ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ЛИЗИНОПРИЛОМ И СИМВАСТАТИНОМ – РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ «ЭЛАСТИКА»

Агеев Ф.Т.[1], Плисюк А.Г.[1], Кулев Б.Д.[1], Азизова О.А.[2], Волкова Э.Г.[3], Гапон Л.И.[4], Сусликов А.В.[5], Асейчев А.В.[2]*

НИИ Кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ, Москва [1]; ФГУ НИИ физико-химической медицины Росздрава, Москва [2]; Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования, Челябинск [3]; Тюменский кардиологический центр – филиал НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН, Тюмень [4]; Больница Пущинского научного центра РАН, Пущино [5]

Современная концепция лечения больных как с артериальной гипертонией (АГ), так и с гиперлипидемией (ГЛП) ставит своей главной целью не изолированное снижение артериального давления (АД) или уровня холестерина, а максимальное снижение общего риска развития смертельных сердечно-сосудистых осложнений (ССО)[1,2]. Кратчайший путь для достижения этой цели видится в одновременном сочетанном использовании препаратов, обладающих не только мощным гипотензивным или гиполипидемическим влиянием, но также собственным органо – и ангиопротективным действием. В полной мере этим качествам отвечают ингибиторы АПФ (иАПФ) и ингибиторы ГМК-КоА редуктазы (статины), каждые из которых, помимо «основного» для них действия (для иАПФ – гипотензивного, для статинов – гиполипидемического), оказывают прямое защитное влияние на органы-мишени.

Механизмы ангиопротективного действия иАПФ и статинов по своей природе различны, но есть и общие черты. В частности, и ИАПФ и статины могут улучшать функцию эндотелия за счёт прямого влияния на эндотелиальную NO-синтазу [3,4]. Другим универсальным ангиопротективным механизмом может быть антиоксидантное действие, основанное на устранении негативного влияния свободных радикалов кислорода на эндотелиальные клетки [5,6,7]. Однако какой из эффектов будет преобладать у больных высокого риска ССО остается малоизученным.

Ингибитор АПФ лизиноприл и ингибитор ГМК-КоА редуктазы симвастатин являются эффективными проверенными препаратами для контроля за АД и уровнем холестерина. Известно, что каждый из них обладает также самостоятельным вазопротективным влиянием. Однако, остается не ясным, будут ли положительные сосудистые эффекты этих препаратов «суммироваться» при их комбинированном применении и каков непосредственный механизм кумуляции ангиопротективного действия.

Материал и методы

Данная работа представляет собой многоцентровое, открытое, рандомизированное, сравнительное проспективное исследование, в которое были включены 130 мужчин и женщин 40-80 лет с АГ 1-3 степени и умеренной ГЛП (уровнем сывороточного холестерина <6,5 ммоль/л). Помимо повышенного АД и умеренной ГЛП, обязательным условием было наличие у пациента «отягощающего» фактора в виде или сочетанного заболевания (сахарного диабета 2 типа, клинически выраженного атеросклероза периферических артерий), или признака поражения одного из органов-мишеней (гипертрофии левого желудочка по данным ЭКГ или ЭхоКГ, микроальбуминурии или нарушения мозгового кровообращения в анамнезе), или наличия 2-х или более сопутствующих факторов риска ССО (возраст для мужчин > 55 лет и для женщин > 65 лет, курения, индекса массы тела > 30 кг/м^2, нарушенного теста толерантности к глюкозе, семейного анамнеза ранних ССЗ у родственников). Никто из больных менее чем за 4 недели до первого визита не должен был принимать никаких гиполипидемических препаратов и ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА). Обязательным условием была стабильность любой сопутствующей терапии за 4 недели до включения в исследование и в течение всего периода исследования. В исследование не включались больные с доказанной ИБС, а также с гипертриглицеридемией, вторичной гиперлипидемией, клинически выраженной почечной, печеночной и сердечной недостаточностью, острыми инфекционными заболеваниями и травмами, а также при наличии принятых противопоказаний к применению статинов и ингибиторов АПФ.

После отбора все больные в каждом из 4 центров* были случайным образом рандомизированы в 2 группы (рис.1).

Больным 1 группы (n=65) был назначен лизиноприл (Диротон, «Гедеон Рихтер») в возрастающих дозах от 5 до 40 мг/сут. Больным 2 группы (n=65) сразу была назначена комбинация лизиноприла также в возрастающих дозах от 5 до 40 мг/сут с симвастатином (Симвастол, «Гедеон Рихтер») в постоянной дозе 20 мг/сут. Титрование дозы лизиноприла в обеих группах проводилось до достижения целевого уровня АД < 140 и 90 мм рт.ст. Исследуемые препараты всем больным выдавались бесплатно на весь срок наблюдения. Контрольное и финальное клинические иссле-

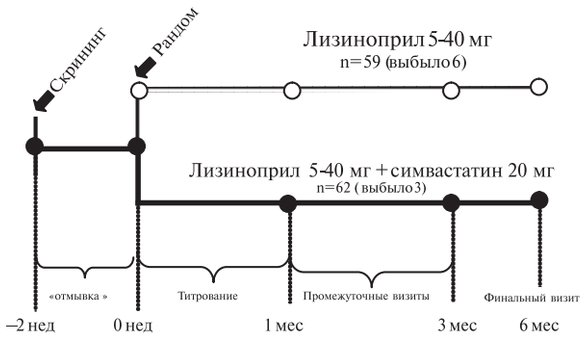

Рис. 1. Дизайн исследования.

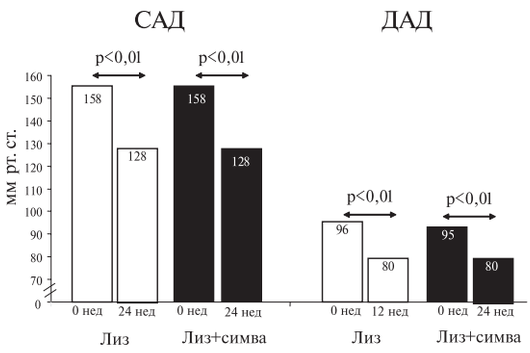

Рис. 2. Динамика АД на фоне терапии в сравниваемых группах.

дования проводились исходно и спустя 3 и 6 месяцев после начала лечения и включали в себя: общеклиническое обследование с оценкой переносимости терапии, офисное измерение АД, ЭКГ и определение стандартного биохимического профиля; определение риска смерти от ССЗ по SCORE. Ультразвуковое исследование бедренных артерий с определением ригидности сосудистой стенки по индексу жесткости β (выполнялось в 2-х центрах; n=55), а также проба с реактивной гиперемией с определением прироста диаметра плечевой артерии (поток – зависимая вазодилатация – ПЗВД) проводились по стандартной методике [16] исходно и спустя 24 недели. Кроме этого всем больным в эти же сроки выполнялась объемная сфигмография с определением плече – лодыжечной скорости пульсовой волны (СПВ) на приборе VASERA VS-1000 фирмы Fukuda Denshi. О степени выраженности процессов окислительного стресса судили исходно и также через 6 месяцев по содержанию малонового диальдегида в изолированных липопротеинах низкой плотности ($МДА_{ЛПНП}$). Для оценки состояния антиокислительной системы определяли эритроцитарную активность супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО), участвующую в утилизации липидных гидропероксидов. Кроме того, для каждого больного высчитывали индекс окислительной устойчивости ЛНП как соотношение ГПО/МДА. При определении показателей окислительного стресса образцы венозной крови больных помещали в пробирки с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) и, после центрифугирования, полученную плазму замораживали при температуре –70 C^{o} вплоть до выполнения анализа. Все исследования окислительного стресса выполнялись централизо-

Таблица 1

Исходные характеристики лиц, включенных в исследование

Показатели	**Группа 1 Лизиноприл (n=59)**	**Группа 2 Симва+лизиноприл (n=62)**	***p***
Возраст, *лет*	56 (50;64)	58 (54;68)	0,1
Мужчины/женщины	19/40	25/37	нд
Систолическое АД, *мм рт.ст.*	158 (152;165)	158 (150;154)	нд
Диастолическое АД, *мм рт.ст.*	96 (92;98)	95 (90;98)	нд
ЧСС, $мин^{-1}$	68 (63;74)	71 (65;76)	нд
Индекс массы тела, $кг/м^2$	31 (27;34)	31 (28;33)	нд
Общий холестерин, *ммоль/л*	6,0 (5,6; 6,3)	6,4 (6,0;6,5)	0,1
Анамнез			
Курение (%)	45,8	50,0	нд
ОНМК (%)	11,9	4,8	нд
Длительность АГ, *лет*	7 (5;10)	10 (6;15)	нд
Сахарный диабет (%)	13,6	12,9	нд
SCORE (балл)	6 (3;7)	7 (4,11)	0,1
Терапия:			
иАПФ (до включения)	67%	63%	нд
β-блокаторы	52,5%	56,5%	нд
Статины (до включения)	2%	3%	нд
Антагонисты кальция	39%	42%	нд

Примечание: данные представлены как медиана (25-й процентиль;75-й процентиль).

Таблица 2

Влияние терапии на показатели липидного обмена, СРБ и SCORE в сравниваемых группах

	1 группа Лизиноприл (n=59)			2 группа Лизиноприл +симвастатин (n=62)			p между Δ%
	0 нед	24 нед	Δ%	0 нед	24 нед	Δ%	
ОХС, ммоль/л P_{0-24}	6,0 (5,6;6,3)	5,6 (5,0;6,0) 0,0006	-4,8	6,4 (6,0;6,5)	4,6 (4,3;5,3) 0,0000	-26,6	0,0000
ХС-ЛНП ммоль/л P_{0-24}	3,9 (3,3;4,4)	3,5 (3,2;4,0) 0,0004	-9,4	4,3 (3,9;4,6)	2,9 (2,4;3,5) 0,0000	-34,3	0,0000
СРБ	2,5 (0,6;4,0)	2,2 (0,3;4,0) нд	-7,5	2,8 (1,0;4,2)	2,4 (0,8;3,9) 0,15	-15,8	нд
SCORE баллы P_{0-24}	6 (3;7)	4 (2;5) 0,0000	-33,3	7 (4;11)	4 (2;6) 0,0000	-55,1	0,0000

ванно в лаборатории ФГУ НИИ физико-химической медицины.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка полученных результатов была выполнена независимым биостатистиком с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США) методами непараметрической статистики. Для «количественных» показателей рассчитывали медиану и интерквартильный размах (значения 25-го и 75-го процентилей). Для «качественных» и «порядковых» показателей определяли частоту выявления показателя в процентах или частоту регистрации разных ранговых оценок показателя соответственно. При анализе межгрупповых различий количественных показателей рассчитывали значения U-критерия Манна-Уитни; при анализе внутригрупповой динамики исследуемых показателей применялся парный тест Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

До конца исследования дошли 59 больных из группы лизиноприла (выбыло 6) и 62 больных из группы комбинированной терапии (выбыло 3). Из 9 выбывших больных в 6 случаях причиной прекращения терапии исследуемыми препаратами был сухой кашель, 3 больных выбыло по немедицинским причинам.

Больные, распределенные в сравниваемые группы, по основным исходным клинико-демографическим показателям достоверно не отличались друг от друга (табл.1). Тем не менее, пациентов из группы комбинированной терапии отличал несколько больший возраст, они показали тенденцию к более высокому уровню общего холестерина и среднему баллу индекса SCORE. Средняя доза лизиноприла у больных этой группы оказалась недостоверно выше, чем у больных первой группы: 20,3±11,3 мг/сут против 16,1±7,7 мг/сут, соответственно (p=0,086).

В обеих группах лечения к концу исследования было достигнуто сопоставимое и достоверное снижение как систолического, так и диастолического АД (рис. 2).

Процент больных, достигших целевого уровня АД < 140 и 90 мм рт.ст., в 1 и 2 группах составил 98,3% и 95,2%, соответственно (p>0,1).

Влияние терапии на липиды, СРБ и индекс SCORE представлено в табл. 2. В обеих группах отмечалось достоверное снижение как ОХС, так и ХСЛНП. Однако степень этого снижения была достоверно больше в группе лизиноприл +симвастатин.

Процент больных, достигших уровня ХСЛНП <2,5 ммоль/л, также был больше в группе комбинированной терапии: 37,7% против 10,7% в первой группе, причем данное превышение было статистически значимым (двусторонний точный критерий Фишера, p =0,001).

Уровень СРБ достоверно не менялся ни в одной из групп, однако при комбинированной терапии наметилась тенденция к снижению последнего (табл. 2).

Проводимое лечение сопровождалось достоверным снижением индекса SCORE в обеих группах, но степень этого снижения была более выраженной в группе комбинированного лечения (33,3% против 55,1%, соответственно, p=0,0000).

Влияние терапии на поток-зависимую вазодилатацию и показатели жесткости сосудистой стенки (таб.3). При проведении пробы с реактивной гиперемией через 6 месяцев лечения в обеих группах было выявлено достоверное увеличение прироста диаметра плечевой артерии. Однако степень увеличения вазодилатации в группе комбинированной терапии имела тенденцию к превышению по сравнению с группой монотерапии лизиноприлом (16,1% против 6,0%, соответственно, p=0,1).

Таблица 3

Влияние терапии на поток-зависимую вазодилатацию и показатели жесткости сосудистой стенки в сравниваемых группах

	1 группа Лизиноприл (n=59)			2 группа Лизиноприл +симвастатин (n=62)			p между Δ%
	0 нед	24 нед	Δ%	0 нед	24 нед	Δ%	
ПЗВД, % P_{0-24}	8,4 (4,6;13,5)	10,6 (6,4;16,8) 0,046	6,0	6,6 (3,7;10,4)	8,0 (5,2;14,4) 0,0000	16,1	0,1
СПВ, *м/с* P_{0-24}	12,9 (12,1;16,4)	13,2 (11,6;15,9) 0,047	-5,6	14,9 (13,5;16,8)	14,7 (12,5;15,9) 0,038	-3,6	Нд
Индекс β, (n=55) P_{0-24}	11,6 (9,0;14,8)	12,0 (8,0;20,3) нд	0,5	12,0 (9,1;21,9)	11,0 (9,0;12,5) нд	-11,6	нд

Показатель СПВ, отражающий жесткость сосудистой стенки, достоверно снижался как в группе моно-, так и комбинированной терапии (на – 5,6% и – 3,6%, соответственно). Индекс жесткости β достоверно не менялся ни в одной из групп (табл.3).

Влияние терапии на показатели окислительного стресса и антиоксидантной системы в сравниваемых группах

Монотерапия лизиноприлом практически не влияла на уровень окислительного стресса ($МДА_{ЛПНП}$), однако сопровождалась повышением активности антиоксидантных ферментов: ГПО (p=0,051) и СОД (p=0,0000). В то же время в группе комбинированного лечения отмечалось достоверное изменение обоих процессов – как снижение $МДА_{ЛПНП}$, так и повышение ГПО и СОД. В результате индекс окислительной устойчивости ЛПНП в первой группе практически не изменялся (4,1%, p=0,16), а в группе комбинированной терапии достоверно возрастал в среднем на 22,7% (различия между группами недостоверны).

Взаимосвязь изменений поток-зависимой вазодилатации с динамикой показателей окислительного стресса и антиоксидантной системы на фоне терапии

Динамика величины ПЗВД находилась в достоверной обратной корреляционной связи с изменением уровня $МДА_{ЛПНП}$: r= – 0,29, p=0,028.

Обсуждение

Полученные в нашем исследовании данные показали, что у больных с АГ, умеренной ГЛП и высоким риском ССО терапия иАПФ лизиноприлом приводит к ожидаемому снижению АД, умеренному улучшению липидного профиля, снижению СПВ и росту антиоксидантной активности плазмы. Однако комбинированное применение лизиноприла с симвастатином имеет преимущество по сравнению с терапией одним лишь иАПФ. Это проявляется более выраженной динамикой практически всех исследуемых показателей, включая, естественно, уровень липидов, С-рективного белка, функциональное состояние эндотелия, а также окислительную устойчивость плазмы. И, хотя эти параметры являются лишь «сур-

Таблица 4

Влияние терапии на показатели окислительного стресса и антиоксидантной системы в сравниваемых группах

	1 группа Лизиноприл (n=59)			2 группа Лизиноприл +симвастатин+ (n=62)			p между Δ%
	Исходно	24 нед	Δ%	Исходно	24 нед	Δ%	
$МДА_{ЛПНП}$ *нмоль/мг белка* P_{0-24}	4,6 (3,6;6,4)	4,3 (3,9;5,3) 0,17	-8,4	5,5 (4,0;6,5)	4,5 (3,8;5,5) 0,038	-11,8	нд
СОД, *ед/г Hb* P_{0-24}	3124,8 (2745,1; 3928,0)	4010,4 (3508,0; 4826,0) 0,0000	23,3	3010,1 (2746,4; 3567,2)	3943,3 (3491,5; 4399,3) 0,0000	20,1	нд
ГПО, *ед/г Hb* P_{0-24}	62,4 (45,6;82,1)	75,8 (34,8;88,9) 0,051	2,4	61,2 (35,4;76,5)	73,5 (47,2;88,4) 0,0004	7,4	нд
ГПО/МДА P_{0-24}	14,4 (6,9;21,9)	17,0 (7,2;22,7) 0,16	4,1	11,5 (6.3;18,2)	16,1 (10,7;21,0) 0,0015	22,7	нд

Таблица 5

Взаимосвязь изменений поток-зависимой вазодилатации с динамикой показателей окислительного стресса и антиоксидантной системы на фоне терапии

Показатель	r	p
Δ% МДА $_{ДОНП}$	r= – 0,29,	p=0,028
Δ% СОД		
Δ% ГПО		
Δ% ГПО/МДА		

рогатами» прогноза, их положительные изменения находятся в полном соответствии с данными известного исследования ASCOT [8], в котором у аналогичных больных присоединение аторвастатина к гипотензивной терапии (антагонистом Ca^{2+} ± иАПФ) за 3,3 года наблюдения приводило к 53% снижению риска развития «твёрдой» первичной точки (инфаркта миокарда или смерти от ИБС) по сравнению с той же гипотензивной терапией, но без аторвастатина.

Аналогично ASCOT, в исследовании GREACE комбинация статина с иАПФ также почти вдвое превосходила монотерапию одними ингибиторами АПФ по влиянию на основные сердечно-сосудистые осложнения [10]. По мнению авторов, усиление клинического эффекта при комбинации иАПФ со статинами было обусловлено не синергизмом их гипотензивного воздействия, а взаимоусиливающим ангиопротективным эффектом на тканевом и клеточном уровне [9,10].

Единственным параметром, который не показал превосходства комбинации перед монотерапией, было артериальное давление. Известно, что статины сами по себе способны понижать АД [11], но в нашем исследовании объединение симвастатина с лизиноприлом не сопровождалось дополнительным приростом гипотензивного эффекта. Это могло быть обусловлено тем, что при рандомизации в группу комбинированной терапии попали несколько более тяжелых и пожилых больных, у которых, как известно, труднее контролировать АД [1]. Однако, скорее всего, это объясняется отсутствием у симвастатина такого значительного гипотензивного влияния, которое могло бы усилить и без того адекватный гипотензивный эффект иАПФ лизиноприла. Продолжая аналогию с исследованиями ASCOT и GREACE, нужно отметить, что в этих мега-исследованиях комбинация антигипертензивных препаратов со статином так – же не показала преимущества перед монотерапией в плане снижения АД [8,10]. Тем не менее, при равном гипотензивном действии комбинация препаратов была значительно эффективнее монотерапии по снижению риска главных ССО.

Несмотря на очевидность прогностического превосходства комбинации препаратов, такое преимущество прослеживается далеко не во всех исследованиях. Так, например, раздельный анализ, проведенный в исследовании HPS, не выявил достоверных различий в эффективности влияния симвастатина на главные ССО в подгруппах больных, получавших и не получавших терапию ингибиторами АПФ [12]. Аналогично этому, в исследовании PHYLLIS [13] у больных АГ с сопутствующей ГЛП и бессимптомным атеросклерозом одновременный прием фозиноприла и правастатина не обеспечивал дополнительной профилактики прогрессирования атеросклероза (увеличения толщины стенки сосуда) по сравнению с монотерапией одним лишь фозиноприлом.

С чем это могло быть связано? По мнению авторов PHYLLIS, отсутствие явного преимущества комбинации могло быть обусловлено разными причинами – в том числе и тем, что сочетание иАПФ и статина больше влияет не на толщину стенки, а на ее «качественный» состав и функциональные свойства [13]. Таким образом, «секрет» превосходства комбинации следует искать в её качественном влиянии на механические и функциональные свойства сосудистой стенки и требует выяснения более глубинных механизмов этого превосходства.

Действительно, как показали наши данные, за 6 месяцев наблюдения лишь в группе комбинированного лечения наметилась тенденция к улучшению эластических свойств сосудистой стенки (снижению УЗ индекса жесткости), хотя скорость пульсовой волны, также отражающая эластичность артерий, снижалась в обеих группах одинаково.

Известно, что улучшение механических свойств сосудистой стенки наступает после/на фоне восстановления функциональных ресурсов сосудистого эндотелия. Поэтому более ранним и чувствительным маркером «оздоровления» сосуда на фоне ангиопротективной терапии является величина поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) при пробе с реактивной гиперемией. Именно эта проба в нашем исследовании показала отчетливое превосходство комбинированной терапии перед монотерапией (16,1% vs 6,0%, соответственно, p=0,1). Другими словами, влияние одного лизиноприла на функциональное состояние эндотелия оказалось не очень значимым. Этот факт не стал неожиданностью, поскольку и в других, более крупных, исследованиях терапия одним ингибитором АПФ не приводила к значительному улучшению ПЗВД. Так, в исследовании PERFECT (часть исследования EUROPA) терапия периндоприлом достоверно не превосходила плацебо по способности улучшать ПЗВД [15].

Можно предположить, что «ведущим игроком» в комбинации препаратов, улучшающим функцию эндотелия, является не ингибитор АПФ, а статин. Способность статинов улучшать функциональные способности сосудистого эндотелия была подтверждена огромным числом исследований и даже легла в основу концепции «плейотропных» эффектов этого

класса препаратов [6]. Проявлением такого плейотропного влияния симвастатина в нашем исследовании стал тот факт, что лишь в группе комбинированной терапии (т.е. в присутствии симвастатина) отмечалась тенденция к снижению С-реактивного белка (-15,8%, p=0,15), чего не наблюдалось в группе монотерапии лизиноприлом. Важность противовоспалительного влияния статинов, маркером которого является снижение СРБ, недавно была подтверждена в крупнейшем исследовании JUPITER, в котором применение розувастатина у больных с исходно высоким уровнем СРБ приводило к снижению на 44% риска развития главных ССО [14].

Исходя из этого, следует предположить, что одной из главных причин превосходства комбинированной терапии в нашем исследовании могло стать её более выраженное противовоспалительное влияние, обусловленное наличием в комбинации симвастатина. Действительно, лишь во 2 группе имело место достоверное и существенное (на 22,7%, p=0,0015) повышение индекса окислительной устойчивости ЛПНП – одного из чувствительных маркёров воспаления. Причем, противовоспалительное превосходство комбинации препаратов обеспечивалось «двусторонним» эффектом: как уменьшением выраженности окислительного стресса (снижением уровня $МДА_{лпнп}$), так и повышением активности антиоксидантных ферментов – СОД и ГПО. Следует заметить, что противовоспалительный эффект в группе монотерапии тоже существовал, но был «односторонним» и ограничивался лишь повышением активности антиоксидантных ферментов. В результате индекс окислительной устойчивости ЛПНП в 1 группе практически не менялся (4,1%, p=0,16), а значит и повреждающее воздействие воспаления на эндотелий сосудов этих больных сохранялось. Это предположение основывается на данных корреляционного анализа, подтверждающих существование достоверной обратной связи между Δ% $МДА_{лпнп}$ и Δ% ПЗВД (r= – 0,29, p=0,028): где нет снижения МДА, там не улучшения ПЗВД.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что лишь комбинация иАПФ и статина способна полноценно восстанавливать баланс оксидативных/антиоксидантных процессов и надёжно устранять повреждающее влияние воспаления на сосудистый эндотелий. Кроме того, анализ оксидативных эффектов позволяет предположить, что на воспалительный процесс препараты действуют поразному: статины «отвечают» за снижение окислительного стресса, а иАПФ – за активацию защитных антиоксидантных ферментов. Преимущественное влияние иАПФ на уровень антиоксидантных ферментов, а статинов – на уровень МДА, отмечалось и другими авторами.

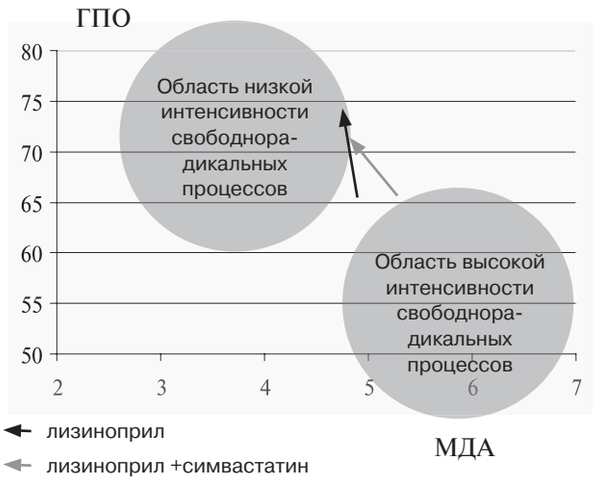

Рис. 3. Влияние терапии в группах на $МДА_{лпнп}$ (маркер выраженности окислительного стресса) и ГПО (характеризующий антиоксидатные защитные механизмы).

Более наглядно различие оксидативного действия терапии в двух группах представлено на рис. 3.

Видно, что комбинация лизиноприла с симвастатином, уменьшая содержание $МДА_{лпнп}$ и повышая содержание ГПО, смещает окислительный баланс точно в «цель» – область низкой интенсивности свободнорадикальных процессов. В отличие от этого, один лизиноприл, мало влияя на $МДА_{лпнп}$ и воздействуя только на ГПО, смещает окислительный баланс мимо «цели» – области низкой интенсивности свободнорадикальных процессов.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что монотерапия ингибитором АПФ лизиноприлом снижает степень риска ССО у больных с АГ и умеренной ГЛП, в основе которого лежит гипотензивный и умеренный позитивный сосудистый эффект препарата. Однако в полной мере защита таких больных возможна лишь при комбинации иАПФ со статином. При аналогичном по силе гипотензивном воздействии на фоне комбинированного лечения наблюдается суммация ангиопротективных эффектов каждого из препаратов, что проявляется более выраженным, чем при монотерапии лизиноприлом, восстановлением функциональных свойств эндотелия сосудов и снижением жесткости сосудистой стенки. Синергизм ангиопротективного действия препаратов связан с усилением противовоспалительного влияния и основан на различии механизмов оксидативного воздействия: иАПФ лизиноприл усиливает выработку защитных антиоксидантных ферментов, а симвастатин снижает выраженность окислительного стресса. Улучшение функционального состояния сосудистого эндотелия на фоне терапии находится в обратной пропорциональной зависимости от степени снижения окислительного стресса.

Литература

1. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (третий пересмотр)//Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6). Приложение 2.
2. Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (третий пересмотр)//Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6(6). Приложение 3.
3. Vascular Endothelium. Physiology, pathology, and therapeutic opportunities/ Editors Born GV and Shwartz CJ. – Stuttgart: Schattauer, 1997.
4. Angiotensin Converting Ensyme Inhibitors: the advance continues/ 3th edit. Lionel H.Opie. Author's publishing house New York, University of Cape Town Press, 1999.
5. О.П.Шевченко, А.О.Шевченко. Статины. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы// Реафарм, Москва, 2003.
6. Аронов Д.М. Плеотропные эффекты статинов// Кардиология 2008; 8: 60-68.
7. Scribner A., Loscalzo J., Napoli C. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function and oxidant stress// Eur. J. Pharmacol. 2003;482:95—9.
8. Sever P. et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial// Eur. Heart J. (2006) 27, 2982-2988.
9. Sever P., Poulter N. Blood pressure reduction is not the only determinant of outcome// Circulation 2006;113: 2754-2774.
10. Athyros VG et al. Effect of statins and ACE inhibitors alone in combination on clinical outcome in patients with coronary heart disease// J. Hum. Hypertens. 2004; 11:781-788.
11. Borgi C. Interaction between hypercholesterolemia and hypertension: implication for therapy// Curr Opin Nephrol Hypertens 2002; 11:489-496.
12. Heart Protection Study Collaboration Group. MRC/BHF Heart Protection Studyof cholesterol lowering with simvastatin in 20536 hogh-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial// Lancet 2002;360:7-22.
13. Zanchetti A. et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril of hydrochorothiazide with of without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS – a randomized double-blind trial//Stroke 2004;35:2807-2812.
14. Ridker P. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein// N Engl J Med 2008; **359**: 2195-2207.
15. Bots M, Remme W, Luscher T. et al. ACE inhibition and endothelial function: The PERFECT study, sub study of the EUROPA trial: Main findings// J Hypertens. 2005;23(suppl 2):S21. Abstract 3B.4.
16. Bots ML et al. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response// Eur. Heart J. (2005) 26,363-368.

Поступила 23/01-2009

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: (495) 414–63–41

[[1]Агеев Ф.Т. (*контактное лицо) – руководитель научно-диспансерного отдела, [1]Плисюк А.Г. – сотрудник научно-диспансерного отдела, [1]Кулев Б.Д. – сотрудник научно-диспансерного отдела, [2]Азизова О.А. – профессор, руководитель лаборатории биофизических основ патологии, [3]Волкова Э.Г. – зав. кафедрой терапии, функциональной диагностики и профилактической медицины, [4]Гапон Л.И. – профессор отделения артериальной гипертонии, [5]Сусликов А.В. – заведующий кардиологическим отделением, [2]Асейчев А.В. – ст. научн. сотр. лаборатории биофизических основ патологии].