



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.16.4.012>



Мохорт Т.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Мультифакториальный подход в лечении сахарного диабета 2-го типа: современные возможности

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 22.07.2024

Принята: 29.08.2024

Контакты: tatsianamokhort@gmail.com

Резюме

Сахарный диабет 2-го типа и сердечно-сосудистые заболевания являются связанными взаимоотяжеляющими патологическими состояниями. Это требует проведения системного лечения, направленного на коррекцию гипергликемии, артериальной гипертензии и дислипидемии. Рассмотрены особенности гипотензивной и липидснижающей терапии при СД. В лечении рекомендовано использование фиксированных комбинаций глюкозоснижающих препаратов, а также гипотензивных лекарственных средств и статинов. Сделаны акценты на фиксированные комбинации метформина с ингибиторами дипептидилпептидазы-4 и ингибиторами натрийглюкозного ко-транспортера 2-го типа. Отдельное внимание уделено фиксированной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (лизиноприл), антагониста кальциевых каналов (амлодипин) и статина (розувастатин). Назначение фиксированных комбинаций оптимизирует приверженность пациентов лечению, обеспечивая тем самым снижение кардиоваскулярного риска.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, кардиоваскулярные риски, артериальная гипертензия, дислипидемия

Mokhort T.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Multifactorial Approach in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: Modern Possibilities

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 22.07.2024

Accepted: 29.08.2024

Contacts: tatsianamokhort@gmail.com

Abstract

Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases are related mutually aggravating pathological conditions. This requires systemic treatment aimed at correcting hyperglycemia, hypertension and dyslipidemia. The features of hypotensive and

lipid-lowering therapy in DM are considered. The application of fixed combinations of glucose-lowering drugs, as well as antihypertensive medications and statins is recommended in treatment. Emphasis is placed on fixed combinations of metformin with dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and Sodium-glucose Cotransporter-2 Inhibitors. Special attention is paid to a fixed combination of an angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril), a calcium channel antagonist (amlodipine) and a statin (rosuvastatin). Prescribing fixed combinations optimizes patient adherence to treatment, thereby reducing cardiovascular risk.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, cardiovascular risks, arterial hypertension, dyslipidemia

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) признан глобальной неинфекционной эпидемией XXI века, что обусловлено его высокой и нарастающей распространенностью в мире и в Республике Беларусь. Эксперты Международной диабетической федерации поддерживают эту точку зрения, указывая, что темпы роста заболеваемости СД регулярно опережают все, даже самые смелые прогнозы [1]. За последние 10 лет уровень заболеваемости увеличился в 2 раза, при этом наибольший рост отмечается в группах населения старше 45 лет. Динамика количества пациентов с СД в Республике Беларусь, приведенная на рис. 1, свидетельствует об аналогичности увеличения количества пациентов. Социальная значимость этого заболевания обусловлена не столько его распространенностью, сколько негативным влиянием на развитие инвалидизирующих хронических осложнений и ассоциированной патологии, включая кардиоваскулярные заболевания, метаболически ассоциированную жировую

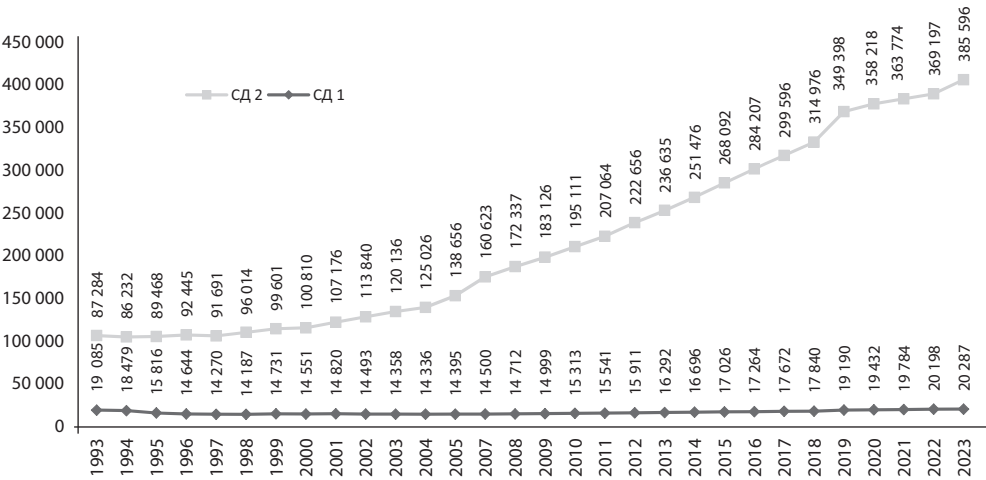


Рис. 1. Количество пациентов с СД 1-го и 2-го типа (1993–2023 гг.)
Fig. 1. Number of patients with type 1 and type 2 diabetes (1993–2023)



болезнь печени, гиперурикемию, онкологические заболевания и др. Недавнее исследование, в котором приняли участие более 1,3 миллиона человек, показало, что почти 98% взрослых с СД 2 имеют по крайней мере одно сопутствующее хроническое заболевание и почти 90% – по крайней мере два [2].

При этом СД 2 является установленным фактором риска (ФР) развития кардиоваскулярных заболеваний (КВЗ), способствуя акселерации атеросклероза, повышению частоты и тяжести ишемической болезни сердца (ИБС). Доказано, что СД 2 повышает риск КВ-смертности в 2 раза у мужчин и в 4 раза у женщин. Метаанализ 37 проспективных когортных исследований, охвативших 447 064 человек в возрасте 45–98 лет (45% – женщины), показал, что распространенность фатальной ИБС была существенно выше у пациентов с СД 2, чем у лиц без СД, – 5,4% и 1,6% соответственно [3]. Недавнее популяционное исследование 1,9 млн пациентов с СД 2 и без него, не имевших КВЗ на начальном этапе, показало, что СН возникает у пациентов с СД 2 чаще, чем ИМ или инсульт, в течение 5,5 года наблюдения. Скорректированный относительный риск возникновения СН был значительно выше (отношение рисков [ОР] 1,56, 95% у лиц с СД 2 по сравнению с лицами без СД 2) [4]. СН является распространенной патологией, которая оказывает влияние на исходы СД [5]. При этом доказана связь между неудовлетворительным контролем гликемии и увеличением риска СН: повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 1% приводит к возрастанию риска СН на 15% [6].

В настоящее время получено множество убедительных доказательств взаимосвязи между прогрессированием КВЗ и снижением функции почек. Увеличение общей и сердечно-сосудистой смертности (ССС) наблюдается при умеренном снижении функции почек и прогрессивно нарастает со снижением рСКФ. При этом максимальные уровни смертности регистрируются у пациентов с уже имеющимися КВЗ.

Доказанная связь СД 2 и КВЗ привела к признанию СД независимым фактором кардиоваскулярного риска (КВР), что требует совместных усилий эндокринологов, кардиологов и врачей общей практики и одновременного использования оптимальной глюкозоснижающей терапии и других мер по предупреждению и развитию КВЗ в зависимости от наличия факторов КВР. Эти факты определяют очевидную целесообразность мультифакториального вмешательства, облигатными компонентами которого являются модификация образа жизни, терапия, направленная на снижение артериального давления (АД), уровня гликемии, коррекцию дислипидемии.

В настоящее время для оценки КВР рекомендовано внедрение подхода, основанного на использовании новой, специально разработанной шкалы (SCORE2-Diabetes) для оценки 10-летнего риска фатального и нефатального инфаркта миокарда и инсульта у пациентов с СД 2 (калькулятор доступен на официальном сайте ESC <https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts> [7]. При оценке учитываются данные об обычных факторах риска ССЗ (возраст, курение, артериальное давление (АД), уровень холестерина) и информация, специфичная для СД (возраст на момент постановки диагноза, HbA1, рСКФ). Категории КВР при СД приведены в табл. 1.

Оценка КВР является основой для выбора глюкозоснижающей терапии и целевых уровней липидов. Независимо от оценки КВР облигатной рекомендацией является модификация образа жизни, которая рассматривается как фактор влияния на гликемический контроль и мощный фактор кардиопротекции. Модификация образа

Таблица 1
Категории КВР при СД
Table 1
CVR categories for DM

Очень высокий риск	Пациенты с СД и установленным КВЗ или поражением органов-мишеней при наличии 3 или > факторов риска 10-летний риск <20% SCORE2-DIABETES
Высокий риск	Пациенты, не соответствующие очень высокому риску 10-летний риск 10–20% SCORE2-DIABETES
Умеренный риск	Пациенты, не соответствующие очень высокому риску 10-летний риск 5–10% SCORE2-DIABETES
Низкий риск	Пациенты, не соответствующие очень высокому риску 10-летний риск <5% SCORE2-DIABETES

жизни включает коррекцию питания, адекватные физические нагрузки, нормализацию сна и депривацию курения.

Целевые показатели гликемического контроля определяются индивидуально и зависят от возраста пациента, наличия коморбидной патологии, когнитивных функций. В табл. 2 и 3 указаны индивидуальные целевые уровни HbA1c и гликемии, приведенные в действующих национальных протоколах Республики Беларусь [8].

Приведенные критерии соответствуют рекомендациям международных экспертов Европейского общества кардиологов, Ассоциации по изучению сахарного диабета, Американской диабетологической ассоциации и др. [9, 10]. В то же время

Таблица 2
Индивидуальные целевые уровни HbA1c
Table 2
Individual HbA1c target levels

Категория пациентов	Возраст, годы			Старческая астенция и (или) деменция	Ожидаемая продолжительность жизни <5 лет
	Молодой (<45)	Средний (45–59)	Пожилой и старческий (60–90)		
Нет тяжелых осложнений СД и (или) риска тяжелой гипогликемии	<6,5%	<7,0%	<7,5%	<8,5%	Избегать гипогликемии и симптомов гипергликемии
Есть тяжелые осложнения СД и (или) риск тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%		

Таблица 3
Целевые значения уровней глюкозы плазмы/сыворотки, соответствующие индивидуальным целевым уровням HbA1c
Table 3
Target values of plasma/serum glucose levels corresponding to individual HbA1c target levels

HbA1c, %	Глюкоза плазмы/сыворотки натощак / перед едой, ммоль/л	Глюкоза плазмы/сыворотки через 2 ч. после еды, ммоль/л
<6,5	<6,5	<8,0
<7,0	<7,0	<9,0
<7,5	<7,5	<10,0
<8,0	<8,0	<11,0
<8,5	<8,5	<12,0

Таблица 4
Старт глюкозоснижающей терапии в зависимости от категории КВР, определенного по шкале SCORE2-DIABETES
Table 4
The start of glucose-lowering therapy depending on the CVR category determined by the SCORE2-DIABETES scale

Категория риска	Препараты для старта терапии
Низкий или умеренный риск <10%, нет АСКВ3 или поражения органов-мишеней	Метформин
Высокий риск ≥10%, нет АСКВ3 или поражения органов-мишеней	Метформин, и/или ИНКТГ2*, и/или АР ГПП1**
Очень высокий риск, наличие АСКВ3	ИНКТГ2 и/или АР ГПП1

Примечания: * ингибиторы натриевого котранспортера глюкозы 2; ** агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1.

акцентируется внимание на необходимости недопущения гипогликемий, которые ассоциированы с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений. Этот факт определяет современные подходы к глюкозоснижающей терапии, основанные на использовании препаратов без риска гипогликемий и обеспечивающих снижение риска кардиоваскулярных событий.

Стартовый препарат для лечения СД 2 определяется в зависимости от категории КВР, определенной по шкале SCORE2-DIABETES (табл. 4) [9].

В табл. 4 приведена градация глюкозоснижающих препаратов в зависимости от их влияния на КВР [9]. Наличие у пациента СН и/или ХБП определяет предпочтительность использования ИНКТГ2, а для первоочередного использования АР ГПП1 и/или ХБП показанием является наличие ожирения.

Аналогичный подход рекомендован Американской диабетологической ассоциацией. Основные различия заключаются в выделении:

- группы риска АСКВ3, включающей пациентов в возрасте старше 55 лет с 2 или более факторами риска, включая ожирение, АГ, курение, дислипидемию и альбуминурию;

Таблица 4
Распределение глюкозоснижающих препаратов в зависимости от влияния на КВР
Table 4
Distribution of glucose-lowering drugs depending on the effect on CVR

Влияние на КВР	Глюкозоснижающие агенты
Обеспечивают доказанное снижение КВР	АР ГПП1*, ИНКТГ2* независимо от HbA1c и использования других агентов
Имеют КВ-преимущества	Метформин, пиоглитазон
Доказана КВ-безопасность	Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ИДПП4). ИНКТГ2 – эртуглифлозин. Производные сульфонилмочевины – гликлазид, глимепирид. Аналоги инсулина длительного действия – гларгин и деглуктек. АР ГПП1 – ликсенадид, оральный семаглутид, экзенатид
Не доказана КВ-безопасность	Инсулины короткого действия. Другие производные сульфонилмочевины – глибенкламид, гликвидон

Примечание: * исключения указаны в группе агентов с доказанной КВ-безопасностью.

- потенциала использования терзипатида – двойного агониста рецепторов ГПП 1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида для достижения гликемических целей и снижения массы тела [11].

Бариатрическая (метаболическая) хирургия при сочетании СД с ожирением является опцией в лечении СД, обеспечивающей не только снижение массы тела, но также уменьшение потребности в глюкозоснижающей терапии вплоть до отмены и развития ремиссии СД. Несмотря на травматичность хирургических вмешательств и интра- и послеоперационные риски, метаболическая хирургия обеспечивает снижение смертности от КВЗ и риска развития микрососудистых осложнений СД [12].

Артериальная гипертензия (АГ) – частое ассоциированное с СД 2 заболевание. По данным исследования Naseri M.W., АГ была выявлена у 70,5% пациентов с СД 2, что диктует необходимость использования стратегий, включающих модификацию факторов риска и выбор адекватной лечебной тактики [13].

Рандомизированные клинические испытания однозначно показали, что лечение АГ снижает сердечно-сосудистые события и микрососудистые осложнения [13, 14].

Разногласия относительно рекомендации конкретной цели по артериальному давлению при СД урегулированы, так как не было проведено ни одного рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), специально демонстрирующего снижение частоты сердечно-сосудистых событий у людей с СД 2 при достижении АД <130/80 мм рт. ст. Согласно мнению экспертов Европейского общества кардиологов и экспертов многих других международных организаций, для пациентов с СД целевым уровнем АД является 130–139/85–89 мм рт. ст. [9, 15, 16]. Традиционно, с учетом полифакторности патогенетических факторов, вызывающих АГ при СД 2 (факторы внешней среды, ожирение и инсулинорезистентность (ИР), генетические факторы, развитие хронической болезни почек и др.), в большинстве случаев обоснован старт с 2-компонентной комбинированной терапии у большинства пациентов. Старт с монотерапии может быть использован у пациентов с АД менее 150/90 мм рт. ст. Препаратами 1-го выбора являются блокаторы РААС (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), к которым могут быть добавлены блокаторы кальциевых каналов (БКК), тиазидные или тиазидоподобные диуретики. При увеличении доз до максимальных при хорошей переносимости 60% пациентов достигают контроля АГ. При выборе лекарственных средств следует учитывать:

- обоснованность 1-кратного приема в течение дня, так как многократный прием сопровождается снижением приверженности лечению;
- целесообразность использования комбинированных препаратов, в состав которых входит блокатор РААС, БКК или диуретик.

Подобный подход используется у пациентов без СД и хорошо известен клиницистам. При СД 2 блокаторы РААС имеют предпочтения перед другими гипотензивными препаратами, так как наряду со снижением ССС они снижают риск поражения органов-мишеней (почек – снижение альбуминурии и комбинированного показателя поражения почек, сетчатки – замедление скорости прогрессии ретинопатии, и сердца – уменьшение гипертрофии левого желудочка, замедление скорости развития атеросклероза, уменьшение количества больших КВ-событий) [17–19].

Кроме того, блокаторы РААС оказывают незначительное, но позитивное влияние на показатель гликемии, что прослеживается у пациентов с СД 2 и предиабетом [20].



В этом же метаанализе наблюдения за 145 939 участниками из 19 РКИ с медианой наблюдения в 4,5 года зарегистрировано ухудшение гликемического контроля при использовании β -адреноблокаторов и тиазидных диуретиков и отсутствие различий при назначении БКК.

При недостижении целевого уровня АД при использовании 2-компонентной терапии переходят к 3-компонентной. В качестве дополнительных препаратов показано назначение бета-адреноблокаторов (особенно при сердечной недостаточности, стенокардии, после перенесенного инфаркта миокарда, мерцательной аритмии и др.), антагонистов стероидных минералокортикоидных рецепторов (АМР), альфа-адреноблокаторов, препаратов центрального действия – вазодилаторов [21]. Многокомпонентная лекарственная терапия для достижения целевых показателей АД часто требуется, особенно в условиях диабетической болезни почек. Однако использование ИАПФ и БРА в комбинации или комбинации ИАПФ или БРА и прямого ингибитора ренина противопоказано, учитывая отсутствие дополнительной пользы и повышенную частоту побочных эффектов (гиперкалиемии, обмороков и острого повреждения почек). Гиперкалиемия увеличивает КВР, поэтому следует контролировать сувороточный креатинин и калий после начала лечения ИАПФ/БРА, МРА и контролировать во время лечения и после титрования этих препаратов, особенно среди лиц с СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м², подверженных повышенному риску гиперкалиемии. Титрование и/или добавление дополнительных препаратов для лечения АГ следует проводить своевременно, чтобы преодолеть терапевтическую инертность в достижении целевых показателей АД.

Существовала точка зрения о преимуществе вечернего приема антигипертензивных препаратов по сравнению с утренним [22], однако эти результаты не были воспроизведены в последующих исследованиях, поэтому предпочтительное использование антигипертензивных препаратов перед сном не рекомендуется [23].

Использование антагонистов рецепторов альдостерона обосновано при резистентной АГ (не достигают целевых показателей АД при приеме 3-компонентной терапии (включая диуретики) и развитии вторичного гиперальдостеронизма). Блокада альдостерона АМР обеспечивает дополнительные эффекты, кроме снижения АД, включающие влияние на процессы формирования фиброза в почках и миокарде, что результируется в нефро- и кардиопротективный эффект [24]. Рекомендовано обследовать пациентов с СД и подтвержденной резистентной АГ на предмет вторичных причин АГ, включая первичный гиперальдостеронизм, стеноз почечной артерии, диабетическую болезнь почек и обструктивное апноэ во сне. Синтетические стероидные неселективные АМР (спиронолактон, эплеренон) подтвердили свою значимость в комбинированной терапии сердечной недостаточности и ХБП при СД [25]. Использование АМР, особенно при добавлении их к блокаторам РААС, может сопровождаться развитием гиперкалиемии, что имеет принципиальное значение при ХБП и подчеркивает важность регулярного мониторинга уровня креатинина и калия в сыворотке. Редко прием АМР может приводить к развитию гинекомастии и нарушениям потенции у мужчин, особенно пожилого возраста.

Дислипидемия является одним из важных факторов повышенного риска атеросклероза и ишемической болезни сердца у лиц с СД 2. Спектр качественных и количественных изменений липидов и липопротеинов соотносится с наличием ожирения, гиперинсулинемии и ИР и характеризуется целым рядом липидных и

аполипропротеиновых нарушений. Механизмы развития атеросклероза, в том числе и у пациентов с СД, сложны и многообразны. Эпидемиологические исследования показали, что именно высокие уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХЛПНП) и низкие уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (ХЛПВП) связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и ССС у пациентов. Считается, что образование атеросклеротических поражений вызвано локальным воспалением в сосудистой стенке, которое индуцируется дислипидемией, в частности высокими уровнями ХЛПНП. При этом ИР, являющаяся маркером висцерального ожирения и основным патогенетическим звеном в развитии СД 2, определяет акселерацию атеросклероза. Активация инсулиннезависимых путей метаболизма глюкозы сопровождается формированием конечных продуктов гликирования (КПГ) и активацией их рецепторов, образованием избытка сорбита, активацией протеинкиназы C, гиперпродукцией активных форм кислорода, что результируется в оксидативный стресс. Неферментативное гликирование белков с образованием КПГ сопровождается активацией их специфических рецепторов, находящихся на поверхности эндотелиальных клеток, моноцитов, макрофагов, перитцитов, мезангиальных и других клеток, которые играют ключевую роль в развитии ангиопатий и атеросклероза. Это подтверждается гиперэкспрессией рецепторов КПГ при атеросклерозе и их непосредственным влиянием на вазоконстрикцию с уменьшением способности сосудов к вазодилатации за счет снижения продукции оксида азота [25, 26].

Перечисленные процессы определяют более раннее и быстрое развитие атеросклероза, что влечет за собой повышение КВР, подтвержденного множеством исследований, и определяет включение большинства пациентов с СД в группу высокого и крайне высокого риска по развитию КВЗ [27]. Эксперты Американских ассоциаций сердца и диабета на основании анализа РКИ с применением гиполипидемических препаратов продемонстрировали снижение сердечно-сосудистых осложнений и смертности на каждый 1 ммоль снижения уровня ХЛПНП, что определило ХЛПНП



Рис. 2. Целевые показатели ХЛПНП при СД в зависимости от КВР [9]
Fig. 2. LDL C targets for DM depending on the CVR [9]



основной мишенью гиполипидемической терапии [27]. С другой стороны, эти факторы явились основой для выбора более жестких целевых показателей ХЛПНП для пациентов с СД (рис. 2) [9].

Первая линия для снижения уровня ХЛПНП для пациентов с СД и дислипидемией – ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (статины), что обусловлено их эффективностью в снижении КВР и смертности от КВЗ [28, 29]. РКИ показали, что долгосрочное снижение ХЛПНП при использовании статинов уменьшает частоту инфаркта миокарда и ишемического инсульта примерно на 25% на каждый достигнутый уровень снижения холестерина ЛПНП на 1 ммоль/л, что соответствует предотвращению приблизительно 50 крупных сосудистых событий у лиц с уже имеющимися КВЗ (вторичная профилактика) и 25 крупных сосудистых событий при использовании для первичной профилактики на каждые 1000 человек, получавших эту терапию в течение 5 лет [29–31]. Кроме того, более интенсивный режим приема статинов (т. е. 40–80 мг аторвастатина один раз в день или 20–40 мг розувастатина один раз в день), который может снизить уровень ХЛПНП на 2 ммоль/л, предотвратит вдвое больше крупных сосудистых событий, а более длительное лечение дает большую пользу. Аналогичное пропорциональное снижение риска наблюдается у широкого круга пациентов (включая мужчин и женщин, пожилых и молодых пациентов, а также тех, у кого в анамнезе были КВЗ, и тех, у кого их не было) [21]. В исследовании Muluk P. с соавт. среди 28 807 пациентов с СД только две трети пациентов со средним и высоким КВР получали терапию статинами в адекватных дозах при 5-летнем наблюдении. В итоге в полностью скорректированных моделях пациенты с СД, не принимающие статины, имели значительно более высокий риск инсульта и ССС (отношение рисков к смертности 1,81 [95% ДИ 1,58–2,07] против 1,41 [1,26–1,57]; $P < 0,01$). Это подтверждает факт, что сохраняются значительные пробелы в применении статинов в адекватных дозах у пациентов с СД и высоким КВР, что приводит к повышенному риску исходов КВЗ и смертности от всех причин [32].

В течение ряда лет обсуждается вопрос потенциального риска увеличения манифестации СД у лиц с предиабетом и ухудшение компенсации СД. Недавно опубликованный метаанализ 19 РКИ провел сравнение влияния плацебо и терапии статинами на развитие СД и уровни показателей гликемического контроля. По сравнению с плацебо распределение на низкоинтенсивную или умеренно интенсивную терапию статинами привело к 10% пропорциональному увеличению впервые выявленного СД (2420 из 39 179 участников [1,3% в год], по сравнению с 2214 из 39 266 участников из группы плацебо [1,2% в год]; в группе высокоинтенсивной терапии прирост был выше). При этом у участников без исходного СД средний уровень глюкозы увеличился на 0,04 ммоль/л при низкоинтенсивной или умеренной интенсивности (95% ДИ 0,03–0,05) и при высокоинтенсивной терапии статинами (0,02–0,06 ммоль/л), а HbA_{1c} – на 0,06% (0,00–0,12) при низкоинтенсивной или умеренной терапии и на 0,08% (0,07–0,09) при высокоинтенсивной терапии. 62% новых случаев СД выявили у участников, которые имели высокий риск СД [33].

Безопасность статинов доказана, при этом субъективные побочные эффекты (усталость, миалгии и симптомы со стороны нервной системы) встречаются чаще, чем объективные, из-за эффекта плацебо, причем женщины испытывают побочные эффекты чаще, чем мужчины [34]. Редкие побочные эффекты (миопатия или рабдомиолиз) чаще всего обусловлены лекарственным взаимодействием при одновременном

приеме статинов в дозе, превышающей стандартную, или в комбинации с гемфибрилом [35]. Тем не менее, существуют постоянные опасения, что терапия статинами может часто вызывать мышечную боль или слабость. Проведен метаанализ РКИ (19 – статин vs плацебо ($n=123\,940$) и 4 – интенсивный режим vs менее интенсивный ($n=30\,724$)) с использованием статинов в течение средневзвешенного периода наблюдения 4,3 года. Сравнение использования статинов с плацебо показало, что в течение 1-го года терапия статинами привела к относительному увеличению мышечной боли или слабости на 7%, но после 1-го года не было значительного превышения частоты первых сообщений о мышечной боли или слабости. Интенсивные режимы приема статинов (т. е. 40–80 мг аторвастатина или 20–40 мг розувастатина один раз в день) давали более высокий риск, чем менее интенсивные или умеренно интенсивные режимы после 1-го года. При этом терапия статинами дала небольшое, клинически незначимое увеличение значений креатинкиназы примерно в 0,02 раза от верхней границы нормы. Приведенные результаты позволили авторам сделать заключение о том, что терапия статинами вызывает небольшое превышение легкой мышечной боли, но большинство (>90%) всех сообщений о мышечных симптомах у участников не были связаны со статинами, а небольшие риски мышечных симптомов намного ниже известных сердечно-сосудистых преимуществ [36].

Существует точка зрения, которая активно обсуждается в социальных сетях в течение последнего десятилетия, о возможном влиянии статинов на когнитивные функции, особенно у пожилых пациентов. Это может снизить приверженность пациентов использованию статинов, что имеет большое значение для первичной и вторичной профилактики КВЗ. Недавний метаанализ, посвященный взаимосвязи использования статинов и риска деменции или болезни Альцгеймера, включивший 36 исследований, показал, что статины были связаны с уменьшением риска деменции (OR 0,80 (CI 0,75–0,86)). Для болезни Альцгеймера (БА) связь со статинами на основе 21 исследования также была снижена (OR 0,68 (CI 0,56–0,81)) [37]. В другом исследовании была определена цель по оценке зависимости «доза – реакция» между уровнями воздействия статинов и частотой возникновения БА. В это исследование было включено 119 013 пациентов ≥ 60 лет с периодом наблюдения 7,2 года. В целом использование статинов не было связано с повышенным риском возникновения БА. Более того, результаты показали, что менее постоянный прием статинов связан с повышенным риском БА, тогда как постоянный прием и высокая приверженность к приему статинов связаны со снижением риска БА [38].

При недостижении целевых уровней ХЛПНП могут быть рассмотрены дополнительные подходы, включающие назначение ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9) или эзетимиба, который снижает всасывание холестерина из подвздошной кишки, или фибратов для снижения уровня ТГ.

В 2008 г. были опубликованы результаты исследования STENO-2, продемонстрировавшие несомненную пользу многофакторного вмешательства – с жесткой регуляцией уровня глюкозы и использованием блокаторов РААС, аспирина и гиполипидемических средств, что снижает риск нефатальных КВЗ, сосудистых осложнений и показателей смертности от любых причин, в том числе от ССС среди пациентов с СД 2 [39]. Однако приверженность мультифакториальной коррекции СД 2 не высока и лишь небольшая часть пациентов, несмотря на широкий выбор гипотензивных препаратов и статинов, лечится эффективно. Наличие у пациента нескольких



заболеваний приводит к полипрагмазии, т. е. необходимости приема большого количества лекарственных препаратов, а по мере увеличения количества рекомендованных препаратов приверженность терапии снижается. По мнению Ghembaza M.A. с соавт., коморбидные пациенты получают назначения 3 и более препаратов и только в 35,5% случаев регулярно соблюдают врачебные рекомендации [40]. Пациент с СД 2 в большинстве случаев должен принимать 1–3 глюкозоснижающих препарата, 2 – гипотензивных, статин и аспирин, поэтому использование фиксированных комбинаций – рациональный выход. Длительное использование некоторых препаратов может сопровождаться негативным влиянием на показатели углеводного обмена, липидов и чувствительность к инсулину. Одним из основных требований, предъявляемых к антигипертензивным препаратам для лечения пациентов с АГ и СД, является их метаболическая нейтральность. Взаимоутяжеление СД 2 и КВЗ диктует необходимость при планировании мультифакториального воздействия выбора совместимых препаратов, способных уменьшать ИР и корректировать липидный профиль и АД.

Давно обсуждается, что фиксированные комбинации нескольких лекарственных средств в одной таблетке позволят улучшить исходы пациентов с КВЗ. Исследование SECURE включало сравнительное наблюдение за 2499 пациентами в течение 36 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда, рандомизированными на группы приема 3-компонентной фиксированной комбинации (аспирин, рамиприл, аторвастатин) и стандартной терапии. Приверженность терапии была статистически значимо выше в группе, принимавшей фиксированную комбинацию (через 6 месяцев 70,6% против 62,7% пациентов в группе стандартной терапии и через 24 месяца 74,1% против 63,2% пациентов в группе стандартной терапии). Наступление нового СС-события ниже в группе фиксированной комбинации (9,5% против 12,7%), что позволило заключить, что использование фиксированной комбинации сопровождается снижением риска сердечно-сосудистых исходов в сравнении со стандартным подходом, что связано с большей приверженностью пациентов лечению [41].

Блок глюкозоснижающих фиксированных комбинаций включает комбинации метформина с производными сульфонилмочевины, ИДПП4, ИНКГ2. С позиций доказательной медицины предпочтение отдается комбинации метформина и ИНКГ2, однако в реальной клинической практике достаточно часто используется комбинация ИДПП4 и метформина, которая относится к лекарственному подходу, продемонстрировавшему КВ-безопасность, и может быть использована на старте лечения СД 2. Ранняя интенсификация лечения, ведущая к устойчивому хорошему контролю гликемии, является фактором предупреждения развития осложнений СД, в том числе и макрососудистых. С этих позиций представляет интерес PKI VERIFY (Vildagliptin Efficacy in combination with metformin For early treatment of type 2 diabetes), в котором оценивалась эффективность вилдаглиптина в комбинации с метформином для раннего лечения СД 2. В исследование был включен 2001 пациент, который был распределен в группу ранней комбинированной терапии (n=998) или группу первоначальной монотерапии метформином (n=1003), из которых 1598 пациентов завершили 5-летнее исследование. Частота первоначальной неудачи лечения в течение срока наблюдения составила 429 (43,6%) пациентов в группе комбинированной терапии и 614 (62,1%) пациентов в группе монотерапии. Время наблюдения (Ме) до неудачи лечения в группе монотерапии составило 36,1 месяца, а в группе комбинированной терапии 61,9 месяца. Отмечено значительное снижение времени до первоначальной

неудачи лечения в группе ранней комбинированной терапии по сравнению с группой монотерапии в течение 5-летнего периода исследования (коэффициент риска 0,51 [95% ДИ 0,45–0,58]; $p < 0,0001$). Оба использованных подхода были безопасными и хорошо переносимыми, без неожиданных или новых результатов по безопасности и без смертей, связанных с исследуемым лечением. В результате авторы заключили, что раннее вмешательство с комбинированной терапией вилдаглиптином и метформинном обеспечивает более выраженные и стойкие долгосрочные преимущества по сравнению с использованием начальной монотерапии метформинном для пациентов с впервые диагностированным СД 2 [42]. Снижение риска повторной неэффективности лечения на 26% после ранней комбинированной терапии в исследовании VERIFY свидетельствует о том, что 1 из 4 пациентов не нуждается в добавлении третьего препарата по сравнению с отсроченной комбинированной терапией [43].

Среди комбинированных антигипертензивных препаратов наилучший эффект достигается при одновременном назначении блокаторов РААС (ИАПФ и БКК). В клинической практике широко используется фиксированная комбинация БКК амлодипина и ИАПФ лизиноприла. Однако у пациентов с СД и АГ зачастую повышен уровень ХЛПНП, что определяет актуальность дополнительного применения статина. Эти факты создали предпосылки для создания тройной фиксированной комбинации для повышения эффективности коррекции КВР. В результате была создана фиксированная комбинация амлодипина, лизиноприла и розувастатина в разных дозах, что позволяет индивидуализировать лечебную тактику. Именно соединение известных в клинической практике препаратов в одной фиксированной комбинации определяет оригинальность данного препарата. Комбинация ИАПФ лизиноприла и БКК амлодипина представляется рациональной, что обусловлено ее метаболической нейтральностью. Эффективность розувастатина также не вызывает сомнений. На рис. 3 приведены механизмы ангиопротекторного действия указанной фиксированной комбинации [44]. Как видно, каждая молекула, входящая в состав препарата – амлодипин, лизиноприл, розувастатин, обладая антигипертензивным, гиполипидемическим, ангиопротективным и нефропротективным эффектами, потенцирует влияние друг друга, уменьшает проявления эндотелиальной дисфункции, что сопровождается снижением КВР (рис. 3). Данная фиксированная комбинация безопасна, что обусловлено различиями путей метаболизма компонентов комбинации и низкой вероятностью лекарственных взаимодействий.

В исследовании ТРИУМИВИРАТ (Снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертонией с помощью трехкомпонентной комбинации антигипертензивных и липидснижающих препаратов) была проведена оценка тройной комбинации для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и дислипидемией. В итоге была продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность фиксированной комбинации – 80% пациентов достигли целевых значений АД и оптимизации липидного профиля течение 3 месяцев (доза розувастатина 5 мг обеспечила снижение ХЛПНП на 32%, 10 мг – на 38%, 20 мг – на 50%, 40 мг – на 52% соответственно) [45]. В этом исследовании были продемонстрированы хороший профиль безопасности и отсутствие риска возникновения СД, что свидетельствует о метаболической нейтральности данной фиксированной комбинации.

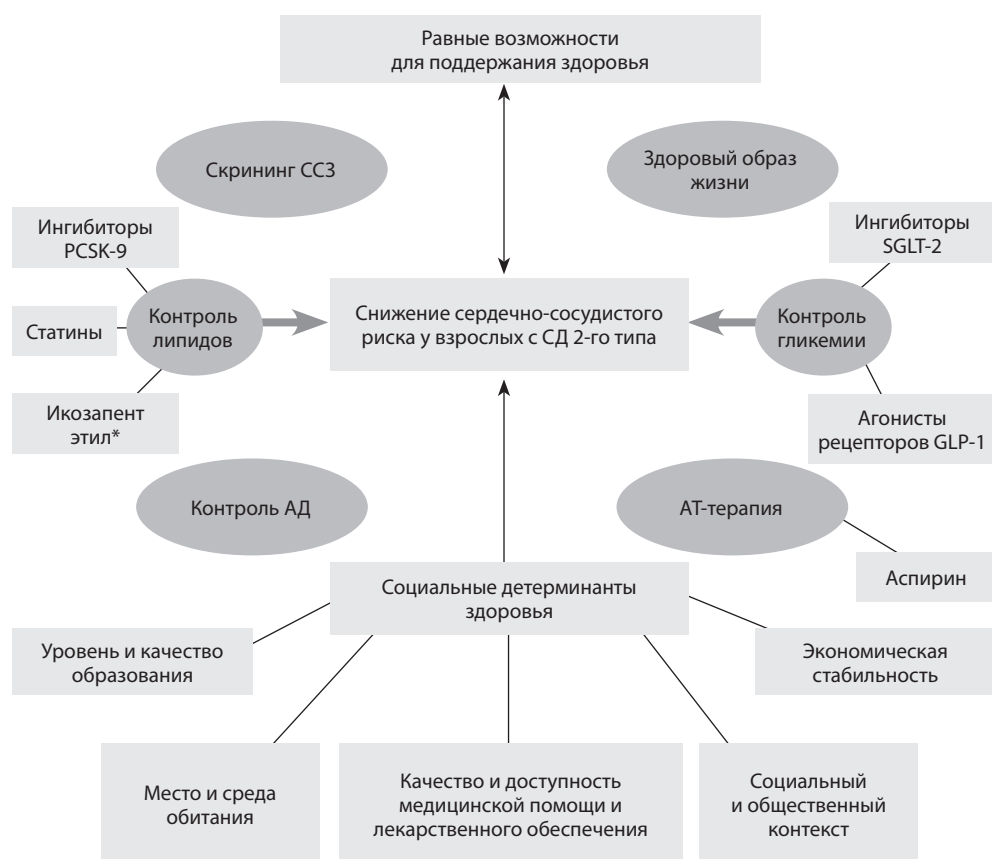


Рис. 3. Комплексное управление факторами риска ССЗ у взрослых с СД 2-го типа [44]

Примечания: PCSK-9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, SGLT-2 – натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа, GLP-1 – глюкагоноподобный пептид 1, АТ-терапия – антитромбоцитарная терапия, икозапент этил – этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

Fig. 3. Comprehensive management of CVD risk factors in adults with type 2 diabetes [44]

В другом исследовании изучались возможности фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина в достижении дополнительной ангиопротекции у 60 пациентов с АГ в возрасте 18–65 лет в течение 24 недель после перевода с фиксированной 2-компонентной комбинации. Анализ полученных данных подтвердил дополнительное снижение систолического АД (САД) на 14,3% и диастолического АД (ДАД) на 18,5%, ХЛПНП на 44%, триглицеридов на 36,1% и повышение холестерина липопротеидов высокой плотности на 10,3%, а также достоверное уменьшение суррогатного показателя ИР – индекса НОМА, уровня вЧСРБ и лептина [46].

Имеется точка зрения, что статины могут потенцировать гипотензивный эффект [47]. В экспериментальных исследованиях было показано, что статины снижают АД за счет повышения биодоступности оксида азота и улучшения артериальной

податливости. Метаанализ влияния статинов на САД и ДАД, включавший РКИ с использованием статинов, включал данные в общей сложности 22 511 контрольных пациентов и 22 602 пациентов, принимавших статины. Среднее САД в группе статинов снизилось на 2,62 мм рт. ст., а ДАД на 0,94 мм рт. ст. В исследованиях с участием пациентов с АГ снижение АД при использовании статинов было немного больше (САД – 3,07 мм рт. ст. и ДАД – 1,04 мм рт. ст.). Аналогичным образом статины эффективно снижали САД у пациентов с СД. Авторы высказали предположение о том, что снижение АД может способствовать плеiotропному эффекту статинов в снижении КВР [47]. В другом РКИ статины скромно, но достоверно снизили АД по сравнению с плацебо, на 2,2 мм рт. ст. для САД ($p=0,02$) и на 2,4 мм рт. ст. для ДАД ($p<0,001$) [48]. Эти умеренные эффекты могут способствовать снижению КВР при приеме статинов.

В снижение КВР и ангиопротективные эффекты при использовании тройной фиксированной комбинации вносится вклад положительного влияния на адипоцитокينات (лептин и адипонектин) и низкоинтенсивное неинфекционное воспаление, маркер которого вЧСРБ, что является дополнительным фактором ангиопротекции [49, 50].

И, наконец, использование фиксированной комбинации розувастатина, лизиноприла и амлодипина сопровождается уменьшением ИР и нейтральностью или слабым глюкозоснижающим эффектом с позиций влияния со стороны гомеостаза глюкозы [20]. Использование розувастатина вызывает повышение уровня гликемии 1,1–1,24 ммоль/л в зависимости от дозы лекарственного средства, что нивелируется влиянием ИАПФ и не является принципиальным при ведении этой категории пациентов [33].

Отдельно следует уделить внимание предиабету. Диспансерное наблюдение за пациентами с выявленным манифестным СД приводит к более частому использованию антигипертензивной и гиполипидемической терапии. Несмотря на то, что достижение целевых показателей гликемии, АД и ХЛПНП обеспечивается далеко не у всех пациентов, продолжительность жизни лиц с СД 2 в Республике Беларусь значительно отличается от общепопуляционных показателей. В среднем 1 из 3 взрослых живет с недиагностированным СД и предиабетом, который связан с повышенным риском смертности от разных патологий, в т. ч. КВЗ (включая ИБС и инсульт). Сравнительный анализ когорт предиабета и нормогликемии свидетельствует об увеличении риска смерти в когорте предиабета независимо от его фенотипа (нарушение толерантности к глюкозе и/или нарушение гликемии натощак) [51]. С этой точки зрения важно понимание, что пациенты с предиабетом (нарушенной толерантностью к глюкозе и/или нарушением гликемии натощак), имеющие ожирение, ИР и другие факторы риска КВЗ, не находятся на диспансерном учете и, с большей степенью вероятности, не получают в полном объеме рекомендации по коррекции образа жизни, антигипертензивной и гиполипидемической терапии. Фиксированная комбинация лизиноприла, амлодипина, розувастатина с возможностью выбора индивидуализированного подхода в этих случаях является разумной альтернативой.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Available at: www.diabetesatlas.org
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care*. 2024;47 (Supplement 1):52–76.
3. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R. et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215–2222.
4. Seferović P.M., Paulus W.J., Rosano G. et al. Diabetic myocardial disorder. A clinical consensus statement of the Heart Failure Association of the ESC and the ESC Working Group on Myocardial & Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail*. 2024. doi: 10.1002/ehf.3347.
5. Ambrosy A.P., Fonarow G.C., Butler J. et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12):1123–1133.
6. Erqou S., Lee C.T., Suffoletto M. et al. Association between glycated haemoglobin and the risk of congestive heart failure in diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(2):185–193.
7. Available at: <https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>
8. Clinical protocol “Diagnosis and treatment of patients with diabetes mellitus (adult population)” (approved by Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 06/21/2021 No. 85). (in Russian)
9. Marx N., Federici M., Schütt K. et al. ESC Scientific Document Group, 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2023;44(39):4043–4140.
10. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care*. 2024;47 (Supplement 1):111–125.
11. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care*. 2024;47 (Supplement 1):158–178.
12. Chandrakumar H., Khatun N., Gupta T. et al. The Effects of Bariatric Surgery on Cardiovascular Outcomes and Cardiovascular Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2023;15(2):e34723.
13. Naseri M.W., Esmat H.A., Baheeh M.D. Prevalence of hypertension in Type-2 diabetes mellitus. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;78:103758.
14. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957–967.
15. Brunstrom M., Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2016;352:i717.
16. Mancia G., Kreutz R., Brunström M. et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874–2071.
17. Wang B., Wang F., Zhang Y. et al. Effects of RAS inhibitors on diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(4):263–274.
18. Kunimura A., Himuro N., Fujiyoshi A. et al. The effects of renin-angiotensin system inhibitors on mortality, cardiovascular events, and renal events in hypertensive patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension Res*. 2019;42:669–680.
19. Nazarzadeh M., Bidel Z., Canoy D. et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists’ Collaboration. Blood pressure-lowering treatment for prevention of major cardiovascular diseases in people with and without type 2 diabetes: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(9):645–654.
20. Nazarzadeh M., Bidel Z., Canoy D. et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists’ Collaboration. Blood pressure lowering and risk of new-onset type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis. *Lancet*. 2021;398(10313):1803–1810.
21. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care*. 2024;47 (Supplement 1):179–218.
22. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojon A., Fernandez J.R. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:1270–1276.
23. Rahman M., Greene T., Phillips R.A., et al. A trial of 2 strategies to reduce nocturnal blood pressure in blacks with chronic kidney disease. *Hypertension*. 2013;61:82–88.
24. Bauersachs J., Lother A. Mineralocorticoid receptor activation and antagonism in cardiovascular disease: cellular and molecular mechanisms. *Kidney Int. Suppl*. 2022;12(1):19–26.
25. Barrera-Chimal J., Bonnard B., Jaisser F. Roles of mineralocorticoid receptors in cardiovascular and cardiorenal diseases. *Annu. Rev. Physiol*. 2022;84:585–610.
26. Khalid M., Petroianu G., Adem A. Advanced Glycation End Products and Diabetes Mellitus: Mechanisms and Perspectives. *Biomolecules*. 2022;12(4):542. doi: 10.3390/biom12040542.
27. Khalid M., Adem A. The dynamic roles of advanced glycation end products. *Vitam Horm*. 2024;125:1–29. doi: 10.1016/bs.vh.2024.02.008
28. Fox C.S., Golden S.H., Anderson C. et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2015;132:691–718.
29. Cholesterol Treatment Trialists’ (CTT) Collaboration; Kearney P., Blackwell L., Collins R. et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117–125.
30. Cholesterol Treatment Trialists’ Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397–405.
31. Cholesterol Treatment Trialists’ Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019;393:407–415.
32. Muluk P., Zhu J., Thoma F., Hay E. et al. Impact of Guideline-Directed Statin Intervention for Primary Prevention in Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. 2023;46(12):2273–2277.
33. Cholesterol Treatment Trialists’ (CTT) Collaboration. Effects of statin therapy on diagnoses of new-onset diabetes and worsening glycaemia in large-scale randomised blinded statin trials: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12(5):306–319.
34. Moon J., Cohen Sedgh R., Jackevicius C.A. Examining the nocebo effect of statins through statin adverse events reported in the food and drug administration adverse event reporting system. *Circ Cardiovasc Quality Outcomes*. 2021;14:e007480.

35. Ginsberg H.N., Elam M.B., Lovato L.C. et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *NEJM*. 2010;362:1563–1574.
36. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. *Lancet*. 2022;400(10355):832–845.
37. Olmastroni E., Molari G., De Beni N. et al. Statin use and risk of dementia or Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2022;29(5):804–814.
38. Jeong S.M., Shin D.W., Yoo T.G. et al. Association between statin use and Alzheimer's disease with dose response relationship. *Sci Rep*. 2021;11(1):15280. doi: 10.1038/s41598-021-94803-3
39. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *NEJM*. 2008;358(6):580–591.
40. Ghembaza M.A., Senoussaoui Y., Tani M.K. et al. Impact of patient knowledge of hypertension complications on adherence to antihypertensive therapy. *CurrHypertens Rev*. 2014;10:41–48.
41. Castellano J.M., Pocock S.J., Bhatt D.L. et al. SECURE Investigators. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *NEJM*. 2022;387(11):967–977.
42. Matthews D.R., Paldanius P.M., Proot P. et al. VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019;394(10208):1519–1529.
43. Matthews D., Del Prato S., Mohan V. et al. Insights from VERIFY: Early Combination Therapy Provides Better Glycaemic Durability Than a Stepwise Approach in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. 2020;11(11):2465–2476.
44. Podzolkov V., Tarzimanova A., Abramova A., Vetluzhskaya M., Medvedev I., Loria I. Lipid metabolism disorders in patients with hypertension and diabetes mellitus: development and current treatment options. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8):3656. (in Russian)
45. Karpov Yu. A. TRIUMVIRATE study: reducing the risk of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension using a three-component combination of antihypertensive and lipid-lowering drugs. *Cardiology*. 2015;55(9):10–15. (in Russian)
46. Nedogoda S., Chumachek E., Ledyayeva A., Tsoma V., Salasyuk A., Smirnova V., Hripaeva V., Palashkin R., Popova E. Optimal Organoprotection, Control of blood Pressure and Metabolic Disorder with the Fixed Combination of Lisinopril, Amlodipine and Rosuvastatin in Systemic Hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;4:49–55. Available at: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-49-55> (in Russian)
47. Briassoulis A., Agarwal V., Valachis A., Messerli F.H. Antihypertensive effects of statins: a meta-analysis of prospective controlled studies. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15(5):310–320.
48. Golomb B.A., Dimsdale J.E., White H.L. et al. Reduction in blood pressure with statins: results from the UCSD Statin Study, a randomized trial. *Arch Intern Med*. 2008;168(7):721–727.
49. Koz C., Baysan O., Yokusoglu M. et al. The effects of perindopril on aortic elasticity and inflammatory markers in hypertensive patients. *Med Sci Monit*. 2009;15(7):41–45.
50. Shibata R., Ouchi N., Ohashi K., Murohara T. The role of adipokines in cardiovascular disease. *J Cardiology*. 2017;70(4):329–334.
51. Djupsjö C., Kuhl J., Andersson T. et al. Admission glucose as a prognostic marker for all-cause mortality and cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):258. doi: 10.1186/s12933-022-01699-y.