД) 2-го типа, развитие которого существенно увеличивает риск развития сосудистых и почечных заболеваний [10].

Два недавно разработанных документа станут основным ориентиром при лечении широкого круга пациентов с АГ и метаболическими нарушениями. Первый из таких документов представляет собой согласованное мнение экспертов о тактике ведения пациентов с ССПМС [11], а второй — клинические рекомендации экспертов Европейского общества кардиологов по тактике лечения пациентов с повышенным АД и АГ [12].

СТАДИИ ССПМС И ЕГО ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЗВЕНЬЯ КАК ОСНОВА ДЛЯ ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Одним из главных положений в новом варианте европейских клинических рекомендаций по тактике лечения повышенного АД и АГ стало принятие практически универсального целевого уровня систолического АД, который, по мнению экспертов, должен быть в диапазоне от 120 до 129 мм рт. ст., с выделением уровня 120 мм рт. ст. как оптимального значения такого диапазона [12]. Несмотря на то, что целевой уровень АД, по мнению экспертов, в целом не зависит от характеристик пациентов, у пациентов, относящихся к определенным группам, в соответствии с новым вариантом рекомендаций, выбор начальной терапии может несколько отличаться. Это относится, например, к пациентам с метаболическим синдромом, СД, ХБП, фибрилляцией предсердий, постинфарктным кардиосклерозом, сердечной недостаточностью, протеинурией/альбуминурией [12]. Очевидно, что пациенты с ССПМС относятся к категории лиц, у которых необходимо учитывать имеющиеся факторы риска при выборе антигипертензивной терапии.

Следует отметить, что наличие сопутствующих заболеваний и поражение органов-мишеней, часть из которых включены в критерии ССПМС (установленный диагноз ССЗ, обусловленного атеросклерозом, а также умеренно выраженная или тяжелая ХБП, СД, а также признаки поражения сердца и сосудов), в соответствии с последним вариантом европейских рекомендаций по тактике лечения АГ и повышенного АД, также определяет особенности ведения таких пациентов [12].

Как и при многих других заболеваниях, в течении ССПМС выделяют несколько стадий: на стадии 0 отсутствуют какие-либо критерии МС или поражения органов-мишеней, но имеются только факторы риска развития МС. На 1-й стадии отмечается чрезмерное отложение жировой ткани и/или его дисфункция в отсутствие других признаков МС, и только на 2-й стадии отмечаются метаболические факторы риска и признаки ХБП. Характеристики 3-й стадии включают наличие субклинического ССЗ как проявления ССПМС, а 4-й стадии клинически явного ССЗ как проявления ССПМС. Следует отметить, что 4-ю стадию делят на стадию 4а и стадию 4б, в зависимости от наличия или отсутствия признаков почечной недостаточности, или терминальной стадии ХБП [2]. Таким образом, антигипертензивную терапию необходимо начинать на 2-й стадии ССПМС.

В течение многих лет считалось, что АГ при МС и ожирении в основном обусловлена увеличением объема крови и минутного объема сердца за счет увеличения массы тела [13,14]. Кроме

того известно, что реабсорбция натрия приводит к нарушению натрийуреза, обусловленного повышением давления в сосудах почек, и играет важную роль в развитии АГ за счет разных механизмов [15]. Однако имеются и другие патофизиологические звенья в развитии АГ при МС и/или ожирении. Понимание таких механизмов играет важную роль для выбора оптимальной антигипертензивной терапии.

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) часто отмечается у пациентов с МС, несмотря на задержку натрия и увеличение объема крови [15,16]. Такая активация приводит к повышению АД за счет эффектов ангиотензина II, которые включают повышение вазоконстрикции сосудов большого круга кровообращения, прямое влияние на задержку натрия и воды, а также повышение образования альдостерона корой надпочечников и усиления центральных симпатических стимулов [17-19]. Несколько механизмов, включая такие, как сдавление почек висцеральным, окологерничным жиром и жиром почечных синусов, а также активация симпатического отдела вегетативной нервной системы (СОВНС) могут обуславливать активацию РААС при ожирении [15,20]. Более того, активация РААС также может реципрокно увеличивать тонус СОВНС, а двунаправленное взаимодействие между СОВНС и РААС способствует развитию АГ [21].

Считается, что РААС участвует в развитии АГ за счет влияния как тканевой, так и циркулирующей РААС [18]. В дополнение к циркулирующей РААС тканевая РААС оказывает влияние на каждый орган (сердце, почки, сосуды, жировую ткань, клетки иммунитета и головной мозг) [22]. Висцеральные и периваскулярные адипоциты могут влиять на активацию РААС за счет образования адипокинов, например, ангиотензиногена, представляющего собой предшественник ангиотензина II [13,21]. Продукция ангиотензиногена адипоцитами может обуславливать до 30% находящегося в крови ангиотензиногена, который в основном секретируется в печени и затем попадает в кровь [21,23,24]. Связь между ангиотензиногеном, образующимся за счет адипоцитов, и развитием АГ может быть особенно важна при наличии МС. В дополнение к образованию ангиотензиногена адипоцитами, висцеральная жировая ткань также может выделять факторы, стимулирующие образование альдостерона в надпочечниках независимо от действия ангиотензина II [25,26].

Увеличение концентрации ангиотензина II при метаболическом синдроме и ожирении может быть обусловлено повышенной секрецией ренина вследствие активации СОВНС, сдавления почек и действием такого адипокина как ангиотензиноген [27]. Синтез ангиотензина II внутрисосудистой и внутривисцеральной РААС может участвовать в развитии АГ, обусловленной ожирением, непосредственно за счет регуляции жесткости сосудов, а также влияния на функцию эндотелия и почек [22]. Наличие таких механизмов развития АГ подтверждается данными о том, что применение ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) и приводит к уменьшению задержки жидкости и объема крови, а также выраженности АГ при ожирении [15,27-29].

Установлено также, что ангиотензин II способствует увеличению гидростатического давления в клубочках за счет уменьшения просвета выносящих артериол, что может способствовать повреждению клубочков и гибели нефронов, и в сочетании с повышенным уровнем АД, в конечном итоге обуславливает развитие ХБП, обусловленного ожирением [15]. Результаты нескольких исследований свидетельствуют о том, что применение ингибиторов АПФ или БРА приводит к замедлению прогрессирования ХБП у пациентов СД 2-го типа [30-32].

В связи с этим представляют особый интерес результаты анализа данных об участниках исследования ADVANCE, который был выполнен для ответа на вопрос о сохранении эффективности приема периндоприла и индапамида в зависимости от наличия и выраженности нарушения функции почек при включении в исследование [33]. В ходе наблюдения, средняя продолжительность которого достигала 4,3 года, применение фиксированной комбинации (ФК) индапамид/периндоприл по сравнению с приемом плацебо у пациентов без ХБП, с ХБП 1-2-й и 3-й стадии или более приводило к снижению систолического АД на 6,1; 5,3 и 4,5 мм рт. ст. соответственно (p для гетерогенности 0,023), а диастолического АД – на 2,4; 2,1 и 1,8 мм рт. ст. соответственно (p для гетерогенности 0,073). Таким образом, в целом отмечалось лишь небольшое снижение антигипертензивного эффекта ФК индапамид/периндоприл по мере прогрессирования ХБП. Следует отметить, что применение данной ФК приводило к сходному снижению относительного риска развития тяжелых осложнений ССЗ, независимо от наличия или тяжести ХБП (p для тенденции 0,27). В то же время, снижение абсолютного риска развития таких исходов было более выраженным у пациентов с ХБП. Так, в течение 5 лет наблюдения снижение абсолютного риска тяжелых осложнений ССЗ за счет применения ФК индапамид/периндоприл в течение 5 лет у лиц в группе ХБП, группе ХБП 1-2-й стадии и группе ХБП 3-й стадии составляло 5,7; 10,0 и 12,2 случаев на 1000 леченых пациентов, соответственно. Более того, в подгруппе пациентов с ХБП 3-й стадии и соотношением альбумина и креатинина в моче 30 и более, снижение такого риска было еще более выраженным и достигало 17,7 случаев на 1000 леченых пациентов. Следует отметить, что сочетанный прием периндоприла и индапамида в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) ADVANCE обуславливал прогрессирующее улучшение функции почек при достижении более низкого уровня АД, и такая тенденция сохранялась даже при снижении систолического АД менее 110 мм рт. ст. [34]. Такие результаты свидетельствовали о том, что на 1000 леченых пациентов прием ФК индапамид/периндоприл по сравнению с плацебо предотвращал 18 осложнений ССЗ, 26 случаев смерти от таких осложнений, 30 случаев смерти от любой причины при наличии ХБП, а в отсутствие ХБП лишь 6, 6 и 10 таких исходов соответственно. Важно отметить, что эффективность фиксированной комбинации периндоприла и индапамида сохранялась при любой стадии ХБП. В то же время более выраженное влияние на прогноз при ХБП подчеркивает особую важность эффективного снижения АД в таких случаях [34].

ССПМС КАК ФАКТОР, ВЛИЯЮЩИЙ НА ФУНКЦИЮ МИКРОСОСУДОВ СЕРДЦА

В ходе выполнения части известного проспективного когортного исследования PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis), в которое было включено 453 участника в возрасте 40-54 лет, у которых не было диагностированного ССЗ [35]. С помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, выполненной в покое и при физической нагрузке, оценивали функцию микрососудов и измеряли такие показатели, как миокардиальный кровоток (МКК) и резерв перфузии миокарда (РПМ). Наличие и распространенность субклинического атеросклероза оценивали с помощью 3-мерного ультразвукового исследования (УЗИ) сонных и бедренных артерий и шкалы кальцификации коронарных артерий исходно и через 3 года наблюдения. Полученные в ходе выполнения исследования результаты свидетельствовали о том, что у лиц среднего возраста

в отсутствие диагностированного ССЗ, наличие кардиометаболических факторов риска и системного (многососудистого) субклинического атеросклероза сопровождается нарушением функции микрососудов [35]. Следует отметить, что более сохраненная функция микрососудов сопровождается менее выраженным прогрессированием атеросклероза. Таким образом, улучшение перфузии миокарда и уменьшение выраженности микрососудистой дисфункции у пациентов с ССПМС представляется важной целью терапии.

Результаты нескольких исследований свидетельствуют о связи между ХБП и снижением резерва коронарного кровотока (РКК), который в свою очередь считается сильным прогностическим фактором смерти от осложнений ССЗ [36-38]. Были получены данные о том, что в отсутствие обструктивной коронарной болезни сердца, наличие даже слабовыраженной ХБП сопровождалось снижением резерва коронарного кровотока [37]. Было также отмечено, что прогрессирование ХБП сопровождалось прогрессирующим снижением РКК; у пациентов, находившиеся на гемодиализе, РКК был снижен на 23% по сравнению с лицами, имеющими сохраненную функцию почек [38]. Более того, по данным анализа, выполненного с учетом возраста, пола, АГ, гиперхолестеринемии и СД, РКК оставался независимым фактором риска развития осложнений коронарной болезни сердца [39]. Таким образом, результаты исследований подтверждают наличие дисфункции коронарных микрососудов (ДКМС) у пациентов с ХБП, а также позволяют предположить, что наличие микрососудистой дисфункции, может, по крайней мере отчасти, объяснить высокий риск развития осложнений ССЗ у пациентов с ХБП и соответственно с ССПМС [40].

Следует также отметить, что поскольку АГ представляет один из важных компонентов и патофизиологических звеньев ССПМС, важно учитывать, что у пациентов с АГ имеется высокая распространенность ДКМС, которая может отмечаться у 50% пациентов с АГ [41]. При АГ ДКМС может быть обусловлена дисфункцией эндотелия, которая вызвана окислительным стрессом [42]. Такие изменения обусловлены нарушением образования оксида азота и повышенной секрецией эндотелина-1. Помимо указанных функциональных нарушений, АГ вызывает такие структурные изменения коронарных микрососудов, как утолщение стенок, фиброз и гипертрофия гладких мышечных клеток сосудов.

У пациентов с ДКМС и АГ имеется повышенный риск развития осложнений ССЗ, включая инфаркт миокарда, сердечную недостаточность и внезапную смерть от осложнений заболевания сердца [43].

Результаты нескольких исследований свидетельствовали о том, что снижение РКК у пациентов с АГ развивается независимо от наличия или выраженности ГЛЖ, что позволяет предположить первичное структурное и/или функциональное поражение микрососудов в таких случаях [44]. В то же время, последствия ГЛЖ обуславливают не только редификацию микрососудов, но также развитие интерстициального фиброза и гипертрофию микрососудов, что увеличивает расстояние между капиллярами и снижает доставку кислорода к миоцитам. Предполагается, что ДКМС играет одну из ключевых ролей в трансформации гипертонической болезни сердца в дисфункцию левого желудочка или сердечную недостаточность, даже в отсутствие гемодинамического поражения коронарных артерий [45,46].

В связи с этим, следует напомнить о результатах исследований о влиянии определенной антигипертензивной терапии на ДКМС. Так, в ходе выполнения клинического и эксперимен-

тального исследования были получены данные о положительном влиянии сочетанного применения периндоприла и индапамида на микроциркуляцию коронарных микрососудов [47]. В клиническую часть исследования было включено 20 пациентов с АГ. Прием периндоприла и индапамида (в начальных дозах 2 и 0,625 мг соответственно 1 раз в сутки с увеличением дозы до 8 и 2,5 мг 1 раз в сутки соответственно, если АД не достигало целевого уровня) в течение 8 нед. приводил не только к снижению уровня АД (САД со $161 \pm 10/96 \pm 5$ мм рт. ст. до $136 \pm 12/81 \pm 6$ мм рт. ст.; $p < 0,0001$) и индекса массы миокарда левого желудочка (93 ± 16 до 85 ± 17 г/м; $p < 0,01$), но и к увеличению миокардиального кровотока, как исходного (с $0,69 \pm 0,13$ до $0,88 \pm 0,36$ мл/мин/г; $p < 0,05$), так и в условиях гиперемии ($1,42 \pm 0,32$ до $1,94 \pm 0,99$ мл/мин/г; $p < 0,05$). В ходе выполнения экспериментальной части исследования на крысах оценивали влияние применения периндоприла и индапамида по сравнению с плацебо на коронарный кровоток и структурные изменения коронарных артерий. Полученные в этой части исследования результаты не только подтвердили статистически значимое увеличение за счет терапии коронарного кровотока в условиях гиперемии, но и существенное уменьшение толщины меди интрамуральных артериол (в группе сочетанного применения периндоприла и индапамида такой показатель в конце исследования составлял 1613 ± 409 и 8118 ± 901 мкм, соответственно ($p < 0,001$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии сочетанного применения периндоприла и индапамида на функцию микрососудов у пациентов с АГ [47].

ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРИНДОПРИЛА И ИНДАПАМИДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ССПМС В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Результатам исследований клинической практики, которые выполняют после выхода препаратов на фармацевтический рынок (так называемые постмаркетинговые исследования), уделяют большое внимание, так как их результаты позволяют оценить эффекты терапии у более широкого круга пациентов, наблюдающихся в учреждениях практического здравоохранения. В связи с этим представляют интерес результаты обобщенного анализа крупных наблюдательных исследований по оценке эффектов сочетанного приема периндоприла и индапамида в виде ФК у широкого круга пациентов с сопутствующим ожирением, СД или метаболическим синдромом, а у части пациентов и ССПМС [48]. В анализ были включены результаты четырех крупных наблюдательных исследований: FORTISSIMO, FORSAGE, ACES и PICASSO. Участников таких исследований, большая часть которых имели недостаточно эффективно леченную АГ и СД 2-го типа, ожирение и/или метаболический синдром, которые наблюдались в условиях клинической практики, переводили на прием ФК индапамид/периндоприл 2,5/10 мг, в течение 3 мес. В целом в анализ были включены данные о 16 763 пациентах (средний возраст 61 ± 12 лет, средняя продолжительность АГ 11 ± 8 лет, средний исходный уровень АД $162/92$ мм рт. ст. СД 2-го типа, ожирение и метаболический синдром отмечался у 21, 49 и 27% пациентов соответственно. Через 1 мес после перевода на прием ФК индапамид/периндоприл уровень САД снизился примерно 20 мм рт. ст., а через 3 мес отмечалось дополнительное снижение САД на 10 мм рт. ст. Сходные результаты были получены во всех трех подгруппах пациентов. Снижение САД в течение 3 мес у пациентов с СД 2-го типа достигало $28 \pm 15/13 \pm 10$ мм рт. ст., у пациентов с ожирением – $30 \pm 15/14 \pm 10$ мм рт. ст. и у пациентов с метаболическим синдромом – $31 \pm 15/15 \pm 9$ мм рт. ст. Через 3 мес частота

достижения целевого уровня АД в таких подгруппах достигало 59, 67 и 66% пациентов соответственно. Такое снижение АД не сопровождалось развитием клинически значимых нежелательных эффектов, включая электролитные нарушения или усугубление метаболических показателей [48]. Таким образом, перевод пациентов с метаболическими нарушениями на прием ФК индапамид/периндоприл приводил к достаточно быстрому снижению уровня САД и сопровождался хорошей переносимостью. Целевой уровень АД за счет такого изменения терапии у пациентов с неэффективно леченной АГ удавалось достичь у 6 или 7 из 10 пациентов.

Не менее важно и подтверждение положительного влияния сочетанного приема периндоприла и индапамида на прогноз пациентов, относящихся к наиболее уязвимым группам, которое было получено в ходе выполнения мета-анализа четырех РКИ по оценке эффективности применения периндоприла и/или индапамида по влиянию на прогноз при СД 2-го типа независимо от уровня АД при включении (РКИ ADVANCE), у пациентов 80 лет и старше с АГ (РКИ HYVET), а также пациентов, перенесших инсульт (РКИ PATS и PROGRESS) [49]. В целом в анализируемые исследования было включено 24 194 пациента. Полученные результаты свидетельствовали о том, что применение индапамида как в сочетании с периндоприлом, так и изолированно приводит к статистически значимому снижению риска смерти от любой причины, смерти от осложнений ССЗ, смертельного инсульта и любого инсульта на 15, 21, 36 и 27% соответственно. Кроме того, такая терапия сопровождалась снижением риска развития осложнений ССЗ на 22–36%. Таким образом, было подтверждено положительное влияние терапии, основанной на приеме индапамида и периндоприла, на риск развития осложнений ССЗ и смертность у широкого круга пациентов со средним или высоким риском развития осложнений ССЗ и/или ССПМС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выделение ССПМС в качестве отдельного синдрома представляется обоснованным, так как привлекает внимание врачей к необходимости раннего выявления и коррекции факторов риска или заболеваний, включенных в данный синдром. Очевидно, что помимо собственно ожирения и связанной с ним инсулинорезистентности, активация РААС и СОВГН играют ключевую роль в развитии АГ и поражения органов-мишеней в таких случаях. Среди антигипертензивных препаратов комбинированный препарат, содержащий периндоприл и индапамид, играет особую роль, прежде всего в связи с накоплением большого числа доказательной информации, подтверждающей его высокую эффективность, не только для снижения АД, но и для уменьшения выраженности поражения органов-мишеней, связанных с ССПМС, а также улучшения прогноза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. IHME, Global Burden of Disease (2024). Death rate from obesity. Available at: <https://ourworldindata.org/obesity>.
2. Ndumele C.E., Neeland I.J., Tuttle K.R., et al.; American Heart Association. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148(20):1636–1664. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001186>
3. Rana M.N., Neeland I.J. Adipose Tissue Inflammation and Cardiovascular Disease: An Update. *Curr Diab Rep*. 2022;22(1):27–37. <https://doi.org/10.1007/s11892-021-01446-9>.
4. Despres J.P., Carpentier A.C., Tchernof A., et al. Management of obesity in cardiovascular practice: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:513–531. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.05.035>

5. Neeland I.J., Ross R., Després J.P., Matsuzawa Y., et al.; International Atherosclerosis Society; International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):715-725. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30084-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30084-1)
6. Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V., et al.; NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology.* 2023;78(6):1966-1986. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000520>
7. Wong R.J., Singal A.K. Trends in liver disease etiology among adults awaiting liver transplantation in the United States, 2014-2019. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e1920294. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.20294>
8. Yano Y., Vongpatanasin W., Ayers C., et al. Regional Fat Distribution and Blood Pressure Level and Variability: The Dallas Heart Study. *Hypertension.* 2016;68(3):576-583. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07876>
9. Sheng X., Qiu C., Liu H., et al. Systematic integrated analysis of genetic and epigenetic variation in diabetic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(46):29013-29024. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005905117>
10. Wilson P.W., D'Agostino R.B., Parise H., et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2005;112(20):3066-3072. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.539528>
11. Ndumele C.E., Rangaswami J., Chow S.L., et al.; American Heart Association. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation.* 2023;148(20):1606-1635. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001184>. Epub 2023 Oct 9. Erratum in: *Circulation.* 2024 Mar 26;149(13):e1023. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001241>
12. McEvoy J.W., McCarthy C.P., Bruno R.M., et al.; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024;45(38):3912-4018. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>
13. Owen J.G., Reisin E. Anti-hypertensive drug treatment of patients with and the metabolic syndrome and obesity: a review of evidence, meta-analysis, post hoc and guidelines publications. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(6):558. <https://doi.org/10.1007/s11906-015-0558-9>
14. Landsberg L., Aronne L.J., Beilin L.J., et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment—a position paper of the The Obesity Society and The American Society of Hypertension. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(1):8-24. <https://doi.org/10.1002/oby.20181>
15. Hall J.E., do Carmo J.M., da Silva A.A., et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res.* 2015;116(6):991-1006. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305697>
16. Thethi T., Kamiyama M., Kobori H. The link between the renin-angiotensin-aldosterone system and renal injury in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2012;14(2):160—169. <https://doi.org/10.1007/s11906-012-0245-z>
17. Shariq O.A., McKenzie T.J. Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland Surg.* 2020;9(1):80-93. <https://doi.org/10.21037/gs.2019.12.03>
18. Jiang S.Z., Lu W., Zong X.F., et al. Obesity and hypertension. *Exp Ther Med.* 2016;12(4):2395-2399. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3667>
19. Jahandideh F., Wu J. Perspectives on the Potential Benefits of Antihypertensive Peptides towards Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):2192. <https://doi.org/10.3390/ijms21062192>
20. da Silva A.A., do Carmo J.M., Li X., et al. Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited. *Can J Cardiol.* 2020;36(5):671-682. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.02.066>
21. Cabandugama P.K., Gardner M.J., Sowers J.R. The Renin Angiotensin Aldosterone System in Obesity and Hypertension: Roles in the Cardiorenal Metabolic Syndrome. *Med Clin North Am.* 2017;101(1):129-137. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.08.009>
22. DeMarco V.G., Aroor A.R., Sowers J.R. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(6):364-376. 2014 Apr 15. PMID: 24732974; PMCID: PMC4308954. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.44>
23. Massiera F., Bloch-Faure M., Ceiler D., et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J.* 2001 Dec;15(14):2727-2729. <https://doi.org/10.1096/fj.01-0457je>
24. Yasue S., Masuzaki H., Okada S., et al. Adipose tissue-specific regulation of angiotensinogen in obese humans and mice: impact of nutritional status and adipocyte hypertrophy. *Am J Hypertens.* 2010;23(4):425-431. <https://doi.org/10.1038/ajh.2009.263>
25. Ehrhart-Bornstein M., Lamounier-Zepter V., Schraven A., et al. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(24):14211-14216. <https://doi.org/10.1073/pnas.2336140100>
26. Briones A.M., Nguyen Dinh Cat A., Callera G.E., et al. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction. *Hypertension.* 2012;59(5):1069-1078. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190223>
27. Hall J.E., do Carmo J.M., da Silva A.A., et al. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(6):367-385. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0145-4>
28. Grassi G., Seravalle G., Dell'Oro R., et al.; CROSS Study. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. *J Hypertens.* 2003;21(9):1761-1769. <https://doi.org/10.1097/00004872-200309000-00027>
29. Dorresteijn J.A., Schrover I.M., Visseren F.L. et al. Differential effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, sympathoinhibition and diuretic therapy on endothelial function and blood pressure in obesity-related hypertension: a double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *J Hypertens.* 2013;31(2):393-403. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835b6c02>
30. Yao B., Hu G., Li Y., et al. The effect of perindopril in treatment of early diabetic nephropathy with normal blood pressure and microalbuminuria. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2001;40(12):826-828. PMID: 16206673
31. Kopf D., Schmitz H., Beyer J, et al. A double-blind trial of perindopril and nitrendipine in incipient diabetic nephropathy. *Diabetes Nutr Metab.* 2001;14(5):245-252. PMID: 11806464
32. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D., et al.; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345(12):861-869. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011161>
33. Heerspink H.J., Ninomiya T., Perkovic V., et al.; ADVANCE Collaborative Group. 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):2888-2896. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq139>
34. Wang N., Chalmers J., Harris K., et al. Combination blood pressure lowering therapy in patients with type 2 diabetes: messages from the ADVANCE trial. *J Hypertens.* 2024;42(12):2055-2064. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003855>
35. Devesa A., Fuster V., García-Lunar I., et al. Coronary Microvascular Function in Asymptomatic Middle-Aged Individuals With Cardiometabolic Risk Factors. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2025;18(1):48-58. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2024.08.002>
36. Sakamoto N., Iwaya S., Owada T., et al. A reduction of coronary flow reserve is associated with chronic kidney disease and long-term cardio-cerebrovascular events in patients with non-obstructive coronary artery disease and vasospasm. *Fukushima J Med Sci.* 2012;58(2):136-143. <https://doi.org/10.5387/fms.58.136>
37. Chade A.R., Brosh D., Higano S.T., et al. Mild renal insufficiency is associated with reduced coronary flow in patients with non-obstructive coronary artery disease. *Kidney Int.* 2006;69(2):266-271. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000031>
38. Charytan D.M., Skali H., Shah N.R., et al. Coronary flow reserve is predictive of the risk of cardiovascular death regardless of chronic kidney disease stage. *Kidney Int.* 2018;93(2):501-509. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.07.025>
39. Nakanishi K., Fukuda S., Shimada K., et al. Prognostic value of coronary flow reserve on long-term cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease. *Am J Cardiol.* 2013;112(7):928-932. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.05.025>

40. Meariman J.K., Zulli H., Perez A., et al. Small vessel disease: Connections between the kidney and the heart. *Am Heart J Plus.* 2023;26:100257. <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2023.100257>
41. Durante A., Mazzapicchi A., Baiardo Redaelli M. Systemic and Cardiac Microvascular Dysfunction in Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2024;25(24):13294. <https://doi.org/10.3390/ijms252413294>
42. Kunadian V., Chieffo A., Camici P.G., et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J.* 2020;41(37):3504-3520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa503>
43. Zheng Y., Zhang Y., Chen D., et al. Prognostic Value of Coronary Angiography-Derived Index of Microcirculatory Resistance in Patients With Intermediate Coronary Stenosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2025;18(2):171-183. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2024.10.017>
44. Brush J.E. Jr, Cannon R.O. 3rd, Schenke W.H., et al. Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med.* 1988;319(20):1302-1307. <https://doi.org/10.1056/NEJM198811173192002>
45. Tsujita K., Yamanaga K., Komura N., et al. Impact of left ventricular hypertrophy on impaired coronary microvascular dysfunction. *Int J Cardiol.* 2015;187:411-413. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.367>
46. Zhou W., Brown J.M., Bajaj N.S., et al. Hypertensive coronary microvascular dysfunction: a subclinical marker of end organ damage and heart failure. *Eur Heart J.* 2020;41(25):2366-2375. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa191>
47. Neglia D., Fommei E., Varela-Carver A., et al. Perindopril and indapamide reverse coronary microvascular remodelling and improve flow in arterial hypertension. *J Hypertens.* 2011;29(2):364-372. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328340a08e>
48. Farsang C., Dézsi C.A., Brzozowska-Villatte R., et al. Beneficial Effects of a Perindopril/Indapamide Single-Pill Combination in Hypertensive Patients with Diabetes and/or Obesity or Metabolic Syndrome: A Post Hoc Pooled Analysis of Four Observational Studies. *Adv Ther.* 2021;38(4):1776-1790. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01619-8>
49. Chalmers J., Mourad J.J., Brzozowska-Villatte R., et al. Benefit of treatment based on indapamide mostly combined with perindopril on mortality and cardiovascular outcomes: a pooled analysis of four trials. *J Hypertens.* 2023;41(3):508-515. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003368>