

Нарушения липидного обмена у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом: механизмы развития и современные возможности лечения

Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Абрамова А.А., Ветлужская М.В., Медведев И.Д., Лория И.Ж.

ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

В статье представлены основные механизмы развития нарушений липидного обмена и эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД) 2 типа, и их роль в возникновении сердечно-сосудистых осложнений. Рассматриваются современные подходы к лечению АГ и дислипидемии у лиц с СД 2 типа с позиции последних клинических рекомендаций, фокус внимания на фиксированные комбинации лекарственных препаратов, как средства комплексного подхода в управлении факторами риска у коморбидных больных. Приводятся данные об эффективности и безопасности приема фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина у больных АГ и СД 2 типа.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, фиксированная комбинация, лизиноприл, амлодипин, розувастатин.

Отношения и деятельность. Публикация данной статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Поступила 30/06-2023

Рецензия получена 26/07-2023

Принята к публикации 26/07-2023



Для цитирования: Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Абрамова А.А., Ветлужская М.В., Медведев И.Д., Лория И.Ж. Нарушения липидного обмена у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом: механизмы развития и современные возможности лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8):3656. doi:10.15829/1728-8800-2023-3656. EDN PWDBPY

Lipid metabolism disorders in patients with hypertension and diabetes mellitus: development and current treatment options

Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Abramova A.A., Vetluzhskaya M.V., Medvedev I.D., Loria I.Zh.
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

The article presents the main mechanisms of development of lipid metabolism disorders and endothelial dysfunction in patients with hypertension (HTN) and type 2 diabetes (T2D), and their contribution to cardiovascular events. Modern approaches to the treatment of hypertension and dyslipidemia in people with type 2 diabetes are considered from the standpoint of the latest clinical guidelines, focusing on fixed-dose combinations as a means of an integrated approach to managing risk factors in comorbid patients. Data are presented on the efficacy and safety of fixed-dose combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin in patients with hypertension and T2D.

Keywords: hypertension, diabetes, dyslipidemia, endothelial dysfunction, fixed-dose combination, lisinopril, amlodipine, rosuvastatin.

Relationships and Activities. The publication was supported by the Gedeon Richter company, which did not affect the authors' opinion.

Podzolkov V.I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Tarzimanova A.I. ORCID: 0000-0001-9536-8307, Abramova A.A.* ORCID: 0000-0002-3311-6072, Vetluzhskaya M.V. ORCID: 0000-0001-9733-4813, Medvedev I.D. ORCID: 0000-0003-4210-2841, Loria I.Zh. ORCID: 0000-0001-8908-7381.

*Corresponding author: abramova_a_a@staff.sechenov.ru

Received: 30/06-2023

Revision Received: 26/07-2023

Accepted: 26/07-2023

For citation: Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Abramova A.A., Vetluzhskaya M.V., Medvedev I.D., Loria I.Zh. Lipid metabolism disorders in patients with hypertension and diabetes mellitus: development and current treatment options. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8):3656. doi:10.15829/1728-8800-2023-3656. EDN PWDBPY

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: abramova_a_a@staff.sechenov.ru

[Подзолков В.И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н.В. Склифосовского, директор клиники факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Тарзиманова А.И. — д.м.н., профессор кафедры, ORCID: 0000-0001-9536-8307, Абрамова А.А.* — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0002-3311-6072, Ветлужская М.В. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0001-9733-4813, Медведев И.Д. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0003-4210-2841, Лория И.Ж. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0001-8908-7381].

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АТ — ангиотензин, БРА — блокатор рецепторов АТ II, ДАД — диастолическое АД, ДЛП — дислипидемия, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИР — инсулинорезистентность, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое АД, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Рост распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета (СД) требует поиска новых подходов к лечению больных артериальной гипертензией и СД.
- Использование фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина способствует повышению приверженности к проводимой терапии, лучшему контролю артериального давления и липидов крови у больных артериальной гипертензией и СД.

Что добавляют результаты исследования?

- Фиксированная комбинация лизиноприла, амлодипина и розувастатина патогенетически оправдана и позволяет комплексно воздействовать на различные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у коморбидных больных.

Key messages

What is already known about the subject?

- The increase in the prevalence of cardiovascular events and diabetes requires the search for new approaches to the treatment of patients with hypertension and diabetes.
- The use of a fixed-dose combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin contributes to increased adherence to ongoing therapy, better control of blood pressure and lipids in patients with hypertension and diabetes.

What might this study add?

- A fixed-dose combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin is pathogenetically justified and makes possible a complex effect on various risk factors for cardiovascular diseases in comorbid patients.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смерти населения во всем мире. Одним из наиболее распространенных ССЗ является артериальная гипертензия (АГ). По результатам крупнейшего исследования, проведенного под эгидой Всемирной организации здравоохранения и Имперского колледжа Лондона, за последние 30 лет отмечается 2-кратное увеличение количества больных АГ в возрасте 30-79 лет: с 650 млн до 1,28 млрд человек [1]. В исследовании ЭССЕ-РФ2 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Второе исследование) было показано, что распространенность АГ в России составляет 44,2%, а в ряде регионов достигает 50,2% [2].

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее значимых факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Согласно данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF) за последние несколько десятилетий распространенность СД среди взрослого населения увеличилась более чем в 3 раза: со 151 до 537 млн человек. К 2030г прогнозируется рост заболеваемости СД до 643 млн, а к 2045г данный показатель достигнет ошеломляющих значений — 783 млн человек. Более 90% больных страдают СД 2 типа¹. По данным Феде-

рального регистра СД на январь 2021г численность больных СД в РФ составляет 4799552 человека, из которых СД 1 типа диагностирован у 5,5%, СД 2 типа у 92,5%, другие типы СД — у 2,0% пациентов [3].

Сочетание АГ и СД часто сопровождается развитием дислипидемии (ДЛП), что существенно увеличивает риск развития ССО и смерти от всех причин [4]. По данным исследования ЭССЕ-РФ и национального регистра АГ распространенность СД среди лиц с АГ выше, чем в общей популяции и составляет 13,8 и 8,7%, соответственно [5, 6]. В исследовании Haile K, et al. распространенность ДЛП у лиц с СД 2 типа составила 68,1%, а вероятность развития ДЛП у больных АГ и СД 2 типа была в 2,65 раза выше, чем у лиц без СД [7].

Несмотря на большое количество современных антигипертензивных и гиполипидемических лекарственных препаратов, лишь небольшая часть пациентов с АГ и СД лечится эффективно. Повышение АД тесно связано с наличием инсулинорезистентности (ИР) и многообразными метаболическими нарушениями. В ряде случаев препараты могут не только негативно влиять на метаболизм углеводов, липидов и чувствительность к инсулину, но и вызывать новые случаи СД. Одним из основных требований, предъявляемых к антигипертензивным препаратам для лечения больных АГ и СД, является их метаболическая нейтральность. Учитывая важную роль СД в сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, наличие антигипертензивных препаратов, способных уменьшать ИР и корректировать

¹ https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF-Atlas_10th_Edition_2021.pdf.

ДЛП имеет высокую клиническую и прогностическую ценность.

Цель обзора — проанализировать современные данные об эффективности фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина в лечении пациентов с АГ и СД.

Методологические подходы

Поиск литературных источников проводился на русском и английском языках в системах индексирования PubMed, Google Scholar, Web of Science, Cyberleninca. В качестве поисковых запросов использовались следующие ключевые слова и словосочетания: артериальная гипертензия (arterial hypertension), сахарный диабет (diabetes mellitus), дислипидемия (dyslipidemia), эндотелиальная дисфункция (endothelial dysfunction), фиксированная комбинация (fixed-dose combination), лизиноприл (lizinopril), амлодипин (amlodipine), розувастатин (rozuvastatin). Поиск проводили по заголовкам и ключевым словам. Глубина поиска составила 10 лет за исключением более ранних фундаментальных работ, посвященных изучению механизмов лекарственных препаратов, а также крупных рандомизированных исследований. Настоящий обзор описывает обобщенные и систематизированные данные 43 литературных источников.

Результаты

Механизмы развития ДЛП и эндотелиальной дисфункции у пациентов с АГ и СД

ИР у лиц с СД 2 типа сопряжена с нарушениями липидного обмена, в т.ч. с выраженным повышением уровня липидов в крови после приема пищи (постпрандиальная гиперлипидемия) [8]. СД 2 типа характеризуется возникновением "атерогенной триады" [9], которая включает в себя высокий уровень триглицеридов (ТГ), низкий уровень холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и наличие мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности (ЛНП).

Нарушения постпрандиальной регуляции обмена липидов у больных СД 2 типа приводят к увеличению богатых ТГ атерогенных ремнантных липопротеинов — мелких плотных частиц ЛНП, которые легко проникают через эндотелий в сосудистую стенку. Гипергликемия, в свою очередь, способствует большей их проницаемости в сосуды за счет плохого распознавания этих частиц рецепторами печени и медленного выведения из кровотока. Повышенная окисляемость ЛНП усугубляется в условиях окислительного стресса, характерного для СД 2 типа, что ускоряет процессы атерогенеза [10, 11].

Следует отметить важную роль почек в регуляции метаболизма липидов и липопротеинов [12]. Развитие диабетической нефропатии приводит к нарушению фильтрационной функции почек

и к снижению реабсорбции ЛВП за счет уменьшения экспрессии компонентов эндоцитарного аппарата канальцев [13]. Повышенное выведение ЛВП с мочой у лиц с СД 2 типа способствует снижению их уровня в крови [14].

Гипергликемия является основной причиной развития эндотелиальной дисфункции у лиц СД 2 типа и приводит к возникновению ранних микро- и макрососудистых осложнений. В условиях гипергликемии активируются полиоловый и гексозаминовый пути метаболизма глюкозы. В ходе первого пути расходуется кофермент NADPH (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate), возникающий дефицит которого обуславливает недостаточность системы антиоксидантной защиты, активацию свободнорадикального окисления, снижение продукции оксида азота (NO) [15]. В ходе второго пути меняется активность транскрипционных факторов, что способствует выработке провоспалительных цитокинов [16]. При гипергликемии активируется протеинкиназа C, которая индуцирует множественные внутриклеточные сигнальные механизмы, вызывающие увеличение проницаемости сосудистой стенки, нарушение эндотелий-зависимой релаксации сосудов и активации окислительного стресса. Протеинкиназа C, стимулируя увеличение продукции VEGF (Vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов), эпидермального фактора роста и TGF- β (Transforming growth factor beta, трансформирующий фактор роста- β), способствует повышению ангиогенной активности эндотелиоцитов, приводя к структурному ремоделированию микроциркуляторного русла [17].

На сегодняшний день дисфункция эндотелия рассматривается как универсальное неспецифическое звено в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы [18]. Воздействие повреждающих факторов, таких как гиперхолестеринемия, ожирение, АГ, ИР, гомоцистеинемия, курение приводят к возникновению эндотелиальной дисфункции [19].

Эндотелий сосудов обладает множеством функций: паракринной, эндокринной и аутокринной, необходимыми для поддержания гомеостаза сосудов в физиологических условиях [20]. Эндотелиоциты осуществляют контроль пролиферации клеток и взаимодействий между клетками крови и стенкой сосуда, регулируют проницаемость сосудов, участвуют в иммунных реакциях. Эндотелий играет ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса, воспалительных реакциях, контроле тканевого кровотока, поддержании реологических свойств крови. Регулируя сосудистый гомеостаз, эндотелий поддерживает баланс между вазодилатацией и вазоконстрикцией, ингибированием и стимулированием миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, фибринолизом и тромбообразованием, участвует в регуляции адгезии и агрегации тромбоцитов [20-23].

Сочетание АГ, СД 2 типа и ДЛП приводит к генерализованной дисфункции сосудистого эндотелия, адгезии циркулирующих моноцитов и повышенной склонности к тромбообразованию, что требует особого подхода к медикаментозной терапии, направленной на разные звенья патогенеза возникновения ССЗ.

Современные принципы лечения АГ и ДЛП у пациентов с СД

Согласно современным клиническим рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ), основной целью лечения больных АГ с СД является снижение риска развития ССО и смерти от них [4]. Для реализации поставленной цели, наряду с проводимой антигипертензивной терапией с достижением целевых значений артериального давления (АД), необходима коррекция имеющихся модифицируемых факторов риска ССЗ.

Многочисленные исследования подтверждают важность контроля АД в профилактике возникновения ССО. В метаанализе Ettehad D, включавшем несколько сотен тысяч пациентов, было показано, что снижение систолического АД (САД) на 10 мм рт.ст. приводит к уменьшению риска "больших" кардиоваскулярных событий на 20%, ишемической болезни сердца на 17%, инсульта на 27%, сердечной недостаточности на 28%, и смерти от всех причин на 13% [24].

Контроль уровня АД у пациентов с СД предотвращает развитие макро- и микрососудистых осложнений, при этом достижение целевых цифр АД имеет большую пользу в отношении снижения сердечно-сосудистого риска и терминальной почечной недостаточности, чем у пациентов без СД [25]. Наличие СД 2 типа у лиц с АГ сразу позволяет отнести их к категории высокого и очень высокого риска развития ССЗ и их осложнений, что требует незамедлительного назначения антигипертензивной терапии [4].

Согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества по лечению АГ у взрослых (2020г), целевые цифры АД у больных АГ в сочетании с СД должны составлять 120-129/70-79 мм рт.ст. при условии хорошей переносимости, а для пациентов >65 лет — 130-139/70-79 мм рт.ст. [26]. В качестве препаратов первой линии данной категории лиц рекомендуется комбинированная терапия, включающая блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с блокатором кальциевых каналов или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком [4, 26].

Блокаторы РААС (ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокатор рецепторов ангиотензина (АТ) II (БРА)), наряду с антигипертензивным эффектом, являясь метаболически нейтральными, не оказывают негатив-

ного воздействия на углеводный и липидный обмен, а также снижают ИР периферических тканей, что крайне важно для больных СД 2 типа. ИАПФ и БРА обладают и нефропротективным действием, которое реализуется вне зависимости от антигипертензивного эффекта [27].

Антагонисты кальция также являются препаратами первого ряда, они не влияют на углеводный, липидный и пуриновый обмен, что позволяет их использовать у пациентов с СД 2 типа. Антагонисты кальция, обладая нефропротективным эффектом, снижают выраженность микроальбуминурии, замедляют прогрессирование диабетической нефропатии [27].

Согласно современным рекомендациям, пациентам с АГ и СД предпочтительна комбинированная терапия блокаторами РААС с блокаторами кальциевых каналов, которые являются метаболически нейтральными и наряду с антигипертензивным действием, обладают нефро- и ангиопротективными эффектами. Старт терапии АГ рекомендовано проводить с допустимой комбинации двух лекарственных препаратов, преимущественно в одной таблетке, с учетом функционального состояния почек [27].

Одним из ключевых механизмов снижения сердечно-сосудистого риска у больных СД является лечение ДЛП. Согласно "Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом", целевые цифры ХС ЛНП у пациентов с СД высокого риска развития ССО составляют <1,8 ммоль/л, а у лиц с СД очень высокого риска ССО <1,4 ммоль/л. При наличии перенесенного повторного сосудистого события в течение 2-х лет необходимо стремиться к еще более низким цифрам ХС ЛНП <1,0 ммоль/л [27].

Препаратами первого ряда в лечении ДЛП у больных СД являются ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-Коэнзим А (ГМК-КоА) редуктазы (статины), назначение которых ассоциировано со снижением сердечно-сосудистой смертности и снижением количества сердечно-сосудистых катастроф. Наряду с гиполипидемическим эффектом, статины обладают антигипертензивным эффектом, что было показано в метаанализе Briasoulis A, et al., (2013) [28]. Влияние терапии статинами на уровень АД отмечалось в исследованиях с участием пациентов с АГ и в исследованиях с участием пациентов с СД и гиперхолестеринемией. Так, в группе больных СД и гиперхолестеринемией наблюдался более выраженный антигипертензивный эффект статинов: снижение САД на 6,5 мм рт.ст. (95% доверительный интервал: от -10,93 до -2,08; $p=0,004$) и диастолического АД (ДАД) на 4 мм рт.ст. (95% доверительный интервал: от -6,26 до -1,74; $p=0,0005$) [28]. Крайне важны плейотропные эффекты статинов: улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации, повышение



Рис. 1 Комплексное управление факторами риска ССЗ у взрослых с СД 2 типа (адаптировано Joseph JJ, et al, 2022 [34]).

Примечание: PCSK-9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, SGLT-2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, GLP-1 — глюкагоноподобный пептид 1, АД — артериальное давление, АТ-терапия — антитромбоцитарная терапия, Икозапент этил — этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, * — не зарегистрирован в Российской Федерации.

биодоступности NO и снижении уровня эндотелина-1 [29], подавление экспрессии рецепторов АТ 1 типа, снижение экспрессии субъединицы NAD(P) H-оксидазы p22phox, и высвобождение свободных радикалов в сосудистой стенке [30]. Статины ингибируют некоторые активируемые АТ II внутриклеточные сигнальные системы, замедляют индуцированное гипертензией повреждение сосудов [31], уменьшают жесткость крупных артерий и улучшают системную артериальную растяжимость [32]. Положительный эффект статинов на сосудистую систему проявляется сразу после введения, и не зависит от их гиполипидемического действия [33].

При недостижении целевого уровня ХС ЛНП у лиц с СД очень высокого риска ССО на фоне максимально переносимых доз статинов рекомендована комбинированная терапия статинами с эзетимбом [27].

Американская ассоциация сердца (2022 г.) разработала согласительный документ "Комплексное управление кардиоваскулярным риском у взрослых лиц с СД 2 типа", где наряду с общеизвестными модифицированными факторами риска ССЗ, медикаментозной терапией говорилось о важности социальных детерминант здоровья и равных возможностей для поддержания здоровья в континууме лечения СД и ССЗ (рисунок 1). К социальным детерминантам относятся уровень и качество об-

разования, место и среда обитания, качество и доступность медицинской помощи и лекарственного обеспечения, социальный и общественный контент и экономическая стабильность. Социальные детерминанты и физические показатели здоровья влияют на уровень здоровья не только индивидуума, но и популяции в целом, что является актуальной задачей здравоохранения [34].

Наличие у больного нескольких заболеваний приводит к полипрагмазии, т.е. необходимости приема большого количества лекарственных препаратов. Известно, что по мере роста количества препаратов, приверженность к терапии падает. Согласно данным исследования Ghembaza MA, et al., наличие сопутствующей патологии у больных АГ и количество назначенных препаратов являются двумя факторами, связанными с плохой приверженностью к лечению, только 35,5% имели высокую приверженность к терапии [35].

По результатам метаанализа Abegaz TM, et al. (n=12628), в котором изучалась приверженность к антигипертензивной терапии у лиц с АГ с помощью шкалы MMAS-8 (Morisky Medication Adherence Scale-8), 45,2% больных имели низкую приверженность. При сравнении групп с контролируемой и неконтролируемой АГ более низкая приверженность наблюдалась в группе лиц с неконтролируемой АГ — 59,7 vs 83,7%, соответственно [36].



Рис. 2 Механизм ангиопротективного эффекта фиксированной комбинации амлодипин, лизиноприл и розувастатин.
Примечание: АД — артериальное давление.

Существует много факторов, влияющих на приверженность больного к проводимой терапии [37], прием фиксированных комбинаций позволяет уменьшить количество принимаемых лекарственных средств, повысить эффективность проводимой терапии и уменьшить финансовые затраты на лечение.

Преимущества фиксированных комбинаций в лечении АГ и увеличение приверженности было продемонстрировано в рандомизированном клиническом исследовании ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events in Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) у больных АГ ($n=11506$) с высоким риском развития ССО, который определялся наличием ССЗ или болезнями почек. Сравнивалась эффективность 2-х разных фиксированных комбинаций: иАПФ (бенazeприла) с антагонистом кальция (амлодипином) и иАПФ (бенazeприла) с гидрохлортиазидом. На момент включения в исследование 97,2% больных получали антигипертензивную терапию, 74,7% из которых — комбинированную терапию двумя и более препаратами. Контроль АД $<140/90$ мм рт.ст. наблюдался только у 37,3%. Прием фиксированных комбинаций позволил улучшить контроль АД, который достиг 75,4% в группе бенazeприла с амлодипином и 72,4% в группе бенazeприла и гидрохлортиазидом. Отмечалась эффективность комбинации иАПФ и антагониста кальция в снижении риска развития событий первичной конечной точки на 20% и скорости прогрессирования хронической болезни почек. В группе бенazeприла

и амлодипина частота возникновения хронической болезни почек составила 2,0%, а в группе бенazeприла и гидрохлортиазидом — 3,7% [38, 39].

Больным АГ, СД 2 типа и ДЛП наряду с приемом эффективной комбинации иАПФ с антагонистом кальция, необходимо назначение гиполипидемической терапии, направленной на снижение частоты ССЗ и их ССО. Единственной фиксированной комбинацией иАПФ, антагониста кальция и статина в России является комбинация лизиноприла, амлодипина и розувастатина (препарат Эквaмер, "Гедeон Рихтер", Венгрия), которая продемонстрировала свою эффективность в различных исследованиях [40, 41]. Существуют несколько фиксированных комбинаций препарата Эквaмер: лизиноприл 10 и 20 мг, амлодипин 5 и 10 мг, розувастатин 10 и 20 мг.

Каждая молекула, входящая в состав препарата — лизиноприл, амлодипин, розувастатин, обладая антигипертензивным, ангиопротективным и нефропротективным эффектами, потенцирует влияние друг друга, уменьшает проявления эндотелиальной дисфункции² (рисунок 2), приводит к уменьшению риска развития ССО. Разные пути метаболизма компонентов комбинации, обуславливают низкую вероятность лекарственных взаимо-

² https://www.gedeonrichter.com/ru/-/media/sites/ru/russian-products/files/productinstruction_b5972fde-1429-4635-858a-6a8b1d2b9a06.pdf?rev=291b9d738514429e809d9c0f0f3615ae&hash=D4A593815868F86FAC9254BEBA2C8E6B.

действий, что служит дополнительным фактором безопасного использования препарата.

Метаболическая нейтральность фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина была продемонстрирована в исследовании ТРИУМВИРАТ (Снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией с помощью трехкомпонентной комбинации антигипертензивных и липид-снижающих препаратов). Результаты исследования показали высокую антигипертензивную эффективность фиксированной комбинации — 80% больных достигли целевых значений АД. Прием розувастатина в течение 3 мес. значительно улучшил показатели липидного профиля: терапия в дозе 5 мг привела к снижению уровня ХС ЛНП на 32%, в дозе 10 мг — на 38%, 20 мг — на 50%, 40 мг — на 52%. Фиксированная комбинация продемонстрировала хороший профиль безопасности и отсутствие риска возникновения СД, а также значительное снижение риска ССО за короткий период времени [42].

В исследовании Недогоды С. В. и др. (2018) изучались возможности фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина в достижении дополнительной ангиопротекции у пациентов с АГ в возрасте 18–65 лет, получавших ранее двойную антигипертензивную терапию. Перевод на фиксированную комбинацию позволил снизить среднедневные показатели САД на 16,1% и ДАД на 21,8%, средненочные показатели САД на 14,5% и ДАД на 19,1% ($p < 0,05$), и сопровождался достоверным снижением вариабельности АД. Целевой уровень АД $< 140/90$ мм рт.ст. на фоне приема фиксированной комбинации удалось достичь 73,2% лиц с АГ, 23,2% из которых смогли достичь снижения АД $< 130/80$ мм рт.ст. При оценке показателей состояния сосудистой стенки у лиц с АГ после перехода на фиксированную комбинацию лизино-

прила, амлодипина и розувастатина отмечалось достоверное снижение скорости пульсовой волны на 14,7%, индекса аугментации на 14,4% и центрального давления в аорте на 8,1%, что позволило сократить сосудистый возраст на 10,2% ($p < 0,05$).

Терапия препаратом Эквамер сопровождалась улучшением состояния липидного обмена — 71,4% достигли целевых значений ХС ЛНП $< 2,5$ ммоль/л, улучшением состояния углеводного обмена (снижение уровня инсулина на 11,1% и индекса ИР НОМА-IR на 22,9%), а также позитивно влияла на уровень ключевых адипокинов (снижение среднего уровня лептина на 10,7%, повышение уровня адипонектина на 9,9%) и низкоинтенсивное неинфекционное воспаление (снижение уровня высокочувствительного С-реактивного белка на 11,8% ($p < 0,05$) [43].

Заключение

За последние годы стратегия лечения высокого АД претерпела принципиальные изменения. Современные антигипертензивные препараты должны, в первую очередь, снижать риск ССО и смерти от них, эффективно контролировать АД и улучшать состояние органов-мишеней. Применение 3-компонентной фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина у больных АГ и СД в сочетании с ДЛП позволяет эффективно контролировать уровень АД и липидов плазмы крови. Метаболическая нейтральность препарата Эквамер и наличие плейотропной активности обеспечивают органопротекцию на различных этапах сердечно-сосудистого континуума, что позволяет существенно улучшить прогноз пациентов.

Отношения и деятельность. Публикация данной статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Литература/References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957-80. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
2. Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ-2. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
3. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-21. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Видулова О. К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204-21. doi:10.14341/DM12759.
4. Guidelines on treatment of patients with arterial hypertension comorbid with metabolic disorders and diabetes mellitus type 2. *Systemic Hypertension*. 2020;17(1):7-45. (In Russ.) РМОАГ. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа. *Системные гипертензии*. 2020;17(1):7-45. doi:10.26442/2075082X.2020.1.200051.
5. Zhernakova YuV, Chazova IE, Oshchepkova EV, et al. The prevalence of diabetes mellitus in population of hypertensive patients according to ESSE RF study results. *Systemic Hypertension*. 2018;15(1):56-62. (In Russ.) Жернакова Ю. В.,

- Чазова И. Е., Ощепкова Е. В. и др. Распространенность сахарного диабета в популяции больных артериальной гипертензией. По данным исследования ЭССЕ-РФ. Системные гипертензии. 2018;15(1):56-62. doi:10.26442/2075-082X.15.1.56-62.
6. Oshchepkova EV, Lazareva NV, Chazova IE. Quality assessment of examination of patients with arterial hypertension in primary health care (according to the Russian arterial hypertension register data). Systemic Hypertension. 2017;14(2):29-34. (In Russ.) Ощепкова Е. В., Лазарева Н. В., Чазова И. Е. Оценка качества обследования больных артериальной гипертензией в первичном звене здравоохранения (по данным российского Регистра артериальной гипертензии). Системные гипертензии. 2017;14(2):29-34. EDN ZRESKF.
7. Haile K, Timerga A. Dyslipidemia and Its Associated Risk Factors Among Adult Type-2 Diabetic Patients at Jimma University Medical Center, Jimma, Southwest Ethiopia. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020;13:4589-97. doi:10.2147/DMSO.S283171.
8. Pastromas S, Terzi AB, Tousoulis D, Koulouris S. Postprandial lipemia: an under-recognized atherogenic factor in patients with diabetes mellitus. Int J Cardiol. 2008;126(1):3-12. doi:10.1016/j.ijcard.2007.04.172.
9. Sergienko IV, Ansheles AA, Halimov JuSh, et al. Cardiological aspects of type 2 diabetes. Moskva: Izdatel'stvo "Pero", 2018, p. 68. (In Russ.) Сергиенко И. В., Аншелес А. А., Халимов Ю. Ш. и др. Кардиологические аспекты сахарного диабета 2 типа. Москва: Издательство "Перо", 2018. 68 с. ISBN: 978-5-00122-645-1.
10. Krentz AJ. Lipoprotein abnormalities and their consequences for patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2003;5 Suppl 1:S19-27. doi:10.1046/j.1462-8902.2003.0310.x.
11. Musunuru K. Atherogenic dyslipidemia: cardiovascular risk and dietary intervention. Lipids. 2010;45(10):907-14. doi:10.1007/s11745-010-3408-1.
12. Yang H, Fogo AB, Kon V. Kidneys: key modulators of high-density lipoprotein levels and function. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2016;25(3):174-9. doi:10.1097/MNH.0000000000000217.
13. Figueira MF, Castiglione RC, de Lemos Barbosa CM, et al. Diabetic rats present higher urinary loss of proteins and lower renal expression of megalin, cubilin, CIC-5, and CFTR. Physiol Rep. 2017;5(13):e13335. doi:10.14814/phy2.13335.
14. Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K. Hypertriglyceridemia с hyperapob: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med. 2001;135(6):447-59. doi:10.7326/0003-4819-135-6-200109180-00014.
15. Dhananjayan R, Koundinya KS, Malati T, et al. Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. Indian J Clin Biochem. 2016;31(4):372-9. doi:10.1007/s12291-015-0516-y.
16. Goldberg HJ, Whiteside CI, Fantus IG. The hexosamine pathway regulates the plasminogen activator inhibitor-1 gene promoter and sp1 transcriptional activation through protein kinase C-beta I and -delta. J Biol Chem. 2002;277:33833-41. doi:10.1074/jbc.M112331200.
17. Popyhova EB, Stepanova TV, Lagutina DD, et al. The role of diabetes in the onset and development of endothelial dysfunction. Problems of Endocrinology. 2020;66(1):47-55. (In Russ.) Попыхова Э. Б., Степанова Т. В., Лагутина Д. Д. и др. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции. Проблемы Эндокринологии. 2020;66(1):47-55. doi:10.14341/probl12212.
18. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, et al. The vascular endothelium and human diseases. Int J Biol Sci. 2013;9(10):1057-69. doi:10.7150/ijbs.7502.
19. Podzolov VI. Atrial Hypertension. M.: OOO "Izdatel'stvo "Medicinskoe informacionnoe agentstvo", 2016, p. 424. (In Russ.) В. И. Подзолков. Артериальная гипертензия. М.: ООО "Издательство "Медицинское информационное агентство", 2016. 424 с. ISBN: 978-5-9986-0264-1.
20. Vlasina LV, Petrishchev NN, Vlasov TD. Markers of endothelial dysfunction. Regional blood circulation and microcirculation. 2017;16(1):4-15. (In Russ.) Васина Л. В., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017;16(1):4-15. doi:10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15.
21. Mel'nikova JuS, Makarova TP. Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis. Kazan Medical Journal. 2015;96(4):659-65. (In Russ.) Мельникова Ю. С., Макарова Т. П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. Казанский медицинский журнал. 2015;96(4):659-65. doi:10.17750/KMJ2015-659.
22. Vlasov TD, Nesterovich II, Shimanski DA. Endothelial dysfunction: from the particular to the general. Return to the "Old Paradigm"? Regional hemodynamics and microcirculation. 2019;18(2):19-27. (In Russ.) Власов Т. Д., Нестерович И. И., Шиманский Д. А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к "старой парадигме"? Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(2):19-27. doi:10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27.
23. Stepanova TV, Ivanov AN, Tereshkina NE, et al. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance. Klinicheskaja laboratornaia diagnostika. 2019;64(1):34-41. (In Russ.) Степанова Т. В., Иванов А. Н., Терешкина Н. Е., и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2019;64(1):34-41. doi:10.18821/0869-2084-2018-63-34-41.
24. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016;387(10022):957-67. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
25. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens. 2017;35(5):922-44. doi:10.1097/HJH.0000000000001276.
26. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
27. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayorov A. Yu. 10th edition. Diabetes mellitus. 2021;24(1S):1-148. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 10-й выпуск. Сахарный диабет. 2021;24(1S):1-148. doi:10.14341/DM12802.
28. Briasoulis A, Agarwal V, Valachis A, et al. Antihypertensive effects of statins: a meta-analysis of prospective controlled studies. J Clin Hypertens (Greenwich). 2013;15(5):310-20. doi:10.1111/jch.12081.
29. Haug C, Schmid-Kotsas A, Zorn U, et al. Endothelin-1 synthesis and endothelin B receptor expression in human coronary artery smooth muscle cells and monocyte-derived macrophages is

- up-regulated by low density lipoproteins. *J Mol Cell Cardiol.* 2001;33(9):1701-12. doi:10.1006/jmcc.2001.1421.
30. Wassmann S, Laufs U, Bäumer AT, et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension.* 2001;37(6):1450-7. doi:10.1161/01.hyp.37.6.1450.
31. Rupérez M, Rodríguez-Díez R, Blanco-Colio LM, et al. HMG-CoA reductase inhibitors decrease angiotensin II-induced vascular fibrosis: role of RhoA/ROCK and MAPK pathways. *Hypertension.* 2007;50(2):377-83. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.091264.
32. Ferrier KE, Muhlmann MH, Baguet JP, et al. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1020-5. doi:10.1016/s0735-1097(02)01717-5.
33. Antoniadou C, Bakogiannis C, Leeson P, et al. Rapid, direct effects of statin treatment on arterial redox state and nitric oxide bioavailability in human atherosclerosis via tetrahydrobiopterin-mediated endothelial nitric oxide synthase coupling. *Circulation.* 2011;124(3):335-45. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.985150.
34. Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, et al.; American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Clinical Cardiology; and Council on Hypertension. Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults With Type 2 Diabetes: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2022;145(9):e722-59. doi:10.1161/CIR.0000000000001040.
35. Ghembaza MA, Senoussaoui Y, Tani MK, et al. Impact of patient knowledge of hypertension complications on adherence to antihypertensive therapy. *Curr Hypertens Rev* 2014;10:41-8. doi:10.2174/157340211001141111160653.
36. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, et al. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(4):e5641. doi:10.1097/MD.00000000000005641.
37. Podzolkov VI, Bragina AE, Medvedev ID, et al. Compliance to treatment and its role in solving the problem of uncontrolled hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(4):3547. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Медведев И.Д., и др. Приверженность к лечению и ее роль в решении проблемы неконтролируемой артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(4):3547. doi:10.15829/1728-8800-2023-3547.
38. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2417-28. doi:10.1056/NEJMoa0806182.
39. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. ACCOMPLISH Trial investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375(9721):1173-81. doi:10.1016/S0140-6736(09)62100-0.
40. Podzolkov VI, Bragina AE, Osadchii KK. A fixed-dose lisinopril+amlodipine+rosuvastatin combination: prospects for its use in patients with hypertension and concomitant dyslipidemia. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2017;89(12):133-40. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Осадчий К.К. Фиксированная комбинация лизиноприл + амлодипин + розувастатин: перспективы применения у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей дислипидемией. *Терапевтический архив.* 2017;89(12):133-40. doi:10.17116/terarkh20178912133-140.
41. Podzolkov VI, Tarzimanova AI. Fixed combinations in arterial hypertension treatment: novel opportunities. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(5):68-73. (In Russ.) Подзолков В.И., Тарзимова А.И. Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии: новые возможности. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(5):68-73. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-68-73.
42. Karpov Yu A. Study TRIUMVIRATE: Reducing the Risk of Cardiovascular Events in Hypertensive Patients Using Triple Combination Antihypertensive and Lipid-Lowering Drugs. *Kardiologiya.* 2015;55(9):10-5. (In Russ.) Карпов Ю.А. Исследование ТРИУМВИРАТ: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией с помощью трехкомпонентной комбинации антигипертензивных и липидснижающих препаратов. *Кардиология.* 2015;55(9):10-5. doi:10.18565/cardio.2015.9.10-15.
43. Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyeva AA, et al. Optimal organoprotection, control of blood pressure and metabolic disorder with the flexed combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin in systemic hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(4):49-55. (In Russ.) Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А. и др. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(4):49-55. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-49-55.