

ПРЕИМУЩЕСТВА И АКТУАЛЬНОСТЬ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТРОЙНОЙ КОМБИНАЦИИ ИНГИБИТОРА АПФ ПЕРИНДОПРИЛА С РОЗУВАСТАТИНОМ И ИНДАПАМИДОМ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

Максимов М. Л.^{1,2}, Ермолаева А. С.³, Дралова О. В.³

Цель. Изучить эффективность и безопасность двойных комбинаций (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) + индапамид) и тройных комбинаций (ИАПФ + статин + индапамид) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и дислипидемией (ДЛ).

Материал и методы. Работа основана на анализе данных, полученных при обследовании и лечении 75 больных в возрасте от 40 до 65 лет с АГ I-II степени высокого риска и ДЛ (холестерин более 4,5 ммоль/л и/или липопротеиды низкой плотности более 2,5 ммоль/л).

Результаты. В ходе исследования показаны дополнительные возможности статинов при добавлении к двухкомпонентной гипотензивной терапии ИАПФ + индапамид у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (ССР), отмечается усиление гипотензивного и вазопротективного эффектов. Представлены преимущества, дополнительный вазопротективный эффект, улучшение эндотелиальной функции и актуальность клинического применения тройной комбинации ИАПФ периндоприла с розувастатином и индапамидом у больных с ДЛ и АГ высокого ССР.

Заключение. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что комбинация ИАПФ + статин + индапамид способна наиболее эффективно уменьшать повреждающее влияние воспаления на сосудистый эндотелий. При аналогичном по силе гипотензивном воздействии на фоне комбинированного лечения наблюдается суммация ангиопротективных эффектов каждого из препаратов. Синергизм ангиопротективного действия сочетанной терапии дает основание рекомендовать трехкомпонентную комбинацию ИАПФ + статин + индапамид для широкого использования у больных АГ I-II степени и ДЛ высокого ССР в качестве комбинации выбора препаратов, обладающих патогенетическими механизмами коррекции как артериального давления, так и метаболических нарушений, обеспечивающих органопротекторный эффект терапии. Особый интерес могла бы представлять фиксированная трехкомпонентная комбинация периндоприл + розувастатин + индапамид.

Российский кардиологический журнал 2017, 7 (147): 139–150

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-139-150>

Ключевые слова: тройная комбинация, артериальная гипертензия, дислипидемия, периндоприл, розувастатин, индапамид.

¹ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва; ²Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань; ³ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия.

Максимов М. Л.* — д.м.н., в.н.с., профессор кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии, Ермолаева А. С. — к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних, Дралова О. В. — к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

maksim_maksimov@mail.ru

ADMA — асимметричный диметиларгинин, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, AT1 — рецептор к ангиотензину II типа 1, вСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ГХС — гиперхолестеринемия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДЛ — дислипидемия, ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИВД — индекс вазодилатации, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, МАУ — микроальбуминурия, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, NO — оксид азота, ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация, ЭНВД — эндотелийнезависимая вазодилатация.

Рукопись получена 19.06.2017

Рецензия получена 21.06.2017

Принята к публикации 27.06.2017

ADVANTAGES AND NOVELTY OF CLINICAL APPLICATION OF THE TRIPLE COMBINATION FOR ARTERIAL HYPERTENSION WITH DYSLIPIDEMIA: ACE INHIBITOR PERINDOPRIL WITH ROSUVASTATIN AND INDAPAMIDE

Maksimov M. L.^{1,2}, Ermolaeva A. S.³, Dralova O. V.³

Aim. To assess efficacy and safety of double combinations (angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEi) + indapamide) and triple combinations (ACEi + statin + indapamide) in arterial hypertension (AH) patients with dyslipidemia (DL).

Material and methods. The study is based on the data analysis obtained during investigation and treatment of 75 patients at the age 40-65 y.o. with AH of I-II grades and high risk with DL (total cholesterol more 4,5 mM/L, and/or low density lipoproteides more than 2,5 mM/L).

Results. During the study, additional properties of statins are shown, if added to standard bi-component hypotensive treatment by ACEi + indapamide, in patients with high cardiovascular risk (CVR). There is improvement of hypotensive and angioprotection effects. The advantages presented, as an additional angioprotection effect, endothelial function improvement and significance of clinical application of triple combination ACEi + rosuvastatin + indapamide in DL patients with AH of higher CVR.

Conclusion. The data shows that combination of ACEi + statin + indapamide is able to most effectively decrease damage caused by inflammation on vascular endothelium. In the analogic by strength hypotensive action, within combinational therapy, there is summation of angioprotection effects of both drugs. Synergistic

angioprotection action of combination therapy makes it to recommend triple-component combination of ACEi + statin + indapamide for broader implementation in AH of I-II grades patients and DL of higher CVR as a combination of the drugs of choice showing pathogenetic mechanisms of correction of arterial pressure, as metabolic disorders, and resulting in organoprotective effect of treatment. The main point of interest could be a fixed triple component combination of perindopril + rosuvastatin + indapamide.

Russ J Cardiol 2017, 7 (147): 139–150

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-139-150>

Key words: triple combination, arterial hypertension, dyslipidemia, perindopril, rosuvastatin, indapamide.

¹Scientific Center for Expertise of the Medical Utilities of the Ministry of Health, Moscow; ²Kazanskaya State Medical Academy, Kazan; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной более 4,3 миллиона смертей в Европе ежегодно и составляют 54% всех случаев смерти женщин и 43% среди мужчин. Основными формами ССЗ являются артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и головного мозга [1].

АГ занимает лидирующие позиции среди заболеваний сердечно-сосудистой системы и, несмотря на обилие имеющихся в арсенале практического врача антигипертензивных лекарственных средств, остается актуальной проблемой современной кардиологии (Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC, 2013). АГ является одним из основных факторов риска развития атеросклероза, ИБС, а также важнейшей причиной острого нарушения мозгового кровообращения и хронической цереброваскулярной недостаточности [2].

Исследования показали, что АГ и дислипидемия (ДЛ) часто сосуществуют, вызывая так называемую дислипидемическую гипертензию. Стоит отметить, что риск ССЗ, связанный с сопутствующей АГ и ДЛ, выше, чем сумма отдельных факторов риска. В странах Западной Европы АГ и гиперхолестеринемия (ГХС) наблюдались у 35% населения. Распространенность увеличивается с добавлением дополнительных факторов риска: высокий у лиц с ССЗ и сахарным диабетом (СД) или метаболическим синдромом (до 69%) [3].

Частое сочетание АГ и ДЛ объясняется непосредственным влиянием ГХС и ДЛ на тонус периферических сосудов и, следовательно, уровень артериального давления (АД). Однако есть ограниченные данные, свидетельствующие о влиянии повышенного АД и на уровни липидов. Повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) дополнительно способствует процессу атерогенеза. Ангиотензин II, являясь основным эффектором РААС, способствует атерогенезу через стимуляцию ангиотензина 1 типа рецепторов (AT1). Ангиотензин II стимулирует оксидативный стресс, потенцирующий вазоконстрикторную роль пептидов путем увеличения катаболизма оксида азота (NO), кроме того, это может способствовать атерогенезу путем окисления липопротеинов низкой плотности. Оксидативный стресс, частично запущенный ангиотензином II, усиливает экспрессию молекул адгезии, хемоаттрактантных соединений и цитокинов. Дополнительно альдостерон увеличивает количество AT1 рецепторов в сердечно-сосудистой системе и потенцирует эффекты РААС. Альдостерон играет немаловажную роль в развитии гипертрофии стенки сосудов и прогрессировании атеросклероза. Гиперактивация РААС увеличивает атерогенез, вазоконстрикцию и содержание свободных радикалов, что способствует развитию как АГ, так и атеросклероза [4].

Сам по себе повышенный уровень АД способен повреждать эндотелий в результате гемодинамического удара и активации окислительного стресса, что приводит к повышению синтеза коллагена и фибронектина эндотелиальными клетками. Регуляция синтеза NO зависит от сосудистой релаксации и повышения проницаемости для липопротеинов. АГ также способна вызвать активацию ферментов липидного окисления. Окисляясь, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) участвуют в образовании из моноцитов/макрофагов пенистых клеток, формирующих вместе с липидными включениями ядро атеросклеротической бляшки. При этом, высвобождается множество активных субстанций (фактор некроза опухоли, интерлейкины, факторы роста и др.), участвующих в процессах миграции и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, усилении синтеза и распада коллагена. В условиях липидной нагрузки эти процессы приобретают патологический характер, способствуют дисфункции эндотелия, что в итоге приводит к нарушению синтеза NO, увеличению продукции эндотелина-1 и вазоконстрикции. ЛПНП, особенно, окисленные ЛПНП, являются одной из главных причин дисфункции эндотелия. Таким образом, АГ способствует развитию атеросклероза и дополнительному повышению риска ССЗ [5].

Лечение АГ должно быть направлено не только на снижение АД, но и защиту органов-мишеней и снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Мероприятия по первичной профилактике предусматривают изменение образа жизни и применение гипотензивной и липидснижающей терапии. При применении таких антигипертензивных препаратов, как бета-адреноблокаторы и тиазидные диуретики, отмечены изменения липидных параметров. В исследовании ALPINE, ALLHAT показано, что сартаны и ИАПФ не приводят к ухудшению биохимических параметров. Исследования последних лет показали, что длительное использование ИАПФ приводит к существенному уменьшению вероятности сердечно-сосудистых осложнений и увеличивает продолжительность жизни больных [6].

Об эффективности статинов в коррекции дислипидемических состояний убедительно свидетельствуют результаты таких исследований, как 4S, LIPID, AFCAPS/TexCAPS. Благоприятный эффект статинов на клинические конечные точки был получен как у больных с ИБС (4S, CARE, LIPID), так и у лиц без признаков ИБС (WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS); не только у лиц с выраженной ГХС, но и при относительно невысоком уровне холестерина (ХС) ЛПНП. Наряду с гиполипидемическим действием, статины обладают плеiotропным эффектом: улучшение функции эндотелия, снижение уровня С-реактивного белка, подавление агрегации тромбоцитов, ослабление пролиферативной актив-

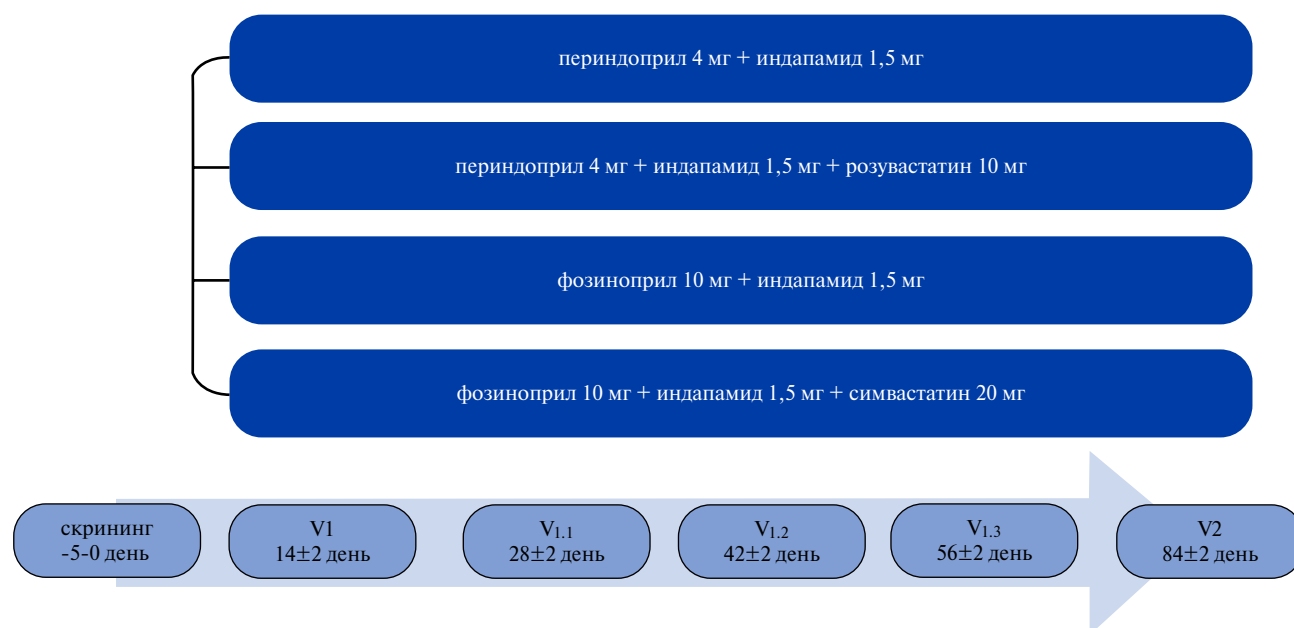


Рис. 1. Дизайн исследования.

ности гладкомышечных клеток сосудистой стенки. В клинических исследованиях показано, что помимо гиполипидемического эффекта, статины способны влиять на снижение АД. Исследования Borghi, et al., показали, что у пациентов, получавших сопутствующую антигипертензивную терапию статинами было отмечено дополнительное снижение АД, которое не может быть объяснено исключительно гиполипидемическим эффектом статинов или эффектом антигипертензивных препаратов [7].

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. Другим универсальным ангиопротективным эффектом может быть антиоксидантный, обусловленный устранением негативного влияния свободных радикалов кислорода на эндотелиальные клетки [8].

ИАПФ фозиноприл и периндоприл, а также ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы симвастатин и розувастатин являются хорошо изученными эффективными препаратами, используемыми для контроля АД и уровня 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 [9].

Лабораторные и инструментальные маркеры ДЛ, воспаления сосудистой стенки, дисфункции эндотелия имеют прямое диагностическое и прогностическое значение как для оценки течения ССЗ и прогно-

зирования рисков, так и для оценки эффективности применяемой терапии, однако необходимо четко установить диагностическую значимость каждого из них.

Также актуальным является изучение изменения эндотелиальной функции у больных с АГ и ДЛ на фоне фармакотерапии ИАПФ и статинами как раннего маркера эффективности терапии с оценкой гипотензивных и гиполипидемических свойств данных препаратов.

Целью нашего исследования было выявление и сравнительная оценка ранних лабораторно-инструментальных параметров эффективности двухкомпонентной комбинации ИАПФ + индапамид и трехкомпонентной комбинации ИАПФ + статин + индапамид у больных с АГ I-II степени и ДЛ.

Материал и методы

Проспективное открытое рандомизированное исследование без применения плацебо проводилось в терапевтических отделениях городской клинической больницы имени И. В. Давыдовского (ранее ГКБ № 23 им. “Медсантруд”) (главный врач — д.м.н., профессор Е. Ю. Васильева). Работа основана на анализе данных, полученных при обследовании и лечении 75 больных (40 мужчин и 35 женщин) в возрасте от 40 до 65 лет с АГ I-II степени и ДЛ, соответствующих критериям включения. Основными критериями включения больных в исследование являлись:

- мужчины и женщины в возрасте от 40 до 65 лет;
- АГ I-II степени (систолическое АД (САД) 150-179 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) 90-109 мм рт.ст.);

Таблица 1

Сравнительная клиническая характеристика больных

Исследуемые показатели	Группы			
	1	2	3	4
	Периндоприл и индапамид	Периндоприл, индапамид и розувастатин	Фозиноприл и индапамид	Фозиноприл, индапамид и симвастатин
N, больных	22	19	16	18
Мужчины, N, %	12	11	9	8
	54,55%	57,89%	56,25%	44,44%
Женщины, N, %	10	8	7	10
	45,45%	42,11%	43,75%	55,56%
Возраст, лет	55,73±6,65	56,42±5,52	57,06±5,39	57,72±4,04
Длительность АГ, годы	10,05±4,75	9,05±4,10	10,44±2,87	8,50±3,67
САД (мм рт.ст.)	164,32±8,20	162,05±7,41	162,69±8,01	162,11±6,65
ДАД (мм рт.ст.)	93,68±5,98	93,58±4,56	93,75±4,62	93,72±5,04
SCORE	5,52±0,43	6,20±1,16	5,71±0,64	6,20±0,83
ХС (ммоль/л)	5,70 [5,20; 6,30]	5,90 [5,30; 6,30]	5,5 [5,05; 6,15]	5,75 [5,30; 6,20]
ТГ (ммоль/л)	2,10 [1,70; 2,60]	2,10 [1,80; 2,40]	2,05 [1,70; 2,20]	2,10 [1,80; 2,40]
ЛПВП (ммоль/л)	1,26 [1,09; 1,45]	1,21 [0,98; 1,42]	1,32 [0,95; 1,45]	1,38 [1,29; 1,42]
ЛПНП (ммоль/л)	3,21 [3,02; 4,45]	3,64 [3,07; 4,52]	3,36 [2,89; 4,20]	3,40 [2,92; 4,12]
вСРБ (мг/л)	2,44±1,28	2,49±1,17	2,43±1,26	2,54±1,22
ЭНВД (%)	14,40±4,697	15,10±4,27	14,69±4,41	15,22±3,89
ЭЗВД (%)	6,73±2,69	6,37±2,79	6,93±2,98	6,89±2,63
ADMA (мкмоль/л)	0,49±0,23	0,51±0,27	0,47±0,22	0,43±0,25
МАУ (мг/л)	25,00 [14,00; 29,00]	18,00 [13,00; 29,00]	24,50 [16,00; 71,50]	23,50 [15,00; 29,00]

Примечание: во всех группах курс лечения составил 12 недель.

Сокращения: ADMA — асимметричный диметиларгинин, АГ — артериальная гипертензия, вСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, МАУ — микроальбуминурия, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация, ЭНВД — эндотелийнезависимая вазодилатация.

— установленная ДЛ: ХС более 4,5 ммоль/л и/или ЛПНП более 2,5 ммоль/л

— 10-летний риск смерти от сердечно-сосудистых событий по таблице SCORE в пределах 5-9% (высокий риск).

Соответственно критериям включения, 22 пациента были рандомизированы в группу, получавшую терапию периндоприлом 4 мг/сут. (Перинева®, КРКА, Словения), 20 пациентов получали периндоприл 4 мг/сут. (Перинева®, КРКА, Словения) и розувастатин 10 мг/сут. (Роксера®, КРКА, Словения); 18 больных были рандомизированы в группу, получавшую терапию фозиноприлом 10 мг/сут., 19 пациентов получали фозиноприл 10 мг/сут., и симвастатин 20 мг/сут. Все пациенты получали в дополнение к исследуемым препаратам пролонгированную форму индапамида 1,5 мг/сут. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Группы больных были достоверно однородны по клиническим характеристикам (половому составу, возрасту, тяжести АГ, показателям липидного обмена и эндотелиальной функции), как представлено в таблице 1.

Всем пациентам на этапе рандомизации и на завершающем визите проводилось суточное монитори-

вание АД (СМАД). Данные представлены в таблице 2. При оценке изменения среднесуточного САД во всех группах было отмечено статистически достоверное ($p < 0,05$) уменьшение САД через 84 дня терапии от исходных значений. В то же время, нет статистических отличий между динамикой уровня САД в различных группах терапии, что свидетельствует о равной эффективности ИАПФ. При этом, важно отметить, что добавление к диуретику + ИАПФ статина (розувастатин/симвастатин) позволяло лучше снижать САД и ДАД, при сравнении относительной разницы более выраженное снижение САД и ДАД отмечалось в группе 2 — периндоприл 4 мг + индапамид 1,5 мг + розувастатин 10 мг.

Уменьшение среднесуточного ДАД также было статистически достоверным во всех группах пациентов. Данные приведены в таблице 2.

При оценке достижения целевого АД, которым, в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями 2010 являются величины $\leq 140/90$ мм рт.ст., были получены следующие результаты, представленные на рисунке 2. Можно сделать вывод о том, что терапия, основанная на ИАПФ периндоприле в сочетании ингибитором

Таблица 2

Динамика изменения АД в подгруппах

Номер подгруппы с указанием фармакотерапии	САД			ДАД		
	До лечения мм рт.ст.	После лечения мм рт.ст.	Относительная разница мм рт.ст., Δ	До лечения, мм рт.ст.	После лечения, мм рт.ст.	Относительная разница мм рт.ст., Δ
1 периндоприл 4 мг + индапамид 1,5 мг	164,3±8,2	151,8±8,6*	12,5±3,8	93,7±6,0	86,0±6,7*	7,1±2,7
2 периндоприл 4 мг + индапамид 1,5 мг + розувастатин 10 мг	162,1±4,4	147,7±10,0*	14,4±5,6	93,6±4,6	86,0±5,1*	7,6±2,6
3 фозиноприл 10 мг + индапамид 1,5 мг	162,7±8,0	151,6±9,5*	11,4±4,8	93,8±4,6	87,5±5,1*	6,3±2,7
4 фозиноприл 10 мг + индапамид 1,5 мг + симвастатин 20 мг	162,1±6,7	150,1±8,8*	12,4±4,5	93,7±5,0	86,6±4,5*	7,1±3,0

Примечание: * — достоверные изменения ($p < 0,05$).

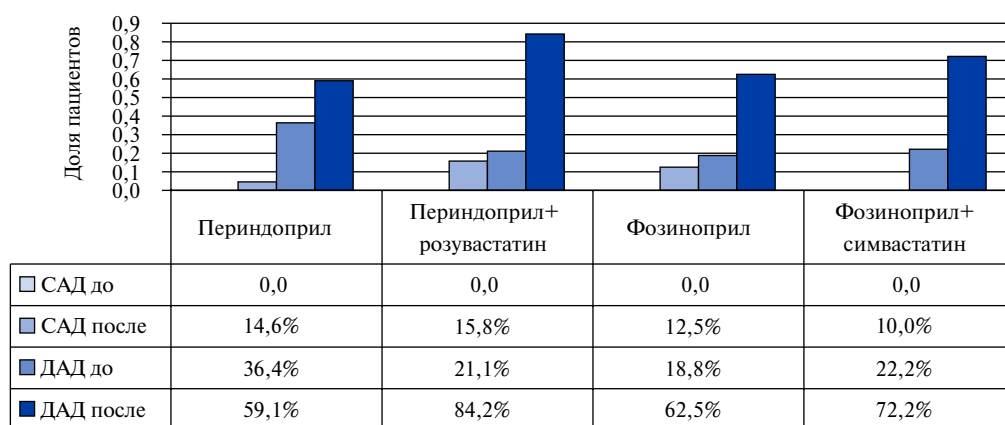


Рис. 2. Результаты терапии по достижению целевого АД на фоне проводимой терапии ИАПФ и комбинации ИАПФ с ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы.

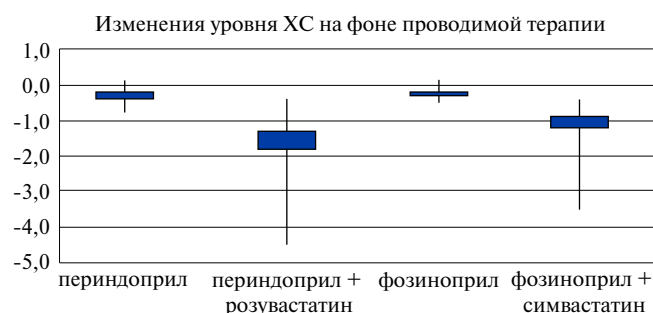


Рис. 3. Изменения уровня ХС на фоне проводимой терапии.

ГМГ КоА-редуктазы розувастатином, в большей степени способствует снижению САД и ДАД до целевых цифр у пациентов с АГ I-II и ДЛ в сравнении с терапией, основанной на фозиноприле в сочетании с симвастатином. Следует также отметить более частое достижение целевых значений ДАД в сравнении с достижимостью целевых значений по САД, что, возможно, объясняется синергизмом воздействия комбинации индапамид + ИАПФ + статин на эластичность сосудистой стенки, где опять же следует отдать предпочтение комбинации

периндоприл 4 мг + индапамид 1,5 мг + розувастатин 10 мг.

При оценке лабораторных показателей липидного обмена выявлено, что после лечения получено статистически достоверное снижение ХС во всех группах ($p < 0,05$). При сравнении влияния ИАПФ фозиноприла и периндоприла на показатели ХС показано, что степень снижения ХС была выше при терапии периндоприлом $-0,4 [-0,4; -0,2]$, чем при терапии фозиноприлом $-0,3 [-0,4; -0,2]$, хотя статистически достоверных различий не получено. Терапия симвастатином и розувастатином оказывала сопоставимый результат в отношении снижения уровня ХС, однако тенденция снижения в группе 2: $-1,8 [-2,4; -1,3]$ была более выраженной, чем в группе 4: $-1,2 [-1,7; -0,9]$. Данные представлены на рисунке 3.

При оценке уровней ХС, целевые значения которого, в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями 2012, должны быть менее 4,5 ммоль/л, показано, что добавление к терапии розувастатина в дозе 10 мг или симвастатина в дозе 20 мг позволяет достичь у 65,7% пациентов целевых значений.

В динамике было отмечено достоверное снижение ЛПНП во всех группах, причем в группах 2 и 4

Таблица 3

Динамика изменения вчСРБ в группах

Номер подгруппы с указанием фармакотерапии	До лечения	После лечения	Понижение		Повышение	
			Количество пациентов	Относительное изменение, мг/л	Количество пациентов	Относительное изменение, мг/л
1 периндоприл 4 мг + индапамид 1,5 мг	2,44±1,28	2,33±1,17	14	-0,29±0,28	7	0,15±0,13
2 периндоприл 4 мг + индапамид 1,5 мг + розувастатин 10 мг	2,49±1,17	2,07±0,84	14	-0,98±0,96	5	1,13±0,35
3 фозиноприл 10 мг + индапамид 1,5 мг	2,43±1,26	2,34±0,92	9	-1,10±1,14	7	1,20±0,76
4 фозиноприл 10 мг + индапамид 1,5 мг + симвастатин 20 мг	2,54±1,22	2,11±0,11	13	-0,56±0,38	4	0,29±0,21

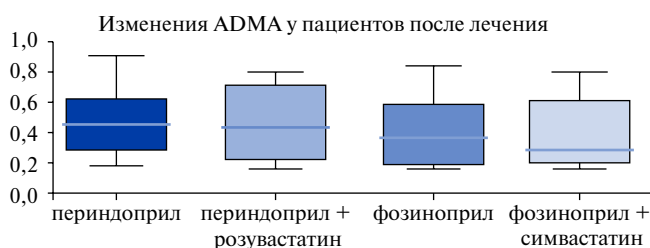


Рис. 4. Изменение ADMA у пациентов после лечения.

наблюдалось достоверно более выраженное снижение ЛПНП, чем в группах 1 и 3 ($p < 0,0001$). Целевых значений ЛПНП через 3 мес. терапии достигло большинство пациентов из групп 2 и 4 (68,4% и 77,8%, соответственно), хотя исходно у 2 пациентов (11,1%) уровень ЛПНП был меньше 2,5 ммоль/л. Через 3 мес. терапии были отмечены разнонаправленные изменения уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП): достоверное повышение ЛПВП в группах 1, 2 и 4, а в группе 3, напротив, была отмечена недостоверная, но тенденция к понижению уровня ЛПВП у 62,5% пациентов. Отмечено, что наибольшее повышение ЛПВП наблюдалось у пациентов, получавших в составе терапии статины.

При оценке показателей высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) (вчСРБ) оказалось, что через 3 мес. терапии не было отмечено достоверных изменений от исходных значений уровня вчСРБ в группах 1 и 2, хотя наблюдалась преимущественная тенденция к его снижению, однако в группе 4 уровень вчСРБ снизился достоверно ($p = 0,02$). Данные представлены в таблице 3.

У двух пациентов: 1 из группы, получавшей терапию периндоприлом, и 1 из группы терапии фозиноприлом и симвастатином, были отмечены несерьезные нежелательные явления: резкое повышение значений вчСРБ через 12 нед. на фоне острой респираторной вирусной инфекции, данное нежелательное явление не было связано с проводимой терапией. При анализе изменений в группах было выяв-

лено, что снижение уровня вчСРБ наблюдалось в группах 2 и 4, получавших комбинированную терапию, включавшую в себя статин в 1,8 раз чаще, чем в группах без статинов. Целевыми значениями вчСРБ считали показатели менее 2 мг/л, через 3 мес. терапии не была выявлена тенденция к достижению его уровня, что объяснимо краткостью проводимого исследования.

Для лабораторной оценки эндотелийпротективных свойств препаратов у пациентов оценивались асимметричный диметиларгинин (ADMA) и микроальбуминурия (МАУ).

При оценке показателей ADMA в группах через 3 мес. терапии было отмечено достоверное снижение уровня ADMA в среднем на $-0,04 \pm 0,01$ мкмоль/л от исходных значений во всех группах ($p < 0,05$), однако в группе 2 отмечено наибольшее снижение ADMA на $-0,05 \pm 0,03$ мкмоль/л. Данные уровня ADMA после 3 мес. терапии представлены на рисунке 4.

Отмечено, что степень снижения ADMA зависит от исходных значений данного показателя: чем выше исходный уровень ADMA, тем больше изменение ($r = -0,48$, $p < 0,05$). В то же время, повышение уровня ADMA, которое наблюдалось у 15 пациентов, чаще встречалось при исходно невысоких значениях данного показателя.

По результатам определения МАУ количественным методом выявлено, что, несмотря на повышение МАУ у нескольких пациентов, во всех группах МАУ достоверно снизилась от исходных значений. В различных группах не было выявлено статистически достоверных различий по уровню или степени снижения МАУ.

Для оценки ангиопротективного эффекта изучаемых препаратов пациентам проводились вазодилатационные пробы по методике, предложенной Celermajer DS, et al. (1992): с постокклюзионной гиперемией (эндотелийзависимая вазодилатация, ЭЗВД) и нитроглицерином (эндотелийнезависимая вазодилатация, ЭНВД), позволяющие судить о функции эндотелия. До лечения эндотелиальная дисфункция в общей группе больных выявлена у 60 человек, что составило 88,8% пациентов.

Таблица 4

Динамика лабораторных показателей на фоне проводимой терапии

Исследуемые показатели	Группы							
	1		2		3		4	
	Периндоприл и индапамид		Периндоприл, индапамид и розувастатин		Фозиноприл и индапамид		Фозиноприл, индапамид и симвастатин	
	Исходно	Через 12 нед.	Исходно	Через 12 нед.	Исходно	Через 12 нед.	Исходно	Через 12 нед.
N, больных	22		19		16		18	
K (ммоль/л)	4,4±0,7	4,5±0,5	4,5±0,7	4,5±0,5	4,7±0,5	4,9±0,3	4,5±0,6	4,6±0,5
Креатинин (мкмоль/л)	87,0±12,1	85,9±11,7	89,8±12,7	86,8±12,9	89,2±13,0	86,9±13,6	87,8±9,3	85,1±12,6
АЛТ (ЕД/л)	35,5±17,3	35,5±12,2	32,1±13,5	32,9±16,0	30,8±18,6	30,7±12,2	34,3±13,5	35,8±16,3
АСТ (ЕД/л)	32,8±16,7	33,2±10,3	35,1±13,7	35,1±14,2	28,9±18,5	28,8±10,5	34,6±11,3	37,1±13,8
КФК (ЕД/л)	89,1±25,7	87,6±32,4	95,6±29,4	81,2±22,0	85,2±15,0	86,7±24,1	96,1±18,1	84,8±13,7
Глюкоза (ммоль/л)	5,0±0,2	4,9±0,3	5,1±0,6	5,0±0,5*	5,0±0,3	5,0±0,2	5,2±0,2	5,0±0,3*

Примечание: * — достоверные изменения по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$).

Наиболее выраженное влияние проводимая антигипертензивная терапия оказывала на ЭЗВД в пробе с постшемической гиперемией во всех группах терапии: во всех группах выявили высокосignачимые изменения, после лечения показатель увеличился в среднем на $3,5 \pm 0,2\%$ ($p < 0,05$). Наибольшая по сравнению с другими группами динамика ЭЗВД была достигнута в 4 группе терапии фозиноприлом и симвастатином: наблюдалось увеличение показателя на $4,3 \pm 0,5\%$.

Изменения ЭНВД во всех группах были менее выраженными: увеличение составило всего $0,6 \pm 0,6\%$ ($p < 0,05$) и между собой изменения в группах достоверно не различались. Стоит отметить, что чаще в группах комбинации ИАПФ со статином отмечалось увеличение ЭНВД $0,8 \pm 0,5\%$ при терапии периндоприлом и розувастатином и $0,7 \pm 0,5\%$ при терапии периндоприлом и симвастатином.

Для оценки дисбаланса эндотелиальной и миогенной составляющей сосудистой реакции рассчитывали индекс вазодилатации (ИВД): $\text{ИВД} = \text{ЭНВД} / \text{ЭЗВД}$.

В норме ИВД составляет 1,5–1,9. ИВД нормализовался в группах 1, 2 и 3 — $1,6 \pm 0,6$, $1,8 \pm 0,7$ и $1,5 \pm 0,4$ (различия между группами статистически недостоверны). Данные представлены на рисунке 5.

С целью оценки безопасности терапии ИАПФ и ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы пациентам проводилась динамическая оценка креатинина, витамина К, аланинаминотрансферазы, аспартатаминов-трансферазы, креатинфосфокиназы и глюкозы. Не отмечено повышений лабораторных показателей выше нормальных значений на фоне проводимой терапии. Данные приведены в таблице 4.

Для оценки сердечно-сосудистого риска (ССР) использована шкала SCORE для российских пациентов. Исходно риск по шкале SCORE имел среднее значение 5,6 [5,2; 6,5]. После проводимой терапии

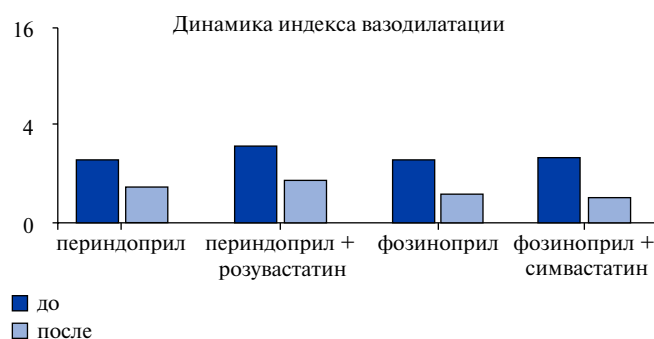


Рис. 5. Динамика индекса вазодилатации.

через 12 нед. во всех группах отмечено достоверное снижение риска по шкале SCORE до значений в среднем 4,1 [3,4; 4,5]: в первой группе риск по SCORE составил 4,2 [3,7; 4,4], во второй группе 3,3 [2,4; 4,2], в третьей группе 4,4 [4,0; 5,1], а в четвертой группе 4,0 [3,4; 4,4].

Риск по шкале SCORE при терапии периндоприлом и розувастатином, а также при терапии фозиноприлом и симвастатином статистически достоверно отличается от снижения ССР по SCORE при терапии периндоприлом или фозиноприлом. Данные представлены на рисунке 6.

Наибольшее снижение SCORE зафиксировано в группах 2 и 4. При этом, мы можем говорить о доказанном преимуществе терапии ИАПФ и статинами перед монотерапией ИАПФ для снижения ССР у пациентов с АГ и ДЛ.

Выявлена положительная связь слабой силы между результатами ДАД после терапии и уровнем вЧСРБ ($r = 0,25$, $p < 0,05$). Кроме того, определена слабая положительная связь ($r = 0,17$, $p > 0,05$) между САД и уровнем ЛПНП. Наблюдалась взаимосвязь между изменением САД и показателями липидного обмена: с изменением ЛПВП — отрицательная взаимосвязь

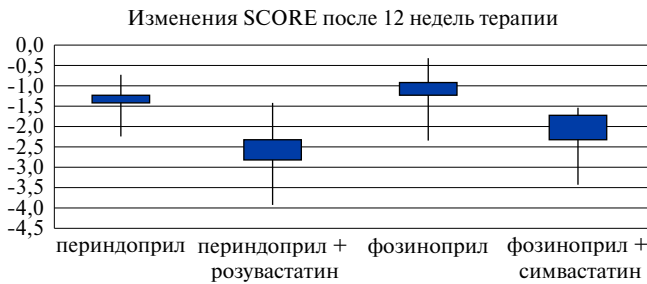


Рис. 6. Изменение SCORE после 12 недель терапии.

слабой силы ($r=-0,19$, $p>0,05$) и положительная связь слабой силы между изменением САД и изменением ЛПНП ($r=0,15$, $p>0,05$).

При анализе полученных данных выявлена отрицательная слабая связь между изменением ХС и изменением ЭНВД ($r=-0,26$, $p<0,05$) и изменением вЧСРБ и изменением ЭНВД ($r=-0,24$, $p<0,05$), а также отрицательная связь средней силы между изменением ДАД и изменением ЭНВД ($r=-0,34$, $p<0,05$). Выявлена отрицательная слабая связь между результатами ДАД после терапии и уровнем ADMA ($r=-0,25$, $p<0,05$). Выявлена слабая отрицательная связь между результатами САД после терапии и уровнем ЭНВД ($r=-0,27$, $p<0,05$).

При анализе полученных данных выявлена положительная связь средней силы между изменением САД и изменением SCORE ($r=0,44$, $p<0,05$) и сильная положительная связь между изменением SCORE и изменением уровня ХС ($r=0,84$, $p<0,05$). Выявлена связь между результатами SCORE после терапии и показателем САД ($r=0,29$, $p<0,05$), а также положительная связь средней силы между SCORE и уровнем вЧСРБ ($r=0,25$, $p<0,05$), что может дополнительно свидетельствовать о вЧСРБ как о независимом факторе риска ССЗ.

С целью выявления признаков, в наибольшей степени сопряженных с клинической эффективностью проводимой терапии ИАПФ и терапии ИАПФ в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы у пациентов с АГ и ДЛ, был применен дискриминантный анализ. В группах терапии наибольшую значимость продемонстрировали такие показатели как САД, ДАД, ХС, МАУ, ЭЗВД, а при добавлении к терапии ИАПФ ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы также значимо изменяются ЛПНП, ЛПВП и ADMA. Динамические изменения вЧСРБ, ЭНВД не могут являться ранними критериями эффективности терапии ИАПФ и терапии ИАПФ в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы у пациентов с АГ и ДЛ.

Препараты ИАПФ, статины и индапамид в составе комбинированной терапии хорошо переносились пациентами во всех группах, и являлись эффективными и безопасными при лечении АГ I-II и ДЛ.

Обсуждение

Ключевое значение в патогенезе и прогрессировании АГ, а также в развитии ССО играет ДЛ. Липотоксичность играет важную роль в развитии функциональных нарушений различных тканей, в том числе тканях сосудистого эндотелия, сердца и почек.

В последние годы появилось много данных, подтверждающих, что дисфункция эндотелия — одна из важнейших причин развития сосудистых заболеваний, в том числе артериальной гипертензии, а нарушение метаболизма холестерина влияет на кровоток и функцию эндотелия, тем самым способствуя развитию атеросклероза и ССЗ. В связи с этим, сохраняется интерес к изучению особенностей влияния АГ, в сочетании с ДЛ, на показатели сосудистой стенки и сравнению эффектов проводимой терапии ИАПФ и ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Особенно актуальным видится появление в арсенале клинициста фиксированной трехкомпонентной комбинации, сочетающей ИАПФ, статин и индапамид. Все три лекарственных средства имеют положительные свойства влияния на метаболические параметры, параметры липидного обмена, обладают синергией в отношении снижения АД и явлений ДЛ, улучшения эндотелиальной функции, а также снижают общий риск развития у пациента ССО [7].

При анализе изменений в подгруппах было выявлено, что максимальное снижение уровня САД и ДАД было зарегистрировано в группе, получавшей комбинированную терапию, включавшую в себя периндоприл, индапамид и розувастатин. Нельзя не отметить тот факт, что изучение синергизма антигипертензивной и гиполипидемической терапии уже становилось предметом ряда клинических исследований (основное внимание в этих работах уделялось реакции АД). Например, по данным Borghi C, et al., 3-месячная терапия правастатином и симвастатином больных АГ и ГХС, находящихся на диете и принимающих антигипертензивные средства, обеспечивает достоверно большее снижение САД и ДАД ($-11,3\pm 3/-10,6\pm 2\%$) по сравнению с пациентами, не получающими статины ($6,6\pm 2/-6,1\pm 2\%$, $p<0,05$). Примечательно, что статины усиливали антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ и антагонистов кальция. В то же время, по данным наиболее крупного исследования ASCOT-LLA, у пациентов АГ высокого риска наступило примерно равное снижение АД, которое составило $138,3/80,4$ мм рт.ст. (группа аторвастатина) и $138,4/80,4$ мм рт.ст. (группа плацебо). Антигипертензивные эффекты статинов: мета-анализ 40 когортных проспективных исследований (22511 лиц контрольной группы и 22602 лиц группы вмешательства). В группе применения статинов средний уровень САД снизился на $2,62$ мм рт.ст. (при 95% ДИ от $-3,41$ до $-1,84$; $P<0,001$); средний уровень ДАД снизился на $0,94$ мм рт.ст. (при 95% ДИ, от $-1,31$ до $-0,57$;

$P < 0,001$). В исследованиях, включающих когорту лиц с артериальной гипертензией, наблюдалось незначительное различие в снижении уровня АД (САД, $-3,07$ мм рт.ст.; 95% ДИ, $-4,00$ до $-2,15$ и ДАД, $-1,04$; 95% ДИ, $-1,47$ до $-0,61$) [10, 11].

В исследовании ASCOT-LLA на фоне антигипертензивной терапии уровни ОХ и ХС ЛПНП снизились на 1,3 и 1,2 ммоль/л, соответственно, а к концу исследования — на 1,0 и 1,0 ммоль/л, соответственно. Существенных различий в динамике концентрации ОХ и ХС ЛПНП у больных АГ, находящихся на терапии как амлодипином \pm периндоприлом, так и ателололом \pm бендрофлуметиазидом, обнаружено не было. Однако у пациентов с АГ, принимавших периндоприл, имелась тенденция к небольшому повышению уровня ЛПВП как на аторвастатине, так и плацебо. В российском исследовании ПРАВИЛО Д перевод пациентов на периндоприл сопровождался снижением ХС на 15%, ЛПНП — на 16,3% и повышение ЛПВП на 9,5% (все $p < 0,05$). Схожие результаты были получены в российском исследовании ПРЕМИЯ [12].

При сравнении влияния ИАПФ фозиноприла и периндоприла на показатели липидного обмена показано, что хотя в результате значения не отличались статистически, но степень снижения ХС, ЛПНП, триглицеридов (ТГ) была выше при терапии периндоприлом, чем при терапии фозиноприлом. В нашем исследовании была обнаружена тенденция к понижению уровня ЛПВП на фоне терапии фозиноприлом у 62,5% пациентов, в то время как на фоне терапии периндоприлом значения ЛПВП повышались. В исследовании Семенкина А.А. периндоприл вызывал значимое снижение уровня триглицеридов (-18% ; $p < 0,05$) [13].

Рядом сравнительных исследований доказана высокая гиполипидемическая активность розувастатина (STELLAR — Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin). Розувастатин в дозе 40 мг снижал уровень ХС ЛПНП на 55%, ТГ — на 34% и повышал уровень ХС ЛПВП на 10%, т.е. превосходил по этим показателям все другие статины [14].

Нами было выявлено, что группе 2 на фоне терапии периндоприлом и розувастатином снижение ЛПНП достоверно в 2 раза было выше чем на фоне терапии фозиноприлом и симvastатином ($p = 0,04$). В двух исследованиях MERCURI (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy — изучение эффективности снижения холестерина с использованием розувастатина), MERCURI I и MERCURI II, у пациентов высокого риска было показано преимущество розувастатина в дозе 10–20 мг/сут. по сравнению с эквивалентными дозами аторвастатина, симvastатина и правастатина в достижении целевого уровня ХС ЛПНП [15].

В исследованиях по сравнительной оценке розувастатина с симvastатином на 12-й неделе было зарегистрировано

снижение уровня ЛПНП в среднем на 47% в группе пациентов, принимавших розувастатин в дозе 10 мг/сут. ($n = 115$), и на 27% при использовании симvastатина в дозе 20 мг ($n = 120$).

В нашем исследовании в рамках обозначенных задач научной работы, мы проанализировали уровень воспалительного фактора и его динамику в изучаемых группах. СРБ — признанный маркер выраженности асептического воспаления. Он индуцирует синтез цитокинов, молекул клеточной адгезии, и тканевого фактора в моноцитах и эндотелиальных клетках и активирует рецепторы первого типа к ангиотензину II (AT1) в гладкомышечных клетках сосудов. Современная теория атеросклероза придает большое значение асептическому воспалению в стенке артерий. На начальных этапах атерогенеза противовоспалительные цитокины, образующиеся в результате дисфункции эндотелия, способствуют адгезии клеток воспаления к поверхности эндотелия артерий и их миграции в интиму. В процессе превращения начальных отложений липидов в пенистую клетку происходит превращение моноцитов в макрофаги, а также окислительная модификация липидов, сопровождаемая миграцией клеток воспаления в интиму сосудов, что означает начало воспалительной реакции. Температура в такой бляшке превышает температуру здоровой ткани артерии на $0,5-0,7^\circ\text{C}$.

Значительное снижение уровня СРБ у больных групп, получавших статины, в данном исследовании подтверждает данные других исследователей. Терапия статинами в экспериментальных моделях снижает уровень IL-1 β СРБ в плазме крови независимо от снижения уровня холестерина. Возникающие на уровне транскрипции прямые противовоспалительные эффекты *in vivo*, были подтверждены в культуре клеток человеческой печени и в клетках человеческой гепатомы. Розувастатин уже через 72 ч достоверно снижал уровни противовоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли- α , интерферона- γ , — и стимулировал Т-лимфоциты.

Мы отметили, что степень снижения vcСРБ зависит от исходных значений данного показателя: чем выше исходный уровень vcСРБ , тем больше изменение ($r = -0,71$, $p < 0,05$).

Целевыми значениями vcСРБ считали показатели менее 2 мг/л, через 3 мес. терапии не было определена тенденция к достижению его уровня. До сих пор остается открытым вопрос, какова в действительности роль маркеров воспаления в патогенезе ССЗ.

Полученные нами результаты исследования согласуются с имеющимися литературными данными о том, что состояние эндотелия сосудов может играть важную роль в модификации уровней АД, в развитии АГ, атеросклероза и вносит огромный вклад в развитие ССО.

Многочисленные исследования показали, что в патогенезе АГ, атеросклероза и их осложнений одним из важных аспектов считается нарушение структуры и функции эндотелия, влияющего на сосудистый тонус опосредованно через освобождение вазоконстрикторов и вазодилататоров. При АГ имеет место нарушение нормальной эндотелийзависимой вазодилататорной функции сосудов, поскольку уменьшается синтез и выделение NO, простаглин, создается дисбаланс в калликреин-кининовой системе, повышается образование тромбосана, АТII. АТII непосредственно стимулирует высвобождение вазоконстриктора эндотелина-1. Одновременно стимулируются процессы окислительного стресса, синтезируются многочисленные факторы роста и митогены (фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста, трансформирующий фактор роста бета и др.), под действием которых изменяется структура сосудистой стенки. Другой механизм развития эндотелиальной дисфункции связан со свойством ангиотензинпревращающего фермента ускорять деградацию брадикинина. Отсутствие адекватной стимуляции брадикининовых V2-рецепторов клеток эндотелия приводит к снижению синтеза NO и повышению тонуса гладкомышечных клеток сосудов.

В нашем исследовании мы проследили изменение уровня маркеров дисфункции эндотелия на фоне проводимой терапии. До лечения ЭД в общей группе больных выявлена у 60 человек, что составило 88,8%. ИВД в группах до начала терапии был $2,56 \pm 1,23$, что выше диапазона нормальных показателей (1,5-1,9), что свидетельствует о более сохранной миогенной составляющей сосудистой реакции, чем эндотелиальной.

В настоящее время при лечении АГ и ДЛ основной задачей считается не снижение артериального давления или уровня холестерина как таковых, а максимально возможное уменьшение риска развития смертельных ССО. Так как дисфункция эндотелия — одна из важнейших причин развития ССЗ, в том числе АГ и атеросклероза, то также важнейшей целью терапии становится коррекция эндотелиальной дисфункции. Сравнение действия ИАПФ на эндотелий с другими гипотензивными препаратами показывает, что простой нормализации давления для восстановления функции эндотелия недостаточно. Механизм положительного действия ИАПФ на дисфункцию эндотелия связан не только с моделирующим влиянием на метаболизм брадикинина и улучшением функции V2-рецепторов, но также со способностью восстанавливать нормальную деятельность мускариновых рецепторов эндотелия, что приводит к опосредованной дилатации артерий за счет рецепторзависимого увеличения синтеза NO.

В нашем случае в группах, получавших терапию ИАПФ на фоне проводимой терапии, было отмечено увеличение ЭЗВД и ЭНВД, и тенденция к нормали-

зации ИВД. Эти данные согласуются с результатами Семенкина А.А. у пациентов с АГ, где периндоприл через 3 мес. терапии вызывал значимое улучшение исходно сниженной вазомоторной функции эндотелия ($6,7 \pm 4,1\%$ против $8,7 \pm 5,4\%$ в конце исследования; $p < 0,05$). По данным корреляционного анализа, изменения функции эндотелия не зависели от степени снижения АД.

Заключение

Таким образом, данные нашего исследования подтверждают способность ИАПФ независимо от гипотензивного эффекта восстанавливать нарушенную функцию эндотелия у больных АГ и ДЛ. Улучшение функции эндотелия при приеме статинов объясняется уменьшением окисления NO и повышением экспрессии eNOS. Снижение уровня ХС ЛПНП в крови ведет к улучшению функции эндотелия, уменьшению числа адгезивных молекул, нормализации свертывающей системы крови и восстановлению подавленного при ГХС образования NO. Другой причиной благоприятного действия гиполипидемической терапии является улучшение диффузии кислорода через капиллярную стенку при сниженном уровне ХС и ЛПНП.

В нашем исследовании через 12 нед. терапии розувастатином и симвастатином наблюдалось увеличение ЭЗВД и ЭНВД, и тенденция к нормализации ИВД.

Используя данные British Regional Heart Study и ряда метаанализов, Emberson J, et al. (2004) рассчитали эффективность стратегии предотвращения кардиоваскулярных событий, включая все фатальные случаи, основываясь на идентификации индивидуальных и популяционных факторов высокого риска, в том числе уровня АД и общего ХС в плазме крови. Авторы уверены, что предлагаемые в настоящее время стратегии профилактики кардиоваскулярных событий могут быть достаточно эффективными. Однако, в то же время для получения наиболее существенного результата подобный подход должен быть применен как можно к большему количеству пациентов высокого риска в популяции. Агрессивное фармакологическое лечение с применением статинов, ИАПФ у пациентов высокого риска могло бы снизить частоту возникновения больших кардиоваскулярных событий на $>11\%$. Нами была выявлена сильная положительная связь динамики SCORE и уровня ЛПНП, а также положительная связь средней силы между изменением SCORE и изменением уровня СРБ и изменением ТГ, что может косвенно свидетельствовать о том, что у пациентов с АГ I-II степени и ДЛ снижение уровня атерогенных липидов вносит даже больший вклад в снижение ССР нежели коррекция АД.

Наибольшее снижение SCORE в нашем исследовании зафиксировано в группах 2 и 4, получавших

терапию ИАПФ и статином. При этом, мы можем говорить о доказанном преимуществе трехкомпонентной терапии ИАПФ + статин + индапамид перед двухкомпонентной терапией ИАПФ + индапамид. Наши данные согласуются с выводами Emberson J, et al. (2004), которые пришли к заключению, что 10% снижение уровня системного АД на фоне 10% снижения концентрации общего холестерина в плазме крови может способствовать 45% снижению общей величины кардиоваскулярного риска в популяционном аспекте. Поэтому глобальная васкулярная протекция, основанная на достижении адекватного контроля АД и уровня липидов в крови с помощью различных лекарственных средств, является достаточно эффективной.

Выявлено некоторое преимущество в снижении риска ССЗ по шкале SCORE в исследуемых схемах терапии: трехкомпонентная схема с периндоприлом, индапамидом и розувастатином приводила к большему снижению показателя SCORE, чем терапия фозиноприлом, индапамидом и симвастатином, хотя разница между ними статистически недостоверна.

Комбинированный анализ 3 крупнейших контролируемых плацебо клинических исследований с периндоприлом EUROPA, PROGRESS, ADVANCE показал уменьшение риска ССО независимо от исходного уровня АД. Периндоприл значительно снизил общую смертность на 11%, сердечно-сосудистую смертность и ИМ на 18%, независимо от выраженности исходного риска у больных.

Полученные в нашем исследовании данные показали, что у больных с АГ, ДЛ и высоким риском ССО терапия ИАПФ приводит к ожидаемому снижению АД, умеренному улучшению липидного профиля, снижению вЧСРБ и тенденцией к нормализации эндотелиальной функции. Однако комбинированное применение ИАПФ + статин + индапамид имеет преимущество по сравнению с двухкомпонентной терапией ИАПФ + индапамид. Это проявляется более выраженной динамикой практически всех исследуемых показателей, включая уровень липидов, вЧСРБ, функциональное состояние эндотелия, а также ADMA.

На фоне восстановления функциональных ресурсов сосудистого эндотелия трехкомпонентная терапия ИАПФ + статин + индапамид оказывает более выраженное ангиопротективное действие. ЭЗВД в нашем исследовании показала превосходство комбинированной терапии ИАПФ + статин + индапамид перед двухкомпонентной терапией ИАПФ + индапамид, что находит подтверждение в исследовании PERFECT (часть исследования EUROPA).

В нашем исследовании применение ИАПФ не только позволило снизить уровень АД, но и оказывало благоприятное влияние на функцию эндотелия, что, вероятно, связано не столько с уменьшением синтеза ангиотензина II, сколько с замедлением

деградации брадикинина и восстановлением функции рецепторного аппарата эндотелия. Подробное исследование профиля веществ, образующихся в эндотелии, с оценкой органоспецифичности эндотелиальных факторов и их взаимосвязи с основным заболеванием, является перспективным направлением дальнейших исследований в медицине. Среди ингибиторов АПФ наиболее эффективными являются препараты, обладающие высокой липофильностью и аффинностью к тканевой РААС, в частности, периндоприл.

В современной доказательной медицине все большее значение получает определение специфических показателей — маркеров патологического процесса, которые помогают определить не только прогноз заболевания, но и позволят следить за эффективностью терапии. На данный момент эффективность лечения пациентов с АГ и ДЛ можно назвать достаточно высокой, именно поэтому стоит обратить внимание на своевременность определения лабораторных и инструментальных маркеров эффективности терапии. Показано, что такие маркеры ССР у пациентов с АГ и ДЛ, как САД, ДАД, ХС, МАУ, ЭЗВД подвергаются коррекции с помощью ИАПФ уже через 3 мес. терапии, а при добавлении к терапии ИАПФ и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы также могут служить ранними маркерами эффекта ЛПНП, ЛПВП и ADMA. Возможно, перспективы совершенствования оценки эффективности лечения пациентов с АГ и ДЛ лежат в точном определении сроков оценки лабораторных и инструментальных маркеров.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что комбинация ИАПФ + статин + индапамид способна наиболее эффективно уменьшать повреждающее влияние воспаления на сосудистый эндотелий. Следует подчеркнуть, что терапия ИАПФ снижает степень риска ССО у больных АГ I-II степени и ДЛ, в основе чего лежат гипотензивный и умеренный ангиопротективные эффекты препарата. Однако, в полной мере снижение риска ССО у таких пациентов возможно при трехкомпонентной комбинации ИАПФ + статин + индапамид.

При аналогичном по силе гипотензивном воздействии на фоне комбинированного лечения наблюдается суммация ангиопротективных эффектов каждого из препаратов. Синергизм ангиопротективного действия сочетанной терапии дает основание рекомендовать трехкомпонентную комбинацию ИАПФ + статин + индапамид для широкого использования у больных АГ I-II степени и ДЛ высокого ССР в качестве комбинации выбора, обладающей патогенетическими механизмами коррекции как АД, так и метаболических нарушений, обеспечивающих ангиопротекторный эффект терапии. Особый интерес могла бы представлять фиксированная трехкомпонентная комбинация периндоприл + розувастатин + индапамид.

Литература

1. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet. Updated May 2017
2. Chazova IE, Rogatova LG, Boytsov SA, Nebieridze DV. Diagnosis and treatment of hypertension. Diagnosis and treatment of hypertension. Guidelines on the treatment of arterial hypertension of Russian Medical Society on Arterial Hypertension and the All-Russian Scientific Society of Cardiology. Systemic hypertension. 2010; 3: 5-26. Russian (Чазова И.Е., Рогатова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Четвертый пересмотр. Системные гипертензии. 2010; 3: 5-26).
3. Kannel WB. Fifty years of Framingham study contributions to understanding hypertension. JHum Hypertens. 2000; 14: 83-90.
4. Briassoulis A, Agarwal V, Valachis A. Antihypertensive Effects of Statins: A Meta-Analysis of Prospective Controlled Studies. The Journal of Clinical Hypertension. 2013; 5 (15): 310-20.
5. Wolfrum S, Jensen KS, Liao JK. Endothelium-dependent effects of statins. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003; 23: 729-36.
6. Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, et al. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ArchInternMed 2006; 166 (20): 2191-201.
7. Ermolaeva AS. Clinic-pharmacological analysis of pharmacodynamics effects of ACE inhibitors and HMG-CoA reductase inhibitors in patients with arterial hypertension and dyslipidemia: specialty 14.03.06 Pharmacology, clinical pharmacology: dissertation for the applicant of PhD in Medical sciences. (First Moscow State Medical University named after IM Sechenov). Moscow, 2015. p. 139. Russian (Ермолаева А.С. Клинико-фармакологический анализ фармакодинамических эффектов ингибиторов АПФ и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у больных с артериальной гипертензией и дислипидемией: специальность 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология: дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. Наук.; (Первый Моск. гос. мед. ун-т им. И.М. Сеченова). Москва, 2015. с. 139).
8. Petrosyan KR, et al. Change in the vasoregulatory function of the endothelium in smokers in the age range. Collection of articles of the scientific-practical conference dedicated to the 70th anniversary of the city clinical hospital № 81. M., 2007. p. 369-74. Russian (Петросян К.Р., и др. Изменение вазорегулирующей функции эндотелия у курящих мужчин в возрастном аспекте. Сборник статей научно-практической конференции, посвященной 70-летию городской клинической больницы № 81. М., 2007. с. 369-74).
9. Kukes VG, DA Sychev. Clinical pharmacology. Textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. p. 1024. Russian (Кукес В.Г., Сычев Д.А. Клиническая фармакология. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. с. 1024).
10. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2003 Apr 5; 361(9364): 1149-58.
11. Johnson ML, Pietz K, Battleman DS, Beyth RJ. Prevalence of co-morbidity hypertension and dyslipidemia and associated cardiovascular disease. AmJManagCare. 2004; 10: 926-32.
12. Morozova TE. The use of perindopril in smokers. What additionally does the drug help? Consilium Medicum 2013; 1: 56-60. Russian (Морозова Т.Е. Применение периндоприла у курящих пациентов. Чем дополнительно помогает препарат? Consilium Medicum. 2013; 1: 56-60).
13. Semenko AA, Novikov AI, Nechaeva GI, et al. Endothelial and metabolic effects of perindopril in patients with essential hypertension. Cardiology. 2014; 7. Russian (Семенкин А.А., Новиков А.И., Нечаева Г.И., и др. Эндотелиальные и метаболические эффекты периндоприла у больных эссенциальной гипертензией. Кардиология, 2014; 7).
14. Jones PH, Hunninghake DB, Ferdinand KC, et al. Statin Therapies for Elevated Lipid Levels Compared Across Doses to Rosuvastatin Study Group. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial. ClinTher. 2004 Sep; 26(9): 1388-99.
15. Ballantyne CM, Bertolami M, Hernandez Garcia HR, et al. Achieving LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B target levels in high-risk patients: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (MERCURY II). Am Heart J 2006; 151: 975. e1-e9.