

## ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ЛИЗИНОПРИЛОМ И СИМВАСТАТИНОМ НА ЭЛАСТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРУПНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И УМЕРЕННОЙ ГИПЕРЛИПИДЕМИЕЙ

А.Г. Плисюк<sup>1</sup>, Б.Д. Кулев<sup>1</sup>, О.А. Азизова<sup>2</sup>,  
А.Г. Овчинников<sup>1</sup>, Т.В. Фофанова<sup>1</sup>, Ф.Т. Агеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГУ РКНПК Росмедтехнологий, Москва

<sup>2</sup> ФГУ "НИИ физико-химической медицины Росздрава", Москва

Представлены результаты многоцентрового открытого рандомизированного исследования по оценке эффективности комбинированной терапии ингибитором АПФ лизиноприлом и статином симвастатином в сравнении с монотерапией лизиноприлом у 130 мужчин и женщин в возрасте 40–80 лет с артериальной гипертензией I–III степени и умеренной гиперлипидемией. Показано, что 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: ингибитор АПФ лизиноприл усиливает выработку защитных антиоксидантных ферментов, а симвастатин снижает выраженность окислительного стресса.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, гиперлипидемия, окислительный стресс, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, лизиноприл, симвастатин, ангиопротективный эффект

В последние годы появилось много данных, указывающих на существование тесной зависимости между частотой возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и состоянием магистральных сосудов у пациентов из группы высокого риска. На основании этого были сформированы новые, более высокие требования к современным терапевтическим средствам, которые должны не только способствовать коррекции артериальной гипертензии (АГ) или гиперхолестеринемии, но и оказывать органо- и ангиопротективные эффекты.

В полной мере этим требованиям отвечают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые помимо "основного" для них действия (для иАПФ – антигипертензивного, для статинов – гиполипидемического) оказывают прямое защитное влияние на органы-мишени.

Механизмы ангиопротективного действия иАПФ и статинов по своей природе различны, но имеют и общие черты. В частности, и иАПФ, и статины способны улучшать функцию

эндотелия за счет прямого влияния на эндотелиальную NO-синтазу [3, 4]. Другим универсальным ангиопротективным эффектом может быть антиоксидантное действие, обусловленное устранением негативного влияния свободных радикалов кислорода на эндотелиальные клетки [5–7]. Однако вопрос о том, какой из указанных эффектов будет преобладать у больных с высоким риском ССО, остается малоизученным.

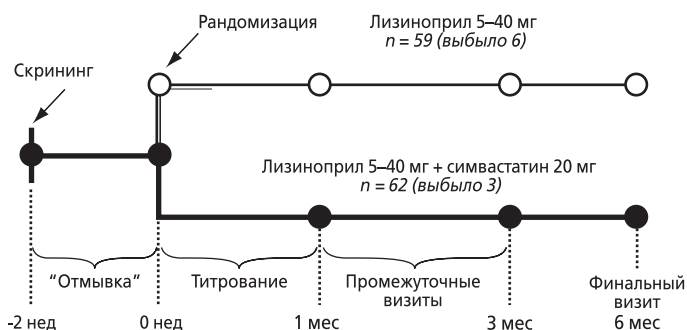
ИАПФ лизиноприл и ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы симвастатин являются хорошо изученными эффективными препаратами, используемыми для контроля над артериальным давлением (АД) и уровнем холестерина (ХС). Известно, что каждый из них обладает также вазопротективным влиянием. Однако остается не ясным, будут ли положительные сосудистые эффекты этих препаратов "суммироваться" при их комбинированном применении и каков непосредственный механизм усиления их ангиопротективного действия.

### Материал и методы

Для решения указанных задач нами было проведено многоцентровое

открытое рандомизированное сравнительное проспективное исследование, в которое были включены 130 мужчин и женщин в возрасте 40–80 лет с АГ I–III степени и умеренной гиперлипидемией (уровень сывороточного ХС < 6,5 ммоль/л). Также обязательным условием включения в исследование было наличие у пациента "отягощающего" фактора в виде или сочетанного заболевания (например, сахарного диабета типа 2 и клинически выраженного атеросклероза периферических артерий), или признаков поражения одного из органов-мишеней (гипертрофии левого желудочка по данным ЭКГ или ЭХОКГ, микроальбуминурии или нарушения мозгового кровообращения в анамнезе), или наличия не менее двух сопутствующих факторов риска ССО (возраст для мужчин > 55 лет и женщин > 65 лет, курение, индекс массы тела > 30 кг/м<sup>2</sup>, нарушенный тест толерантности к глюкозе, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний у родственников). В течение 4 недель до 1-го визита пациенты не должны были принимать какие-либо гиполипидемические средства, иАПФ или блокаторы рецепторов к

Рис. 1. Дизайн исследования



ангиотензину II. Обязательным условием была неизменность любой сопутствующей терапии за 4 недели до включения в исследование и в течение всего периода наблюдения.

В исследование не включались больные с доказанной ишемической болезнью сердца, а также с гипертриглицеридемией, вторичной гиперлипидемией, клинически выраженной почечной, печеночной и сердечной недостаточностью, острыми инфекционными заболеваниями и травмами, а также при наличии противопоказаний к применению статинов и иАПФ. После проведенного скрининга все больные были рандомизированы в две группы (см. рис. 1).

Больным 1-й группы ( $n = 65$ ) был назначен лизиноприл (Диротон, Гедеон Рихтер) в возрастающих дозах от 5 до 40 мг/сут. Больным 2-й группы ( $n = 65$ ) была назначена комбинация лизиноприла (Диротона) также в возрастающих дозах от 5 до 40 мг/сут с симвастатином (Симвастолом, 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 выдавались всем больным бесплатно на весь срок наблюдения.

Клиническое обследование проводилось исходно, через 3 и 6 месяцев после начала лечения и включало: общеклинический осмотр с оценкой переносимости терапии, офисное измерение АД, выполнение ЭКГ и определение стандартного биохимического профиля, оценку риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний по SCORE.

Ультразвуковое исследование бедренных артерий с определением ригидности сосудистой стенки по индексу жесткости  $\beta$  (выполнялось в 2 центрах;  $n = 55$ ) и проба с реактивной гиперемией с определением прироста диаметра плечевой артерии (потокозависимая вазодилатация – ПЗВД) проводились по стандартной методике [16] исходно и спустя 24 недели. Кроме того, всем больным в те же сроки выполнялась объемная сфигмография с определением плече-лодыжечной скорости пульсовой волны (СПВ) на приборе VASERA VS-1000 фирмы Fukuda Denshi.

Выраженность процессов окислительного стресса исходно и через 6 месяцев оценивали по содержанию малонового диальдегида в изолированных липопротеидах низкой плотности (МДА<sub>лпнп</sub>). Для оценки состояния антиокислительной системы определяли эритроцитарную активность супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО), участвующих в утилизации липидных гидропероксидов. Кроме того, для каждого больного высчитывался индекс окислительной устойчивости ЛПНП 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  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  до момента выполнения анализа. Все исследования окислительного стресса выполнялись централизованно в лаборатории ФГУ “НИИ физико-химической медицины” Росздрава.

Статистическая обработка полученных результатов была выполнена неза-

висимым медико-биологическим статистиком с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США) с использованием стандартных алгоритмов непараметрической статистики. Для “количественных” показателей рассчитывали медиану и интерквартильный размах (значения 25-го и 75-го перцентилей). 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, если вероятность абсолютно случайного их характера не превышала 5 % ( $p < 0,05$ ).

## Результаты

Исследование полностью закончили 59 больных из группы лизиноприла (выбыли 6 человек) и 62 пациента группы комбинированной терапии (выбыли 3 человека). Из девяти выбывших больных в шести случаях причиной прекращения терапии исследуемыми препаратами был сухой кашель, трое выбыли 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 характеризовались тенденцией к более высокому уровню общего холестерина и среднему баллу индекса SCORE. Средняя доза лизиноприла у больных этой группы оказалась недостоверно выше, чем у пациентов первой группы:  $20,3 \pm 11,3$  против  $16,1 \pm 7,7$  мг/сут ( $p = 0,086$ ).

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

Доли больных, достигших целевых уровней АД < 140 и 90 мм рт. ст., в 1-й и 2-й группах составили 98,3 и 95,2 % соответственно ( $p > 0,1$ ).

Влияние терапии на уровни липидов, С-реактивного белка (СРБ) и индекс SCORE представлено в *табл. 2*. В обеих группах отмечено достоверное снижение концентраций общего ХС и ХС ЛПНП. Однако степень этого снижения была достоверно большей в группе лизиноприл + симвастатин.

Доля больных, достигших уровня ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л, также была большей в группе комбинированной терапии: 37,7 против 10,7 %, причем это превосходство достигало статистической значимости (двусторонний точный критерий Фишера,  $p = 0,001$ ).

Уровень СРБ достоверно не менялся ни в одной из групп, однако при комбинированной терапии наметилась тенденция к его снижению.

Проводимое лечение сопровождалось достоверным снижением индекса SCORE в обеих группах, но его степень была более выраженной в группе ком-

бинированного лечения (55,1 против 33,3 %,  $p = 0,0000$ ).

Данные о влиянии терапии на ПЗВД и показатели жесткости сосудистой стенки представлены в *табл. 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 превосходству по сравнению с таковой монотерапии лизиноприлом (16,1 против 6,0 %,  $p = 0,1$ ).

Показатель СПВ, отражающий жесткость сосудистой стенки, достоверно снижался как в группе монотерапии, так и при комбинированной терапии (на -5,6 и -3,6 % соответственно). Индекс жесткости  $\beta$  достоверно не менялся ни в одной из групп.

Монотерапия лизиноприлом практически не влияла на уровень МДА<sub>лпнп</sub>, однако сопровождалась повышением активности антиоксидантных ферментов – ГПО и СОД (*табл. 4*). В то же время в группе комбинирован-

ного лечения отмечено достоверное изменение интенсивности обоих процессов: снижение уровня МДА<sub>лпнп</sub> и повышение активности ГПО и СОД. В результате индекс окислительной устойчивости ЛПНП в первой группе практически не изменился, а в группе комбинированной терапии достоверно возрос в среднем на 22,7 % (хотя различие между группами недостоверно).

Установлено, что динамика величины ПЗВД находилась в достоверной обратной корреляционной связи с изменением уровня МДА<sub>лпнп</sub>:  $r = -0,29$ ,  $p = 0,028$ .

### Обсуждение

Полученные в нашем исследовании данные показали, что у больных с АГ, умеренной гиперлипидемией 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 лизинопри-

## симвастатин Симвастол® – максимальное СНИЖЕНИЕ РИСКА!

- Самый изученный статин
- Снижает риск сердечно-сосудистых осложнений на 28-42%<sup>1</sup>
- Доказанная эффективность: проверено и в России<sup>2</sup>
- Доступен по цене
- Прием 1 раз в день

1. "Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза", Российские рекомендации III пересмотр, 2007  
2. "ФГУ ГНИЦ ПИМ Росмедтехнологий".



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва  
119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8  
Тел.: (495) 363-3950, Факс: (495) 363-3949  
e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Таблица 1. Исходные характеристики участников исследования

Показатели	1-я группа (n = 59)	2-я группа (n = 62)
Возраст, лет	56 (50; 64)	58 (54; 68)
Мужчины/женщины	19/40	25/37
Систолическое АД, мм рт. ст.	158 (152; 165)	158 (150; 154)
Диастолическое АД, мм рт. ст.	96 (92; 98)	95 (90; 98)
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	68 (63; 74)	71 (65; 76)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	31 (27; 34)	31 (28; 33)
Общий холестерин, ммоль/л	6,0 (5,6; 6,3)	6,4 (6,0; 6,5)
<b>Анамнез:</b>		
- курение, %	45,8	50,0
- ОНМК, %	11,9	4,8
- длительность АГ, лет	7 (5;10)	10 (6;15)
- сахарный диабет, %	13,6	12,9
- SCORE, баллы	6 (3; 7)	7 (4; 11)
<b>Терапия:</b>		
- иАПФ (до включения), %	67,0	63,0
- бета-адреноблокаторы, %	52,5	56,5
- статины (до включения), %	2,0	3,0
- антагонисты кальция, %	39,0	42,0

Примечание. Данные (за исключением выраженных в %) представлены как медиана (25-й и 75-й перцентилей), ЧСС – частота сердечных сокращений, ОНМК острое нарушение мозгового кровообращения.

ла с симвастатином имеет преимущество по сравнению с терапией одним лишь иАПФ. Это проявляется более выраженной динамикой практически всех исследуемых показателей, включая уровень липидов, СРБ, функциональное состояние эндотелия, а также окислительную устойчивость плазмы. И хотя эти параметры являются лишь “суррогатами” прогноза, их положительные изменения находятся в полном соответствии с данными известного исследования ASCOT [8], в котором у аналогичных больных присоединение аторвастатина к гипотензивной терапии (антагонист кальция ± иАПФ) за 3,3 года наблюдения приводило к 53 %-му снижению риска достижения “твердой” первичной конечной точки (инфаркта миокарда или смерти от ИБС) по сравнению с той же антигипертензивной терапией, но без аторвастатина.

Аналогично ASCOT в исследовании GREACE комбинация статина с иАПФ

также почти вдвое превосходила монотерапию одним иАПФ по влиянию на основные ССО [10]. По мнению авторов, усиление клинического эффекта при комбинации иАПФ со статинами было обусловлено не синергизмом их гипотензивного воздействия, а взаимосоусиливающим ангиопротективным эффектом на тканевом и клеточном уровнях [9, 10].

Единственным параметром, в отношении которого не показано превосходства комбинации перед монотерапией, было АД. Известно, что статины сами по себе способны понижать АД [11], но в нашем исследовании сочетание симвастатина с лизиноприлом не приводило к дополнительному приросту 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 это объ-

ясняется скорее всего отсутствием у симвастатина такого значительного гипотензивного влияния, которое могло бы усилить и без того выраженный гипотензивный эффект иАПФ лизиноприла. Продолжая аналогию с ASCOT и GREACE, нужно отметить, что в этих мегаисследованиях комбинация антигипертензивных препаратов со статином также не продемонстрировала преимущества перед монотерапией в плане снижения АД [8, 10]. Тем не менее при равном антигипертензивном действии комбинация препаратов была значительно эффективнее монотерапии в плане снижения риска основных ССО.

Несмотря на очевидность прогностического превосходства комбинации препаратов, такое преимущество прослеживается далеко не во всех исследованиях. Так, например, отдельный анализ, проведенный в исследовании HPS, не выявил достоверных различий в эффективности влияния симвастатина на главные ССО в подгруппах больных, получавших и не получавших терапию иАПФ [12]. Аналогично этому в исследовании RHYLLIS [13] у больных АГ с сопутствующей гиперлипотеинемией 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 RHYLLIS, отсутствие явного преимущества комбинации могло быть обусловлено разными причинами, в т. ч. и тем, что сочетание иАПФ и статина больше влияет не на толщину стенки, а на ее “качественный” состав и функциональные свой-

Таблица 2. Влияние терапии на показатели липидного обмена, СРБ и SCORE в сравниваемых группах

Показатель	1-я группа (n = 59)			2-я группа (n = 62)			p между Δ %
	исходно	24-я нед.	Δ %	исходно	24-я нед.	Δ %	
Общий ХС, ммоль/л P <sub>0-24</sub>	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-ЛПНП, ммоль/л P <sub>0-24</sub>	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, мг/л P <sub>0-24</sub>	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 <sub>0-24</sub>	6 (3; 7)	4 (2; 5) 0,0000	-33,3	7 (4; 11)	4 (2; 6) 0,0000	-55,1	0,0000

Таблица 3. Влияние терапии на ПЗВД и показатели жесткости сосудистой стенки в сравниваемых группах

Показатель	1-я группа (n = 59)			2-я группа (n = 62)			р между Δ %
	исходно	24-я нед.	Δ %	исходно	24-я нед.	Δ %	
ПЗВД, % P <sub>0-24</sub>	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 <sub>0-24</sub>	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 <sub>0-24</sub>	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

ства [13]. Таким образом, “секрет” превосходства комбинации следует искать в ее качественном влиянии на механические и функциональные свойства сосудистой стенки.

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

Известно, что улучшение механических свойств сосудистой стенки наступает после или на фоне восстановления функциональных ресурсов сосудистого эндотелия. Поэтому более ранним и чувствительным маркером “оздоровления” сосуда на фоне ангиопротективной терапии является величина ПЗВД при пробе с реактивной гиперемией. Именно эта проба в нашем исследовании показала отчетливое превосходство комбинированной терапии перед монотерапией (16,1 против 6,0 %). Иными 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 иАПФ не приводила к значительному улучшению ПЗВД.

Так, в исследовании PERFECT (часть исследования EUROPA) терапия периндоприлом не превосходила достоверно плацебо по способности улучшать ПЗВД [15].

Поэтому можно предположить, что “ведущим игроком” в комбинации препаратов, улучшающим функцию эндотелия, является не иАПФ, а статины. Способность статинов улучшать функциональные возможности 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. на фоне симвастатина) отмечена тенденция к снижению уровня СРБ (на 15,8 %), 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 44 %-му снижению риска развития главных ССО [14].

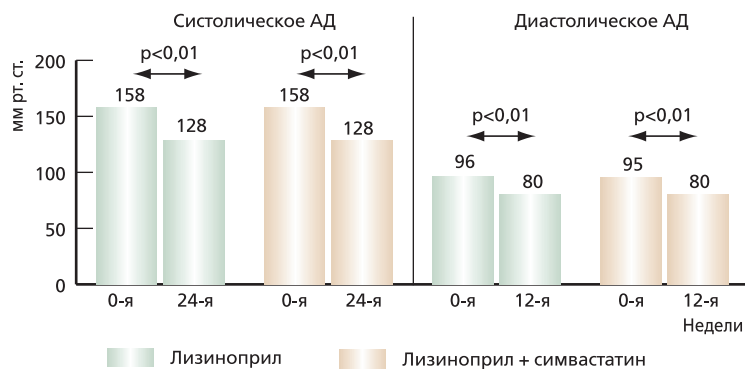
Исходя из этого следует предпо-

ложить, что одной из главных причин превосходства комбинированной терапии в нашем исследовании могло стать ее более выраженное противовоспалительное влияние, обусловленное наличием в комбинации симвастатина. Действительно, лишь во 2-й группе имело место достоверное и существенное (на 22,7 %,  $p = 0,0015$ ) повышение индекса окислительной устойчивости ЛПНП – одного из чувствительных маркеров воспаления. Причем противовоспалительное превосходство комбинации препаратов обеспечивалось “двусторонним” эффектом: как уменьшением выраженности окислительного стресса (снижение уровня МДА<sub>лпнп</sub>), так и повышением активности антиоксидантных ферментов – СОД и ГПО. Следует заметить, что противовоспалительный эффект в группе монотерапии также имел место, но был “односторонним” и ограничивался лишь повышением активности антиоксидантных ферментов. В результате индекс окислительной устойчивости ЛПНП в 1-й группе практически не менялся, а значит, и повреждающее воздействие воспаления на эндотелий сосудов этих больных сохранялось. Это предположение основывается на данных корреляционного анализа, подтверждающих существование

Таблица 4. Влияние терапии на показатели окислительного стресса и антиоксидантной системы в сравниваемых группах

Показатель	1-я группа (n = 59)			2-я группа (n = 62)			р между Δ %
	исходно	24-я нед.	Δ %	исходно	24-я нед.	Δ %	
МДА <sub>лпнп</sub> , нмоль/мг белка P <sub>0-24</sub>	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 гемоглобина P <sub>0-24</sub>	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, /г гемоглобина P <sub>0-24</sub>	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 <sub>0-24</sub>	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

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



достоверной обратной связи между  $\Delta \% \text{МДА}_{\text{лпнп}}$  и  $\Delta \% \text{ПЗВД}$ : где нет снижения МДА, там нет и улучшения ПЗВД.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что лишь комбинация иАПФ и статина способна полноценно восстанавливать баланс оксидативных/антиоксидантных процессов и надежно устранять повреждающее влияние воспаления на сосудистый эндотелий. Кроме того, анализ оксидативных эффек-

тов позволяет предположить, что на воспалительный процесс препараты действуют по-разному: статины “отвечают” за снижение окислительного стресса, а иАПФ – за активацию защитных антиоксидантных ферментов.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что монотерапия ингибитором АПФ лизиноприлом снижает степень риска ССО у больных АГ с умеренной гиперлипидемией, в основе чего лежат гипотензивный

и умеренный ангиопротективный эффекты 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 обратно 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). Прил. 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). Прил. 3.
3. Vascular Endothelium. Physiology, pathology, and therapeutic opportunities. Editors Born GV and Shwartz CJ. Stuttgart: Schattauer, 1997.
4. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors: the advance continues. 3 edition by Lionel H. Opie. Author's publishing house New York, University of Cape Town Press, 1999.
5. Шевченко О.П., Шевченко А.О. Статины. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. М., 2003.
6. Аронов Д.М. Плеотропные эффекты статинов // ПМЖ. 2001. № 9. С. 2–7.
7. Scribner A, Loscalzo J, Napoli C. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function and oxidant stress. *Eur J Pharmacol* 2003;482:95–99.
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;27:2982–88.
9. Sever P, Poulter N. Blood pressure reduction is not the only determinant of outcome. *Circulation* 2006;113:2754–74.
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;11:781–88.
11. Borgi C. Interaction between hypercholesterolemia and hypertension: implication for therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:489–96.
12. Heart Protection Study Collaboration Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-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 hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS – a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004;35:2807–12.
14. Ridker P, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195–07.
15. Bots M, Remme W, Luscher T, Simoons M, 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, abstr. 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;26:363–68.