

УДК 616-005.2; 616-08-059

**ДИСЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ:
ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНАЦИИ СТАТИНОВ И ЭЗЕТИМИБА
(Обзор литературы)**

И.С. Сабиров, И.Т. Муркамилов, В.В. Фомин

Представлен обзор литературы, посвященный вопросам распространенности дислипидемической гипертензии, механизмам взаимовлияния артериальной гипертензии и дислипидемии, а также их аддитивного эффекта на развитие сердечно-сосудистых осложнений. Обсуждаются вопросы влияния статинов, эзетимиба и их комбинации на основные компоненты дислипидемической гипертензии.

Ключевые слова: дислипидемическая гипертензия; дислипидемия; артериальная гипертензия; статины; эзетимиб; комбинированная гиполлипидемическая терапия.

**ДИСЛИПИДЕМИЯЛЫК ГИПЕРТЕНЗИЯ: СТАТИНДЕРДИН
ЖАНА ЭЗЕТИМИБДИН КОМБИНАЦИЯСЫНЫН МҮМКҮНЧҮЛҮКТӨРҮ
(Адабиятка сереп салуу)**

И.С. Сабиров, И.Т. Муркамилов, В.В. Фомин

Макалада дислипидемиялык гипертензиянын жайылышы, гипертония жана дислипидемиянын өз ара таасир этүү механизмдери жана алардын жүрөк-кан тамыр ооруларынын өтүшүп кетүүсүнө аддитивдик таасири жөнүндө адабияттарга сереп салуу берилген. Статиндердин, эзетимибдин жана алардын айкалышынын дислипидемиялык гипертензиянын негизги компоненттерине тийгизген таасири талкууланат.

Түйүндүү сөздөр: дислипидемиялык гипертензия; дислипидемия; артериялык гипертензия; статиндер; эзетимиб; айкалыштырылган гиполлипидемиялык терапия.

**DYSLIPIDEMIC HYPERTENSION: POSSIBILITIES OF COMBINATION
OF STATINS AND EZETIMIB
(Literature review)**

I.S. Sabirov, I.T. Murkamilov, V.V. Fomin

The article presents a review of the literature on the prevalence of dyslipidemic hypertension, the mechanisms of mutual influence of arterial hypertension and dyslipidemia, as well as their additive effect on the development of cardiovascular complications. The effects of statins, ezetimibe and their combination on the main components of dyslipidemic hypertension are discussed.

Keywords: dyslipidemic hypertension; dyslipidemia; arterial hypertension; statins; ezetimibe; combined lipid-lowering therapy.

Актуальность. Артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия так же, как и курение, являются основными факторами риска (ФР)

развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Существуют значительные доказательства того, что АГ и дислипидемия взаимосвязаны

метаболически, эпидемиологически и клинически [1]. Данные исследования INTERHEART показывают, что отдельные факторы риска обычно увеличивают общий риск ССЗ в два-три раза, но сосуществование АГ, сахарного диабета (СД), ДЛП и курения у одного человека приводит к более 20-кратному увеличению риска ССЗ по сравнению с пациентами с изолированной АГ [2]. Связь АГ и дислипидемии приводит к большему увеличению сердечно-сосудистого риска (ССР), чем можно было бы ожидать при использовании одного из ФР [3]. Что касается этой взаимосвязи, недавний анализ данных Национального обследования здоровья и питания за 2003–2004 гг. показал, что распространенность АГ варьировала от 23,1 % у лиц без сопутствующих ССЗ до 51,8 % с 81,8 % у лиц с сопутствующими ССЗ (при хронической болезни почек – 81,8 %, у диабетиков – 76,8 %, при заболеваниях периферических артерий – 73,7 %, при коронарной болезни сердца (КБС) – 73,0 %, при хронической сердечной недостаточности – 71,4 %, при инсульте – 69 %, при метаболическом синдроме – 61,5 %, при дислипидемии – 51,8 %) [4].

В другом исследовании общая распространенность сочетания АГ с гиперхолестеринемией (ГХС), АГ и ГХС составила 30, 47 и 18 %, соответственно. Заболеваемость АГ с ГХС составила 20 % у женщин против 16 % у мужчин ($p < 0,05$). Частота встречаемости АГ с ГХС была различной в разных возрастных группах: всего 1,9 % в возрастной группе от 20 до 39 лет по сравнению с тенденцией к увеличению в 56 % в возрасте старше 80 лет ($P < 0,001$). У 31 % лиц пожилого возраста в США обнаруживалось сочетание АГ с ГХС. Распространенность сочетания АГ с ГХС показала расовые различия, причем наименьшее количество среди латиноамериканцев (9,8 %) и наибольшее среди афроамериканцев (22 %) ($P < 0,01$). Распространенность сочетания АГ с ГХС увеличилась с добавлением ФР; самый высокий у пациентов с ССЗ плюс СД или метаболическим синдромом (МС) (69 %) [5].

По результатам исследования CUPS-5 индийскими учеными в 2001 г. были представлены данные по распространенности ИБС у пациентов с СД 2 типа у жителей города Ченнаи, расположенного на юге Индии. Самая высокая

распространенность ИБС (21,1 %) была обнаружена у пациентов с множественными ФР, и этими ФР по распространенности были СД, дислипидемия и АГ. Однако данные о сосуществовании дислипидемии и АГ у этих пациентов с СД не были представлены. При повторном, через 6 лет, эпидемиологическом исследовании жителей того же города Ченнаи (CURES-38) было проведено изучение распространенности дислипидемии, АГ и других ФР ССЗ у 2300 пациентов с СД, однако о сосуществовании дислипидемии и СД не сообщалось [6]. Эти результаты показывают, что у пациентов с АГ лечение только повышенного артериального давления (АД) может дать лишь ограниченные преимущества, и необходимы более эффективные подходы, основанные на управлении общим риском ССЗ, а не на отдельных ФР.

Данные Framingham heart study, при обследовании больных эссенциальной артериальной гипертензией (ЭГ), показали, что более 80 % имели, по крайней мере, один дополнительный ФР ССЗ, причем преимущественно эти ФР были атерогенными по природе. Исследования последовательно указывают на то, что АГ и ГХС часто сосуществуют, вызывая так называемую дислипидемическую гипертензию [7].

Термин «дислипидемическая гипертензия» (ДГ) был впервые использован в 1988 г. в контексте семейной ДГ, который был предложен как генетический синдром, обнаруженный примерно у 12 % пациентов с ЭАГ и у 48 % гипертонических sibсов. Несемейные формы ДГ встречаются чаще, чем семейные. Дислипидемия и АГ являются не только установленными ФР первоочередной важности при ССЗ, но и важными составными компонентами МС. Риск ССЗ, связанных с сопутствующей АГ и дислипидемией, является более мультипликативным, чем сумма отдельных ФР [8].

В исследовании MRFIT (исследование с множественными ФР) при обследовании 356 222 мужчин, наблюдавшихся в течение 12 лет, было обнаружено, что даже легкие и умеренные уровни повышения как АД, так и дислипидемии оказывали мультипликативное неблагоприятное влияние на риск развития КБС, и этот риск был аналогичным или большим

из-за серьезного повышения любого из ФР. Кроме того, результаты исследования Framingham также показали, что умеренно повышенное АД и холестерина (ХС) имели такой же 10-летний риск развития КБС, как и те, у кого наблюдалось только повышенное систолическое АД или ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [9].

По данным исследования, посвящённого взаимовлиянию дислипидемии, оцениваемому по трем аспектам, таким как ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ЛПНП, триглицериды (ТГ) и АГ на риск развития ИБС, выявлено, что в группе лиц КБС частота ДЛП составила 50 %, а в группе лиц без КБС частота дислипидемии – 17,3 %. Результаты исследования показали, что взаимосвязь ДЛП и частоты КБС была различной в зависимости от наличия или отсутствия АГ. У лиц с дислипидемией частота КБС была в 2,5 раза выше по сравнению с лицами без дислипидемии, а вот у лиц с АГ или АГ и дислипидемией в анамнезе имелось в 18 раз больше случаев развития КБС, чем у лиц без дислипидемии [10]. Полученные данные согласовывались с результатами других исследований, в которых говорилось, что дислипидемия взаимодействует с высоким АД и вызывает КБС [11].

Известно, что повышение уровня ХС у больных АГ на 1 % повышает риск развития КБС на 2 %. При этом не только повышенный, но высокий нормальный уровень ТГ и ХС ЛПНП, увеличивают риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных АГ [12, 13]. При проведении Фрэмлингемского исследования было установлено, что частота КБС у мужчин среднего возраста, АД которых превышает 160/95 мм рт. ст., в 5 раз выше, чем у мужчин без повышения АД [7]. По другим данным, повышение АД на каждые 10 мм рт. ст. увеличивает риск развития заболеваний сердца на 30 % [14]. В то же время доказано негативное влияние липидных нарушений и атеросклероза на уровень АД. Так, при проведении исследования среди жителей Америки выяснилось, что уровень ТГ и ЛПНП плазмы крови ассоциировал с наличием у них АГ [8].

Пациенты с высоким АД часто имеют аномальный сывороточный липидный профиль, но из-за высокой распространенности обоих

состояний среди населения в целом, эта связь не должна рассматриваться как просто случайная. АГ при атеросклерозе обусловлена не только нарушениями регуляции в зонах хронической ишемии, но и простым повышением жесткости подвергнутых атеросклеротическим изменениям стенок артерий, а также нарушениями размещённых в стенках сосудов барорецепторов и всей эндотелиальной системы, которые также относятся к ключевым игрокам в контроле АД [1].

До 40 % нелеченных пациентов с ЭАГ и многие пациенты с пограничной АГ уже имеют липидные нарушения. Так, при исследовании данных из 13 клиник общих практик [15], из 85 % пациентов с ЭАГ имели уровни ХС более 5,2 ммоль/л (200 мг/дл). Кроме того, около 65 % имели уровни ХС более 6,0 ммоль/л (232 мг/дл) (что удваивает риск возникновения КБС), средний уровень составлял приблизительно 6,5 ммоль/л (251 мг/дл). Существуют также доказательства того, что значительная часть пациентов с ЭГ имеют другие нарушения липидного обмена, связанные с метаболическим синдромом (МС), такие как низкая концентрация ХС ЛПВП и высокая концентрация ТГ [16]. По данным японских исследователей, обзор профилей 830 пациентов с ЭГ выявил диагноз ГХС более чем у 45 % больных. Из них менее 65 % получали гиполипидемическую терапию и менее 40 % достигали целевого уровня липидов [17].

Более высокие уровни ХС ЛПВП связаны с более низким риском АГ [18]. Повышению АД годами предшествует ГХС. Так, по данным Halperin R.O. et al., за 14 лет наблюдения за 3110 участниками исследования с дислипидемией, у которых не было АГ, ССЗ и онкологических заболеваний, в среднем, примерно у трети участников развилась АГ. Важность роли ГХС в регуляции АД подтверждают также полученные доказательства того, что субъекты с нормальным АД, страдающие ГХС, имеют чрезмерную реакцию АД на психологические арифметические стрессовые нагрузки. Максимальные изменения систолического АД достоверно коррелировали с ХС ($r = 0,41$; $p < 0,001$), в то время как изменения сердечного ритма и диастолического АД не были связаны с сывороточным ХС.

Механизмы взаимовлияния АГ и дислипидемии суммируют патологические эффекты на сердечно-сосудистую систему, что даёт

аддитивный эффект, приводящий к заметному увеличению риска ССЗ в мультипликативном направлении. Также отмечается, что наличие одного состояния может способствовать развитию другого; АГ и дислипидемия могут также взаимодействовать синергически, повышая риск развития ССО. Причем, риск ССЗ, связанных с сопутствующей АГ и дислипидемией, является более мультипликативным, чем сумма отдельных ФР [1].

Предрасположенность к развитию как АГ, так и дислипидемии может возникнуть в результате наследования общих генетических факторов риска. Генетические исследования на людях и животных моделях показывают, что предрасположенность к развитию как АГ, так и дислипидемии может возникнуть в результате наследования общих генетических факторов риска [8]. Pereira et al., обследуя 1577 человек, случайно выбранных из общей популяции, подтвердили роль варианта гена eNOS Glu298Asp в модулировании АД через взаимосвязь с уровнями липидов [19].

Эндотелий сосудов регулирует сократительную, секреторную и митогенную активность в сосудистой стенке и гемостатические процессы в просвете сосудов. Нарушение функции эндотелия считается ранним шагом в современном понимании атерогенеза и является ключевым игроком в прогрессировании и разрыве бляшек. АГ, основной компонент ДГ, повреждает эндотелий из-за изменения напряжения сдвига, окислительного стресса и присоединения воспаления, что приводит к увеличению синтеза коллагена и фибронектина в эндотелиальных клетках, уменьшению сосудистой релаксации, зависящей от оксида азота, и повышению проницаемости для липопротеинов [20].

Выявление дисфункции эндотелия, которая предшествует наличию клинически значимого бляшечного бремени, может помочь выявить подгруппу пациентов с более высоким риском будущего развития ССО. Дисфункция сосудистого эндотелия тесно связана с параметрами жесткости сосудистой стенки (ЖСС), которые отражают ремоделирование сосуда как органа-мишени у больных АГ. ЖСС определяется как морфологическими особенностями ее структуры (по мере прогрессирования АГ она

увеличивается), таки динамическим компонентом тонуса гладкой мускулатуры, связанного с функциональной активностью сосудистого эндотелия. В настоящее время накоплены данные, позволяющие рассматривать состояние стенки крупных сосудов, особенно показатели сосудистой ЖСС, в качестве ФР ССО и мишени органопroteкции. ЖСС оказывает существенное влияние на соотношение систолического и диастолического АД (САД и ДАД, соответственно) [21].

На связь между функцией почек и АГ может влиять и дислипидемия, возникающая у пациентов с почечной недостаточностью, у которых также повышено АД. Вклад липидов в функцию почечной функции и АГ может, по крайней мере, частично объяснить, почему статины оказывают благотворное влияние как на функцию почек, так и на АГ [22]. Полезные эффекты статинов у пациентов с АГ могут включать несколько механизмов, особенно если у них отмечены гиперурикемия и нарушение функции почек (даже когда уровни креатинина находятся на верхнем пределе контрольного диапазона). Микроальбуминурия как маркер дисфункции клубочков и предиктор патологии коронарной артерии также связана с дислипидемией, включая высокий уровень ХС-ЛПНП и ТГ, низкий уровень ХС-ЛПВП и повышенный уровень липопротеинов (а) [22].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет важную роль в развитии ранних стадий эндотелиальной дисфункции и воспалении сосудов как предварительных условий для запуска каскада клеточных и молекулярных событий, приводящих к отложению пенистых клеток и их возможному прогрессированию в атеросклеротическую бляшку. Ангиотензин II (АII) способствует атерогенезу посредством стимуляции рецептора ангиотензина типа 1 (АТ1), который увеличивает поглощение липидов клетками, вазоконстрикцию и выработку свободных радикалов, чтобы способствовать развитию как АГ, так и атеросклеротического процесса [23].

Таким образом, АГ и дислипидемия, часто сосуществуя, связаны между собой общими мишенями, патофизиологическими путями развития и прогрессирования ССО. Атеросклероз и АГ имеют общий объект

повреждения – артериальную стенку. Здесь пересекаются «интересы» их механизмов развития, и этим объясняются, почему при этих состояниях работает стратегия коррекции факторов повреждающих их общую мишень.

Несмотря на широкое применение статинов в гиполипидемической терапии, их возможности (даже при введении в высоких дозах) часто недостаточны для достижения целевых уровней ХС ЛПНП для многих пациентов с ГХС в повседневной клинической практике. Существует широкий терапевтический разрыв между целевыми уровнями ХС ЛПНП и тем, что достигается в клинической практике. Более агрессивные цели лечения ХС, предложенные в пересмотренных руководящих принципах, требуют более эффективного подхода для максимизации кардиоваскулярных преимуществ, связанных с более низким уровнем ХС ЛПНП [23]. Хотя использование статинов является предпочтительной стратегией лечения для профилактики ССЗ, иногда бывает трудно достичь рекомендованных уровней ЛПНП у пациентов высокого риска с ГХС, получавших монотерапию статинами. Увеличение дозы статинов до максимально рекомендуемых вызывает беспокойство по поводу возможности развития рабдомиолиза. Следовательно, сохраняется актуальность применения новых фармакологических вмешательств для профилактики осложнений ССЗ, особенно у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ, связанных с атеросклерозом, например, у больных с СД, семейной ГХС или острым коронарным синдромом (ОКС).

Вырабатываемый печенью ХС либо секретируется в желчь, либо включается в липопротеины (в основном липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) и секретируется в плазму. Кишечная абсорбция ХС представляет собой еще один важный путь для поступления ХС в организм, и, таким образом, этот источник может влиять на концентрацию ХС ЛПНП. Большая часть поглощенного ХС является результатом реабсорбции ХС, выделяемого через желчь, в данном случае уместно говорить об энтеро-гепатической рециркуляции. Суммируя основную роль как печени, так и кишечника в общем балансе ХС в организме, более эффективная

терапевтическая стратегия ГХС состоит в том, чтобы лечить два основных источника ХС одновременно (выработку, главным образом, в печени и всасывание ХС в кишечнике) [24].

Появление эзетимиба – представителя новой группы гиполипидемических лекарственных средств, уменьшающих поступление ХС в кровоток путем ингибирования его абсорбции из полости кишечника, – является серьезным шагом в лечении дислипидемии и атеросклероза. Действие эзетимиба осуществляется в слизистой тонкого кишечника. Эзетимиб, локализуясь в щеточной кайме клеток тонкого кишечника, ингибирует всасывание ХС и ситостеролов из просвета кишечника в энтероциты путем ингибирования NPC 1L1 (белка похожего на белок Наймана – Пика типа C1 (Niemann – Pick C1-like 1 – NPC1L1), осуществляющего транспорт ХС из кишечника в энтероцит). Результатом действия эзетимиба на NPC1L1 в тонкой кишке является уменьшение всасывания пищевого и желчного ХС в тонкой кишке и последующее уменьшение доставки ЛПНП в печень. При этом запасы ХС в печени сокращаются, что ведет к усилению плазменного клиренса ХС и снижению его уровня в плазме крови [25].

Эзетимиб значительно снижает уровни ХС ЛПНП (от -17,2 до -22,3 %) при использовании отдельно по сравнению с плацебо. Эзетимиб, добавленный к статину, может снизить уровень ХС за счет двойного ингибирования как всасывания ХС, так и синтеза ХС. Использование двух гиполипидемических соединений (эзетимиба, вводимого совместно со статином) с дополнительными механизмами действия обеспечивает новый мощный подход для профилактики и лечения атеросклероза. Одновременное введение эзетимиба (10 мг) с любой дозой статина снижало уровни ЛПНП-Х на дополнительные 25 % по сравнению с обычными 6 %, достигнутыми путем удвоения дозы статина и улучшения достижения цели по ЛПНП с 20 % при монотерапии статинами до 71 % против 18,9 % при применении только статина; $p < 0,001$. Преимущества были постоянными в разных группах подгруппы статинов и доз, в частности связь эзетимиба с аторвастатином (10–80 мг), флувастатином (20–80 мг), ловастатином (20–

80 мг), правастатином (10–80 мг), симвастатином (10–80 мг) [24]. При использовании эзетимиба в сочетании с различными статинами наблюдается не только аддитивное снижение уровней ХС ЛПНП, но и благоприятные изменения ХС ЛПВП, ТГ и аполипопротеина В100 [25].

Предварительные результаты после завершения 12-недельного рандомизированного двойного слепого исследования показали, что комбинация эзетимиба с фенофибратом приводила к значительно большему снижению ХС ЛПНП (-22 % по сравнению с -9 %, соответственно; $p < 0,001$). Также были отмечены значительные улучшения в отношении ТГ, ХС ЛПВП, общего ХС и ХС-не-ЛПВП при использовании комбинации фенофибрата и эзетимиба по сравнению с одним фенофибратом [26].

Таким образом, одновременное ингибирование синтеза холестерина статинами и абсорбции холестерина эзетимибом может синергично замедлить атерогенный процесс опосредованных снижением липидов.

Используя комбинированную гиполипидемическую терапию у пациентов с ДГ, имеющих высокий ССР, мы вправе ожидать коррекции не только дислипидемии, но и АГ. Существуют убедительные доказательства того, что лечение АГ связано со снижением инсульта и менее заметным снижением частоты случаев, связанных с ИБС, которые больше коррелируют с повышенным уровнем ХС в сыворотке. Поэтому кажется логичным, что терапия сосуществующих ФР ССЗ, включая ДЛП, должны быть неотъемлемой частью лечения АГ.

Рассматривая вопросы гипотензивной терапии, следует сказать, что пять основных классов АГП, доступных в настоящее время, могут обеспечить терапию первой линии, поскольку большинству пациентов с ЭГ требуется комбинированная терапия для достижения своих целей АД, а при лечении АГ и дислипидемии подчеркивается необходимость уже на первых этапах лечения назначать комбинированную терапию, поскольку она существенно более эффективна, чем монотерапия [27]. Хотя мета-анализ рандомизированных контролируемых клинических исследований, в которых изучалось влияние статинов на АД у пациентов с и без АГ, предоставил

доказательства, что установленные защитные эффекты этих ЛС на ССС не имеют существенной зависимости от снижения АД [28].

Роль статинов в контроле АД у больных с АГ неоднозначна. Существует несколько механизмов, с помощью которых статины могут влиять и изменять значения АД: влияние на состояние эндотелия (увеличение выработки оксида азота (NO), ингибирование выработки активных форм кислорода (АФК), снижение жесткости крупных артерий, активность РААС, кальциевых каналов L-типа сосудов, а также натрия с мочой в сочетании с увеличением почечной экскреции мочевой кислоты) [29].

В дополнение к антигипертензивным (АГП) гиполипидемические препараты (особенно статины) благоприятно влияют на скорость пульсовой волны (СПВ), как показатель, характеризующий ригидность сосудов артериального русла. В исследовании, в котором участвовали 22 пациента с изолированной систолической АГ без признаков ДЛП, аторвастатин (80 мг/день в течение 3 мес.) оказал благотворное влияние на жесткость крупных артерий и АД. В дополнение к снижению уровней ХС-ЛПНП и плечевого систолического, среднего и диастолического АД, аторвастатин вызывал повышение системной артериальной комплаентности (аторвастатин против плацебо: $0,43 \pm 0,05$ против $0,36 \pm 0,03$ мл / мм рт. ст., $P = 0,03$) [30].

Кроме того, экспериментальные данные подчеркивают роль РААС на ранних стадиях эндотелиальной дисфункции и воспалительного процесса сосудов как предварительных условий для запуска каскада клеточных и молекулярных событий, которые приводят к отложению пенных клеток и их возможному прогрессированию в атеросклеротическую бляшку. В этом отношении было показано, что правастатин снижает реакции эндотелиальной реактивности (оцениваемые по измерению АД) на дополнительные инфузии АП или норадреналина [22]. Кроме того, представлены данные пациентов с первичной гиперлипидемией положительного влияния статинов (аторвастатин в дозе 40 мг в день) на экскрецию натрия с мочой в сочетании с увеличением почечной экскреции мочевой кислоты [31].

Еще одна интересная проблема связана с активностью кальциевых каналов L-типа, которые регулируют диаметры мелких артерий и артериол, поддерживают миогенный тонус сосудов резистентности и способствуют патогенезу АГ. Исследования на животных показали обратную зависимость между содержанием мембранного свободного ХС и активностью Ca^{2+} канала L-типа. Таким образом, гиполипидемическая терапия может ингибировать приток кальция, что приводит к расслаблению гладких мышц сосудов и последующему снижению АД [32].

Несмотря на наличие данных исследований, указывающих на возможность снижения АД с помощью статинов, по данным других ученых гипотензивный эффект этих препаратов не отмечался [33].

Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) 2018 г. включили новые рекомендации по применению статинов у пациентов с АГ, заявив, что статины рекомендуются назначать не только пациентам с высоким и очень высоким ССР, следует учитывать их также для пациентов с низким и умеренным риском ССО. В клинической практике это означает, что каждому пациенту с АГ и рассчитанным 10-летним SCORE более 5 % рекомендуется начать сопутствующее лечение статинами. Такое же лечение следует рассмотреть и у людей с 10-летним SCORE менее 1 % для достижения значения ХС ЛПНП < 3 ммоль/л (< 115 мг/дл). Следовательно, эти рекомендации значительно увеличивают долю пациентов с АГ, которые являются кандидатами на лечение статинами. Тем не менее, несмотря на рекомендации руководства и устоявшееся взаимодополняющее действие статинов и некоторых АГП на снижение общего ССР, использование статинов у пациентов с АГ не применяется должным образом. Количество клинических испытаний, показывающих положительный или нейтральный эффект статинов на уровень АД у пациентов с ЭАГ, с нормальным АД, с и без дислипидемией, с СД, а также комбинации этих групп показывает положительное влияние их на АД. Однако вопрос о том, являются ли эти снижения систолического и диастолического АД клинически значимыми, остается без ответа [27].

В исследовании М. Kanbay et al. у пациентов с ЭАГ и дислипидемией ($n = 32$) получавших аторвастатин (20 мг/день) через 2 месяца отмечалось значительное снижение амбулаторного систолического (общее среднее систолическое АД с $124,0 \pm 12,2$ до $118,9 \pm 9,9$ мм рт. ст., $p < 0,05$) и диастолического АД (общее среднее диастолическое АД с $73,9 \pm 9,4$ до $68,7 \pm 7,9$; $p < 0,05$) [34]. Кроме того, 2-месячное лечение аторвастатином (20 мг/день) привело к значительному снижению систолического ($-13,7 \pm 5,6$ мм рт. ст.; $p = 0,001$) и диастолического АД ($-7,8 \pm 5,7$ мм рт. ст.; $p = 0,01$) у 48 пациентов с ГЛП и резистентной АГ [35]. У пациентов, перенесших пересадку почки в дополнение к гиполипидемическому эффекту, статины доказали свою эффективность в качестве АГП, снижая систолическое, диастолическое и среднее АД на 7 мм рт. ст. ($p = 0,005$), 3 мм рт. ст. ($p = 0,05$) и 4 мм рт. ст. ($p = 0,007$) соответственно через 12 месяцев лечения. В исследовании, включающем 113 стабильных реципиентов почечного трансплантата, пациенты, принимавшие статины, имели более низкие систолическое, диастолическое и среднее АД ($p = 0,05, 0,03$ и $0,02$, соответственно) через 12 месяцев по сравнению с контрольной группой, не получавшей статин. Эти результаты не зависели от снижения уровня липидов, связанного с лечением статинами [36].

В другом исследовании 56 пациентов с АГ и с ГХС без АГ были рандомизированы для получения статина ($n = 51$, симвастатин 10–20 мг/день, правастатин 10–20 мг/день, или аторвастатин 5–10 мг/день), или плацебо ($n = 23$) на 2 месяца. Пациенты с ЭАГ, получавшие статины, демонстрировали более низкое систолическое и диастолическое амбулаторное АД ($-5,7 \pm 5,8$ и $-3,5 \pm 3,9$ мм рт. ст., соответственно; оба $p < 0,001$). Этот эффект не был связан с сопутствующим снижением ХС и, напротив, у субъектов без АГ никакого эффекта не наблюдалось [37].

16-недельное лечение симвастатином у пациентов с инсулинозависимым СД без дислипидемии не влияло на массу тела, АД или гликемический контроль. Аналогично, симвастатин также не оказывал влияния на АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС) или массу тела

у пациентов пожилого возраста без АГ. Правастатин (40 мг в день в течение 8 недель) у пациентов с первичной ГХС без АГ не влиял на АД, ЧСС, функцию сердца и системное сосудистое сопротивление, лечение 213 пациентов с ЭГ в течение 6 месяцев ловастатином (10–80 мг в день) также не повлияло на уровень АД. Продемонстрированный рядом работ гипотензивный эффект статинов определенно меньше, чем у «общепринятых» гипотензивных препаратов. Однако даже такое небольшое снижение АД имеет значимое клиническое значение [38]. Таким образом, очевидно, что статины полезны у пациентов с ЭАГ независимо от липидного профиля, особенно у пациентов с сопутствующими факторами риска или КБС, так как они значительно снижают риск всех основных ССО.

Помимо основной мишени, белка NPC1L1, эзетимиб действует и на другие, в том числе и влияющие на уровень АД, в частности на функцию эндотелия. Переход с аторвастатина (40 мг/день) на дозировку 10 мг/день в сочетании с эзетимибом 10 мг/день, вызывало значительное дополнительное снижение уровня ХС и улучшение эндотелиальной функции у пациентов с МС. Эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) сохранялась у пациентов с МС, принимающих симвастатин и эзетимиб (по 10 мг/сут), в отличие от результатов при изолированном приеме симвастатина (80 мг/сут). У пациентов, получавших симвастатин и эзетимиб (оба по 10 мг/сут) отмечено, что ЭЗВД через 6 недель увеличилась с 4,3 до 5,5 % и от 4,3 до 5,2 % при изолированном приеме симавастатина (80 мг/сут). Однако увеличение ЭЗВД между группами значимо не отличались [39]. Эти данные свидетельствуют о том, что низкие дозы статинов в сочетании с эзетимибом эффективнее улучшают функцию эндотелия, чем статины в высоких дозах.

В улучшении функции эндотелия в целом монотерапия эзетимибом менее эффективна, чем монотерапия статинами, но эффект сочетания эзетимиба с низкими дозами статина больше или аналогичен статину в высоких дозах. Является ли влияние эзетимиба на функцию эндотелия зависимым или независимым от снижения уровня ХС – остается неизвестным. Тем не

менее отмечено, что улучшение в эндотелиальной функции прямого воздействия эзетимиба на эндотелиальные клетки сосудов маловероятно, поскольку только небольшое количество эзетимиба всасывается в кровообращение [39], хотя положительное воздействие эзетимиба на эндотелиальную функцию и артериальную ригидность было показано как в монотерапии эзетимибом, так и с комбинированной терапией [39].

Эффект назначения эзетимиба на один из факторов состояния функции эндотелия – окислительный стресс, вызванный усилением производства активных форм кислорода и/или снижение уровня антиоксидантов, показывает положительный эффект на животных моделях, но у людей этот момент остается спорным [40].

С-реактивный белок (СРБ), который в основном вырабатывается гепатоцитами в ответ на IL-6 и затем секретируется в системный кровоток, является острофазовым реагентом у людей. Повышенные уровни СРБ связаны с нарушением эндотелиальной функции и являются мощным предиктором будущих ССО. Кроме того, исследования *in vitro* показали, что СРБ модулирует активность и экспрессию нескольких факторов, участвующих в атерогенезе; например, СРБ подавляет выработку eNOS и уменьшает высвобождение NO, что способствует эндотелиальной дисфункции. Важным моментом возможностей эзетимиба является синергетический эффект в сочетании со статинами на уровне высокочувствительного СРБ, что согласуется с результатами недавнего мета-анализа. Монотерапия эзетимибом вызывала снижение СРБ в среднем на 1 % через 12 недель без значимой разницы по сравнению с плацебо ($p = 0,09$). Напротив, эзетимиб, добавленный к исходному статину привел к значительному дополнительному снижению СРБ (средняя разница лечения была 10 %; $p < 0,001$) через 6–8 недель. Таким образом, противовоспалительный эффект путем снижения СРБ при назначении комбинации эзетимиба и статина был эффективнее чем монотерапия эзетимибом. Добавление эзетимиба к 40 мг симвастатина снижало СРБ до уровня ниже того, который достигался удвоением дозы статина. Эзетимиб в сочетании с розувастатином значительно снижал уровни СРБ по сравнению

с изолированным назначением розувастатина, в то время как таблетка, содержащая эзетимиб/симвастатин, индуцировала большее снижение уровня ХС ЛПНП по сравнению с розувастатином, но одинаковым снижением СРБ в обеих группах [41].

Таким образом, пациенты с синдромом дислипидемической гипертензии требуют особого подхода в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений, а будет ли добавление эзетимиба пациенту, уже принимающему статин, уменьшать этот кардиоваскулярный риск в той же степени, что и статины, остается еще открытым и может быть решен только по результатам будущих хорошо спланированных клинических исследований.

Литература

1. *Rea Ariyanti, Besral Besral.* Dyslipidemia associated with hypertension increases the risks for coronary heart disease: a case-control study in Harapan Kita Hospital, National Cardiovascular Center, Jakarta // *J Lipids.* 2019; V. 2019: 2517013. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/2517013>.
2. *Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F. et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // *Lancet.* 2004; 364: 937–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
3. *Dalal J.J., Padmanabhan T.N., Jain P., Patil S., Vasnawala H. and Gulati A.* Lipitension: Interplay between dyslipidemia and hypertension // *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2012. Vol. 16. № 2. P. 240–245.
4. *Wong N.D., Lopez V.A., L'Italien G., Chen R., Kline S.E., Franklin S.S.* Inadequate control of hypertension in US adults with cardiovascular disease comorbidities in 2003–2004 // *Arch Intern Med.* 2007 Dec 10; 167 (22): 2431–6. DOI: 10.1001/archinte.167.22.2431
5. *Johnson M.L., Pietz K., Battleman D.S., Beyth R.J.* Prevalence of co-morbidity hypertension and dyslipidemia and associated cardiovascular disease // *Am J Manag Care.* 2004; 10: 926–32. PMID: 15617368
6. *Mohan V., Sandeep S., Deepa M., Gokulakrishnan K., Datta M., Deepa R.* A diabetes risk score helps identify metabolic syndrome and cardiovascular risk in Indians – The Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-38) // *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:337–43. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2006.00612.x
7. *Kannel W.B.* Fifty years of Framingham study contributions to understanding hypertension // *J Hum Hypertens.* 2000;14:83–90. DOI: 10.1038/sj.jhh.1000949.
8. *Williams R.R., Hunt S.C., Hopkins P.N., Stults B.M., Wu L.L., Hasstedt S.J. et al.* Familial dyslipidemic hypertension: Evidence from 58 Utah families for a syndrome present in approximately 12 % of patients with essential hypertension // *JAMA.* 1988;259:3579–86. DOI: 10.1001/jama.259.24.3579.
9. *Stamler J., Wentworth D., Neaton D.* Prevalence and prognostic significance of hypercholesterolemia in men with hypertension: Prospective data on the primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Am J Med.* 1986; 80:33–9. DOI: 10.1016/0002-9343(86)90158-0.
10. *Kabakci G., Koylan N., Ilerigelen B. et al.* Impact of dyslipidemia on cardiovascular risk stratification of hypertensive patients and association of lipid profile with other cardiovascular risk factors: results from the ICEBERG study // *Integrated blood pressure control.* 2008;1:5–13. DOI:10.2147/ibpc.s3809.
11. *De Rojas F.D., De Frutos T., Ponte A., Chacón J.M., Vitale G.C.* Coronary heart disease and dyslipidemia: a cross-sectional evaluation of prevalence, current treatment, and clinical control in a large cohort of Spanish high-risk patients: the PRINCEPS study // *Preventive Cardiology.* 2009; 12 (2): 65–71. DOI: 10.1111/j.1751-7141.2008.00022.x.
12. *Муркамилов И.Т.* Взаимосвязь гипертриглицеридемии и типов ремоделирования левого желудочка у больных хронической болезнью почек / И.Т. Муркамилов, И.С. Сабиров, В.В. Фомин [и др.] // *Терапевтический архив.* 2019. Т. 91. № 6. С. 93–99. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000047.
13. *Сабиров И.С.* Распространенность факторов риска среди больных хронической ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста / И.С. Сабиров, Н. Ахмад, С.А. Искендерова // *Вестник КPCY.* 2014. Т. 14. № 4. С. 143–146.
14. *Liao D., Mo J., Duan Y., Lin H.M., Darnell M., Qian Z.* The joint effect of hypertension and elevated LDL-cholesterol on CHD is beyond additive // *Eur Heart J.* 2004; 25 (Suppl): S235.
15. *Poulter N.R., Zographos D., Mattin R., Sever P.S., Thom S.M.* Concomitant risk factors in hypertensives: a survey of risk factors for

- cardiovascular disease amongst hypertensives in English general practices // *Blood Pressure* 1996; 5: 209–215. DOI: 10.3109/08037059609079673,
16. *Daskalopoulou S.S., Mikhailidis D.P., Elisaf M.* Prevention and treatment of the metabolic syndrome // *Angiology* 2004; 55: 589–612. DOI: 10.1177/00033197040550i601.
 17. *Matsubara K., Yamamoto Y., Sonoyama K., Igawa G., Furuse M., Yatsuhashi T. et al.* Current status of lipid management of hypertensive patients // *Hypertens Res* 2003; 26: 699–704. DOI: 10.1291/hypres.26.699
 18. *Halperin R.O., Sesso H.D., Ma J., Buring J.E., Stampfer M.J., Gaziano J.M.* Dyslipidemia and the risk of incident hypertension in men // *Hypertension* 2006; 47: 45–50. DOI: 10.1161/01.HYP.0000196306.42418.0e
 19. *Pereira A.C., Sposito A.C., Mota G.F., Cunha R.S., Herkenhoff F.L., Mill J.G. et al.* Endothelial nitric oxide synthase gene variant modulates the relationship between serum cholesterol levels and blood pressure in the general population: new evidence for a direct effect of lipids in arterial blood pressure // *Atherosclerosis* 2006; 184: 193–200. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.03.035
 20. *Лутинская З.А.* Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока / З.А. Лутинская // *Вестник КРСУ.* 2003. Т. 3. № 7. С. 98–107.
 21. *Илюхин О.В.* Скорость распространения пульсовой волны и эластические свойства магистральных артерий: факторы, влияющие на их механические свойства / О.В. Илюхин, Ю.М. Лопатин // *Вестник ВолГМУ.* 2006; 1: 1–8. УДК 611.13-07:612.15
 22. *Epstein M., Campese V.M.* Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on renal function // *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 2–14. DOI: 10.1053/j.ajkd.2004.08.040
 23. *Mach F., Baigent C., Catapano A. et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // *European Heart Journal*, Vol. 41. Issue 1. 1 January 2020, Pages 111–188. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
 24. *Grigore L., Norata G.D., Catapano A.L.* Combination therapy in cholesterol reduction: focus on ezetimibe and statins // *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4 (2):267–278. DOI:10.2147/vhrm.s1204.
 25. *Bays H.E., Neff D., Tomassini J.E., Tershakovec A.M.* Ezetimibe: cholesterol lowering and beyond // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008;6 (4):447–470. DOI: 10.1586/14779072.6.4.447.
 26. *McKenney J.M., Farnier M., Lo K.W. et al.* Safety and efficacy of long-term co-administration of fenofibrate and ezetimibe in patients with mixed hyperlipidemia // *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1584–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.11.072.
 27. *Williams B., Mancina G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur Heart J.* 2018; 39:3021–104. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
 28. *Banach M., Nikfar S., Rahimi R., Bielecka-Dabrowa A., Pencina M.J., Mikhailidis D.P.* Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group et al. The effects of statins on blood pressure in normotensive or hypertensive subjects—a meta-analysis of randomized controlled trials // *Int J Cardiol.* 2013;168 (3):2816–2824. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.03.068
 29. *Banach M., Mikhailidis D.P., Kjeldsen S.E., Rysz J.* Time for new indications for statins? // *Med Sci Monit.* 2009;15(12):MS1–5. PMID: 19946240.
 30. *Ferrier K.E., Muhlmann M.H., Baguet J.P., Cameron J.D., Jennings G.L., Dart A.M. et al.* Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension // *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1020–1025. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)01717-5.
 31. *Milionis H.J., Kakafika A.I., Tsouli S.G., Athyros V.G., Bairaktari E.T., Seferiadis K.I. et al.* Effects of statin treatment on uric acid homeostasis in patients with primary hyperlipidemia // *Am Heart J* 2004; 148: 635–640. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.04.005.
 32. *Levitan I., Christian A.E., Tulenko T.N., Rothblat G.H.* Membrane cholesterol content modulates activation of volume-regulated anion current in bovine endothelial cells // *J Gen Physiol* 2000; 115: 405–416. DOI: 10.1085/jgp.115.4.405.
 33. *Tycinska A.M., Janica J., Mroczo B., Musial W.J., Sawicki R., Sobkowicz B., Kaminski K., Lebkowska U., Szmikowski M.* Hypotensive effect of atorvastatin in hypertensive patients: the association among flow-mediated dilation, oxidative stress and endothelial dysfunction // *Arch Med Sci.* 2011;7 (6):955–962. DOI: 10.5114/aoms.2011.26606.
 34. *Kanbay M., Yildirim A., Bozbas H., Ulus T., Bilgi M., Muderrisoglu H. et al.* Statin therapy helps to control blood pressure levels in hypertensive

- dyslipidemic patients // *Renal Failure* 2005; 27: 297–303. PMID: 15957546.
35. Magen E., Viskoper R., Mishal J., Priluk R., Berezovsky A., Laszt A. et al. Resistant arterial hypertension and hyperlipidemia: atorvastatin, not vitamin C, for blood pressure control // *Isr Med Assoc J* 2004; 6: 742–746. PMID: 15609886.
36. Prasad G.V.R., Ahmed A., Nash M.M., Zaltzman J.S. Blood pressure reduction with HMG-CoA reductase inhibitors in renal transplant recipients // *Kidney Int* 2003; 63: 360–364. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00742.x.
37. Terzoli L., Mircoli L., Raco R., Ferrari A.U. Lowering of elevated ambulatory blood pressure by HMG-CoA reductase inhibitors // *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46: 310–315. DOI: 10.1097/01.fjc.0000175432.56789.e6
38. Baigent C., Keech A., Kearney P.M., Blackwell L., Buck G., Pollicino C., Kirby A., Sourjina T., Peto R., Collins R., Simes R. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins // *Lancet* 2005; 366: 1267–1278.
39. Ikeda S., Maemura K. Ezetimibe and Vascular Endothelial Function // *Current Vascular Pharmacology* 9 (1):87–98·November 2010. DOI: 10.2174/157016111793744797.
40. Qin J., Wang L.L., Liu Z.Y., Zou Y.L., Fei Y.J., Liu Z.X. Ezetimibe Protects Endothelial Cells against Oxidative Stress through Akt/GSK-3 β Pathway // *Curr Med Sci.* 2018 Jun; 38 (3):398–404. DOI: 10.1007/s11596-018-1892-3. Epub 2018 Jun 22. DOI: 10.1007/s11596-018-1892-3.
41. Ballantyne C.M., Weiss R., Moccetti T., Vogt A., Eber B., Sosef F. et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study) // *Am J Cardiol* 2007, 99:673–680. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.10.022.