

ВЫБОР ЛИЗИНОПРИЛА ДЛЯ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Н.А. Джаиани*

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
127473, Москва, Делегатская ул., 20/1

Рассматриваются обоснования и преимущества применения в практической медицине ингибитора АПФ лизиноприла как антигипертензивного препарата. Отдельное внимание уделяется органопротективным эффектам лизиноприла и его применению в отдельных клинических ситуациях (сочетание артериальной гипертензии с хронической обструктивной болезнью легких, пожилые пациенты, сопутствующие заболевания печени).

Ключевые слова: ингибиторы АПФ, лизиноприл, артериальная гипертензия.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(5):565–571

Choice of lisinopril for treatment of hypertension in patients with concomitant diseases

N.A. Dzhaiani*

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

Rationale and benefits of the use of the ACE inhibitor lisinopril in the clinical practice as an antihypertensive drug are considered. Special attention is paid to the organ protective effects of lisinopril and its application in some clinical situations (combination of hypertension with chronic obstructive pulmonary disease, elderly patients, and concomitant liver diseases).

Key words: ACE inhibitor, lisinopril, arterial hypertension

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(5):565–571

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): doctorni@yandex.ru

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы и одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Это обусловлено тем, что данная патология является важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ), определяющих высокую смертность [1].

По данным последнего пересмотра российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ [2] основная цель лечения больных АГ состоит в максимальном снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них. Для достижения этой цели требуется не только снижение АД до целевого уровня, но и коррекция всех модифицируемых факторов риска (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение), предупреждение, замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение поражения органов-мишеней, а также лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний [ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД) и др.]. Согласно рекомендациям рабочей группы по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC, 2013) на основе анализа большого числа рандомизированных исследований ан-

тигипертензивной терапии сделан вывод, что основные преимущества антигипертензивной терапии обусловлены снижением АД как такового, и, в основном, не зависят от того, какие именно препараты для этого назначаются [3]. По причине того, что самые крупные из мета-анализов продемонстрировали отсутствие клинически значимых отличий между разными классами препаратов, европейские рекомендации вновь подтвердили, что диуретики (включая тиазидные, хлорталидон и индапамид), бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) – все они подходят для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии, как в виде монотерапии, так и в виде определенных комбинаций.

На выбор препарата оказывают влияние многие факторы, наиболее важными из которых являются [2]:

- наличие у больного факторов риска;
- поражение органов-мишеней;
- ассоциированные клинические состояния, поражения почек, метаболический синдром (МС), СД;
- сопутствующие заболевания, при которых необходимо назначение или ограничение применения антигипертензивных препаратов различных классов;
- предыдущие индивидуальные реакции больного на препараты различных классов;
- вероятность взаимодействия с лекарствами, которые пациенту назначены по другим поводам;
- социально-экономические факторы, включая стоимость лечения.

Сведения об авторе:

Джаиани Нино Амирановна – д.м.н., профессор кафедры скорой медицинской помощи факультета последипломного образования МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Таблица 1. Препараты, предпочтительные в конкретных клинических ситуациях [по 3]

Клиническая ситуация	Препарат
Бессимптомное поражение органов-мишеней	
ГЛЖ	Ингибитор АПФ, антагонист кальция, БРА
Бессимптомный атеросклероз	Антагонист кальция, ингибитор АПФ
Микроальбуминурия	Ингибитор АПФ, БРА
Нарушение функции почек	Ингибитор АПФ, БРА
Сердечно-сосудистое событие	
Инсульт в анамнезе	Любой препарат, эффективно снижающий АД
Инфаркт миокарда в анамнезе	БАБ, ИАПФ, БРА
Стенокардия	БАБ, АК
Сердечная недостаточность	Диуретик, БАБ, ИАПФ, БРА, антагонисты минералокортикоидных рецепторов
Аневризма аорты	БАБ
Фибрилляция предсердий, профилактика	БРА, ИАПФ, БАБ или антагонист минералокортикоидных рецепторов
Фибрилляция предсердий, контроль ритма желудочков	БАБ, недигидропиридиновый АК
ТСБП/протеинурия	ИАПФ, БРА
Периферическое поражение артерий	ИАПФ, АК
Прочее	
ИСАГ (пожилой и старческий возраст)	Диуретик, АК
Метаболический синдром	ИАПФ, БРА, АК
Сахарный диабет	ИАПФ, БРА
Беременность	Метилдопа, БАБ, АК
Негроидная раса	Диуретик, АК
ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БАБ – бета-адреноблокатор; БРА – блокатор рецептора ангиотензина; АК – антагонист кальция; АД – артериальное давление; ТСБП – терминальная стадия болезни почек; ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка	

При выборе антигипертензивного препарата необходимо в первую очередь оценить эффективность, вероятность развития побочных эффектов и преимуществ лекарственного средства в определенной клинической ситуации (табл. 1) [3].

Ингибиторы АПФ являются препаратами, которые показаны во многих клинических ситуациях, что демонстрирует приведенная ниже таблица. В связи с этим они являются и наиболее назначаемыми. Это обусловлено наличием у данной группы лекарственных средств целого ряда позитивных эффектов. Так, ИАПФ тормозят поражение органов-мишеней и способствуют регрессу их патологических изменений [4]. Они доказали свою эффективность в уменьшении степени гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), включая ее фиброзный компонент. Ингибиторы АПФ способны снижать вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений при высоком и очень высоком сердечно-сосудистом риске не только у больных АГ, но также у лиц с высоким нормальным и даже нормальным артериальным давлением (АД) [4]. У больных с ИМ и АГ раннее назначение ИАПФ наряду с БАБ уменьшает риск смерти. Обладая метаболической нейтральностью и органопротективными свойствами, ИАПФ применяются в качестве средств первого ряда в лечении больных АГ с МС и СД; важно, что препараты значительно уменьшают выраженность микроальбуминурии (МАУ) и протеинурии и предотвращают снижение

функции почек. Ингибиторы АПФ также позитивно влияют на состояние стенки сонных артерий при бессимптомном атеросклерозе.

Среди ИАПФ при лечении АГ особое место отводится лизиноприлу. Лизиноприл – ИАПФ, содержащий карбоксильную группу, то есть гидрофильный, не метаболизируемый в организме и циркулирующий в крови вне связи с белками препарат [5], который является исходно активной лекарственной формой, а не пролекарством. В связи с этим его применение возможно у пациентов с нарушениями функции печени. Лизиноприл выводится в неизменном виде почками, оказывает пролонгированный антигипертензивный эффект. Начало антигипертензивного эффекта – через 1-3 час после приема внутрь, пик действия – через 6 час, продолжительность действия – 24 час со стабильным действием через 2-4 нед лечения [6, 7]. Лизиноприл – предпочтительное средство для комбинированной терапии с другими сердечно-сосудистыми средствами, в частности, сердечными гликозидами, антикоагулянтами, антиаритмиками и другими, так как он, не связываясь с белками плазмы крови, не меняет фармакокинетику других препаратов.

Эффективность лизиноприла изучена и подтверждена в многочисленных различных многоцентровых сравнительных исследованиях с участием более 30000 пациентов с АГ. Препарат доказал высокую клиническую

эффективность, что обосновало возможности его применения не только при АГ, но и при хронической сердечной недостаточности, остром ИМ, диабетической нефропатии [8-11].

Лизиноприл нашел широкое применение у больных АГ благодаря продолжительному гипотензивному эффекту, составляющему более 24 час, что отвечает современным требованиям к антигипертензивным препаратам. В рандомизированных исследованиях показано, что применение лизиноприла (10-40 мг/сут) снижает АД в среднем на 15-20/10-15 мм рт.ст. [12]. При монотерапии лизиноприлом хороший клинический эффект наблюдается у 50-80% больных с АГ 1-2 степени тяжести. В многочисленных исследованиях было показано, что лизиноприл не уступает по эффективности другим ИАПФ (в том числе и эналаприлу) [13-15], тиазидным диуретикам (гидрохлоротиазид) [16], БАБ (небиволол) [17], антагонистам кальция (нифедипин-ретард, фелодипин-ретард и др.) [18, 19], БРА (валсартан, телмисартан) [20-24]. Показано также, что диуретики усиливают антигипертензивное действие лизиноприла, равно как и других ИАПФ.

Органопротективные эффекты лизиноприла

Наиболее крупным исследованием, одним из результатов которого явилось органопротективное действие лизиноприла у больных с АГ, было исследование ALLHAT [25]. К наиболее интересным результатам исследования относят данные о снижении риска развития новых случаев СД у пациентов, получавших лизиноприл, по сравнению с пациентами, получавшими хлорталидон. Частота новых случаев СД, выявленных через два года лечения, была почти в два раза выше у пациентов, получавших хлорталидон, по сравнению с пациентами, получавшими лизиноприл. Та же тенденция сохранялась и через четыре года от начала лечения. У пациентов, принимавших лизиноприл, оказался ниже уровень глюкозы крови. Эти различия стали достоверными уже через два года исследования и оставались статистически значимыми до его окончания.

Лизиноприл относится к числу немногих ингибиторов АПФ, эффективность которых хорошо изучена у больных с СД 1-го и 2-го типа. Целью исследования CALM [26] было сравнение эффективности монотерапии кандесартаном, лизиноприлом и комбинированной терапии этими двумя препаратами у пациентов с АГ, МАУ и СД 2-го типа. Пациенты получали лизиноприл в дозе 20 мг/сут или кандесартан 16 мг/сут в течение 12 нед. По окончании этого периода снижение АД было одинаковым в обеих группах. При назначении лизиноприла отмечалась тенденция к большей степени снижения экскреции альбуминов с мочой. По влиянию на уровень АД комбинированная терапия (в течение

12 нед) оказалась более эффективной, чем монотерапия любым из препаратов. Регресс МАУ в группе комбинированной терапии также был наиболее значительным – на 50%. Однако в этом случае комбинированная терапия оказалась более эффективной только по сравнению с кандесартаном ($p=0,04$). При сравнении с монотерапией лизиноприлом достоверных различий по влиянию на МАУ не выявлено.

В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании EUCLID было изучено влияние лизиноприла на развитие и прогрессирование диабетической нефропатии и ретинопатии у 530 больных СД 1-го типа без АГ [27]. Через 2 года уровень МАУ в группе лизиноприла оказался на 18,8% ниже по сравнению с группой плацебо. Особенно выраженным был эффект лизиноприла у больных с МАУ в начале исследования: у них снижение экскреции альбумина с мочой составило 49,7%, в то время как у пациентов с исходной нормальбуминурией снижение экскреции альбумина с мочой по сравнению с плацебо составило 12,7%. Кроме того в группе лизиноприла было выявлено снижение риска прогрессирования диабетической ретинопатии на 50% по сравнению с группой плацебо, при этом максимальный протективный эффект лизиноприла в отношении развития и прогрессирования диабетической ретинопатии был отмечен у пациентов с компенсированным СД (при уровне гликированного гемоглобина $<7\%$).

Еще в одном крупном исследовании (3463 больных СД 2-го типа с диабетической нефропатией и АГ) через 3 мес после назначения лизиноприла помимо снижения АД было отмечено улучшение азотвыделительной функции (почти у 50% больных с исходно повышенным уровнем креатинина этот показатель достоверно снизился). В исследовании также было отмечено положительное влияние лизиноприла на уровень гликированного гемоглобина и липиды крови. Лизиноприл очень хорошо переносился: побочные эффекты были выявлены всего у 2,2% пациентов [28].

Результаты ряда других исследований также свидетельствуют о безопасности и эффективности монотерапии лизиноприлом у больных мягкой и умеренной АГ с метаболическими факторами риска [29-31].

ГЛЖ является независимым фактором риска у больных АГ. В исследовании SAMPLE была подтверждена способность лизиноприла вызывать регресс ГЛЖ: индекс массы миокарда ЛЖ уменьшался на 15,8% при лечении лизиноприлом в дозе 20 мг/сутки [32]. В работе ELVERA было также отмечено достоверное уменьшение индекса массы миокарда при назначении лизиноприла у пожилых больных АГ [33]. Наряду с регрессией ГЛЖ лизиноприл приводил к улучшению систолической и диастолической функции ЛЖ. В исследовании с длительным применением лизиноприла у больных АГ с ГЛЖ

уже через год лечения обнаружили достоверную регрессию ГЛЖ. Через три года лечения уменьшение ГЛЖ стало еще более выраженным, уменьшилось соотношение толщины меди и артерии к диаметру ее просвета, улучшилась эндотелийзависимая релаксация сосудов [34].

Наряду с регрессией ГЛЖ лизиноприл вызывает обратное развитие мелкодулярного фиброза, что способствует улучшению систолической и диастолической функции ЛЖ. В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании в течение 6 мес сравнивалось действие лизиноприла и гидрохлортиазида у пациентов с АГ, ГЛЖ и дисфункцией левого желудочка [35]. На фоне лечения выявлено уменьшение объемной фракции коллагена на 8,7% ($p < 0,05$ по сравнению с гидрохлортиазидом), а также объемной фракции маркера фиброза (гидроксипролина) в миокарде на 16,2% ($p < 0,0001$ по сравнению с гидрохлортиазидом). Одновременно происходило улучшение диастолической функции сердца (Е/А) с 0,72 до 0,91 ($p < 0,05$ по сравнению с гидрохлортиазидом), также выявлено и статистически достоверное уменьшение диаметра кардиомиоцитов. В другом исследовании 6-мес лечение лизиноприлом больных АГ выявило нормализацию сывороточной концентрации аминотерминального пептида проколлагена III типа, что коррелировало со скоростью раннего трансмитрального потока [36].

Лизиноприл у пациентов с АГ и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)

Выбор антигипертензивных препаратов при сочетании АГ и ХОБЛ ограничен, так как они должны соответствовать определенным критериям: адекватно снижать АД в течение суток, в том числе в ночные и утренние часы; защищать органы-мишени и при этом не оказывать негативного влияния на тонус бронхов, бронхиальную проходимость и бронхореактивность; предотвращать развитие осложнений, в том числе и хронического легочного сердца [37]. Необходимо учитывать также их фармакологическую совместимость с базисными средствами лечения ХОБЛ. Ингибиторы АПФ являются одними из наиболее подходящих в этом плане средств. В терапевтических дозах данные препараты не влияют на легочную перфузию и вентиляцию, несмотря на доказанное участие легких в синтезе АПФ [38]. Лизиноприл изучался у больных с АГ 1-2 степени и ХОБЛ в сравнении с эналаприлом и амлодипином [39]. Через 4 нед терапии антигипертензивная эффективность изучаемых препаратов оказалась сопоставимой, но при назначении эналаприла чаще развивалась гипотензия и такие побочные эффекты, как кашель и бронхообструкция, приведшие к отмене пре-

парата у 8% больных. Лучшая переносимость лизиноприла по сравнению с эналаприлом у больных ХОБЛ, по мнению авторов, связана с меньшим воздействием на брадикининовый механизм регуляции тонуса сосудов и бронхов. При лечении эналаприлом риск отрицательного влияния на бронхиальную проходимость был выше и требовал более тщательного контроля за показателями функции внешнего дыхания.

В другом отечественном исследовании изучали эффективность и безопасность 12-нед гипотензивной монотерапии лизиноприлом у 31 больного с АГ 2-3 степени на фоне ХОБЛ [37]. В группе из 9 мужчин и 22 женщин (средний возраст $53,7 \pm 5,6$ лет), которым назначали лизиноприл в дозе 10 мг/сут с последующим повышением до 20 мг/сут на 4-й нед приема, были выделены в качестве основной группы 17 человек с сопутствующими ХОБЛ. Обнаружено, что у больных с ХОБЛ лизиноприл оказал достоверное гипотензивное действие, снижая как систолическое, так и диастолическое АД (со $150/89$ мм рт.ст. до $131/78$ мм рт.ст.), а также снизил усредненные показатели систолического и диастолического АД в течение дня и ночи. Достоверных изменений частоты сердечных сокращений на фоне приема лизиноприла не выявлено. Важно, что лизиноприл хорошо переносился пациентами с сопутствующей бронхолегочной патологией, не увеличивал у них гиперреактивность бронхов и степень бронхиальной обструкции по данным исследования функции внешнего дыхания. Сухой кашель сопровождал прием лизиноприла у 1 больной в группе ХОБЛ (5,8%) и у 4 больных в контрольной группе (28%), однако был умеренным и ни в одном случае не требовал прекращения лечения. Наряду с удовлетворительным гипотензивным эффектом, исследователи отметили улучшение показателей качества жизни среди принимавших лизиноприл. На лабораторные показатели (уровни глюкозы, электролитов и креатинина) лизиноприл существенного влияния не оказывал.

Лизиноприл в лечении АГ у пациентов пожилого возраста

АГ – одно из самых частых заболеваний в пожилом возрасте (встречается у 30-50% лиц старше 60 лет), требующее длительного приема антигипертензивных препаратов. В то же время нередко сопутствующие пожилому возрасту хронические болезни других органов делают лечение АГ непростой задачей. Выбор антигипертензивных препаратов у данной категории пациентов должен проводиться с учетом формы АГ, сопутствующей патологии, гипотензивного и органопротективного эффекта препарата, спектра его побочных действий и т.д. С точки зрения фармакотерапевтических свойств лизиноприл является одним из оптимальных ИАПФ, который можно использовать у больных пожилого воз-

раста для лечения АГ. Аргументом в его пользу является несколько положений: препарат не подвергается в организме биотрансформации для образования активных метаболитов; его можно назначать при умеренной печеночной недостаточности, поскольку он не метаболизируется в печени, а экскретируется почками в неизменном виде, у пожилых больных его абсорбция не меняется; препарат хорошо сочетается, как с аспирином, так и с нестероидными противовоспалительными средствами; мягкий и стойкий антигипертензивный эффект лизиноприла с сохранением суточного ритма и достаточным по длительности гипотензивным действием, перекрывающим возможные перепады АД в ранние утренние часы, особенно важен для пожилых больных, поскольку они особенно подвержены внезапным ССО, в основе которых могут быть предутренние колебания АД [38].

Лизиноприл эффективен в терапии пожилых больных с АГ как в группе пациентов с изолированной систолической АГ (ИСАГ), так и в группе пациентов с систоло-диастолической АГ (СДАГ) [40]. Лечение пожилых пациентов с ИСАГ лизиноприлом не сопровождается увеличением гипотонической нагрузки, отсутствует влияние лизиноприла на нормальные значения ДАД, что в данном случае является положительной характеристикой этого препарата. Особенно эффективен лизиноприл при лечении пожилых пациентов с СДАГ: его применение приводило к существенному снижению, как САД, так и ДАД, а также всех показателей нагрузки давлением, что необходимо для контроля АД у таких больных [40]. Кроме того, было отмечено, что монотерапия лизиноприлом у пожилых больных с АГ приводит к улучшению вегетативной регуляции сердечной деятельности, что выражается в повышении показателей вариабельности сердечного ритма.

Лизиноприл в терапии больных АГ с сопутствующей патологией печени

По данным ВОЗ около 30% населения планеты имеют патологию печени различного генеза. Это алкогольные и вирусные гепатиты, гепатотоксические эффекты лекарственных средств, поражения печени, обусловленные нарушениями углеводно-липидного обмена, неалкогольный стеатоз [41]. Признаки жировой дистрофии печени обнаруживаются при целом ряде заболеваний: МС, ожирении, гипоплазии надпочечников, синдроме ночного апноэ и др. При выборе антигипертензивной терапии в данном случае необходимо помнить о неэффективности препаратов, требующих биотрансформации в печени. При заболеваниях печени предпочтение следует отдавать препаратам, не метаболизирующимся в печени. В данном случае лизиноприл с учетом его фармакокинетических свойств является наиболее безопасным среди других ингибито-

ров АПФ. Длительное применение лизиноприла характеризуется самым низким риском развития нежелательных лекарственных взаимодействий, так как он не конкурирует с другими препаратами за ферментные системы печени [41].

Эффективность и безопасность лизиноприла у больных с заболеваниями печени различной этиологии в сочетании с АГ изучена в ряде исследований. В одном из них показано, что применение лизиноприла для лечения АГ в дозах 5-20 мг/сут не ухудшало функцию печени у больных хроническим гепатитом вирусной, алкогольной и аутоиммунной этиологии [42]. Другая отечественная работа исследовала антигипертензивную эффективность лизиноприла (в сравнении с эналаприлом), его фармакокинетику и влияние на функцию печени у 80 больных с циррозом печени в стадии компенсации [43]. Продемонстрировано, что в течение 6 мес терапии у больных АГ и циррозом печени менялись фармакокинетические параметры эналаприла (гипотензивный эффект был значительно менее выражен, что требовало увеличения дозы препарата), но не лизиноприла. Лечение лизиноприлом не сопровождалось ухудшением функции печени, это позволило авторам сделать вывод, что лизиноприл – препарат выбора у больных АГ и циррозом печени. Теми же авторами проведено аналогичное исследование, но с включением в выборку наряду с больными циррозом печени пациентов со стеатозом печени. В работу было включено 180 больных, и также показано преимущество гипотензивного эффекта лизиноприла перед эналаприлом, основанного на фармакокинетических особенностях препаратов [44].

Интерес также представляет работа по сравнению терапии лизиноприлом и эналаприлом у больных АГ, перенесших острый вирусный гепатит разной этиологии (А, В, С, В+С), в стадии реконвалесценции (1,5-6 мес) [45]. Лечение лизиноприлом не ухудшало показатели функции печени, в то время как терапия эналаприлом в 20,5% случаев привела к повышению АЛТ и АСТ, а в 19,6% – билирубина. На основании проведенного исследования было показано, что реконвалесцентам после перенесенного инфекционного гепатита назначение эналаприла нежелательно, а препаратом выбора должен быть лизиноприл.

Заключение

Таким образом, для лизиноприла характерны уникальные фармакокинетические характеристики, что определяет широкие возможности его использования у больных АГ с различными поражениями печени.

Подводя итог, следует сказать, что благодаря уникальным фармакокинетическим особенностям лизиноприл (Лизигамма®, Верваг Фарма ГмБХ и Ко, Германия) занимает особое место среди ингибиторов

АПФ, имеет хорошую доказательную базу и большой терапевтический потенциал. Обладая мягким гипотензивным эффектом, доказанным благоприятным влиянием на органы-мишени и факторы сердечно-сосудистых осложнений при различных сопутствующих заболеваниях, а также удобством дозирования, отсутствием серьезных побочных эффектов в ходе длительного приема, лизиноприл является предпочти-

тельным ингибитором АПФ как для монотерапии, так и для комбинированного лечения АГ на фоне широкого круга сопутствующих заболеваний, в том числе у лиц пожилого возраста.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Shalnova S., Kukushkin S., Manoshkina E., Timofeev T. Hypertension and adherence to therapy. *Vrach* 2009; 12: 39-42. Russian (Шальнова С., Кукушкин С., Маношкина Е., Тимофеев Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач* 2009;12: 39-42).
- National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension (4th revision). *Sistemnie Gypertenzii* 2010 (3): 5-26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии* 2010; (3): 5-26).
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2013; 31(7):1281-357.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
- Preobragenskii DV, Sidorenko BA, Botyraliev TA. ACE inhibitors and AT1 blockers in clinical practice. Moscow: Alliance-PreSid; 2002. Russian (Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Ботыралиев Т.А. Ингибиторы АПФ и АТ1-блокаторы в клинической практике. М.: Альянс-ПРЕСИД; 2002).
- Komissarenko IA, Lazebnik LB, Mikheeva OM. Features metabolism of antihypertensive drugs in patients with pathology of the digestive system. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2009; 8 (6) suppl 1: 239. Russian (Комиссаренко И.А., Лазебник Л.Б., Михеева О.М. Особенности метаболизма гипотензивных препаратов у больных с патологией органов пищеварения. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2009; 8 (6) Приложение 1: 239).
- Komissarenko IA, Mikheeva M. Drozdov VN, et al. Use of inhibitors of angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertensive patients on a background of liver disease. *Consilium medicum* 2007; 9 (11): 72-5. Russian (Комиссаренко И.А., Михеева О.М., Дроздов В.Н., и др. Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у больных артериальной гипертензией на фоне патологии печени. *Consilium medicum* 2007; 9(11): 72-5).
- Dahlof B., Lindholm L.H., Hansson L., et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281-5.
- Packer M., Pool-Wilson P.A., Armstrong P.W. et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitors, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 100: 2312-8.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryltrinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-22.
- Chaturvedi N, Stevenson J, Fuller JH et al. Randomised placebo controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet* 1997; 349: 1787-92.
- Evdokimova AG, Evdokimov VV, Smetanin AV, Junco SA. Hypertension and high risk of cardiovascular disease: focus on lisinopril. *Trudnyy Patsient* 2010; 11: 4-9. Russian (Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Сметанин А.В., Юнко С.А. Артериальная гипертензия и высокий риск сердечно-сосудистых осложнений: фокус на лизиноприл. *Трудный Пациент* 2010; 11: 4-9).
- Diamant M., Vincent H.H. Lisinopril versus enalapril: evaluation of trough: peak ratio by ambulatory blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 1999; 13(6):405-12.
- Landmark K., Tellnes G., Fagerthun H.E., Larsen S. Treatment of hypertension with the ACE inhibitor lisinopril. A multicenter study of patients with mild to moderate hypertension in general practice (in Norwegian). *Tidsskr Nor Lægeforen* 1991; 111(26):3176-9.
- Motero Carrasco J. A comparative study of the efficacy of lisinopril versus quinapril in controlling light to moderate arterial hypertension. A follow-up with ABPM (in Spanish). *Rev Esp Cardiol* 1995; 48(11):746-53.
- Reisin E., Weir M.R., Falkner B. et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in Obese Patients With Hypertension (TRO-PHY) Study Group. *Hypertension* 1997; 30(1 Pt. 1): 140-5.
- Rosei E.A., Rizzoni D., Comini S. et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of nebivolol versus lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: a randomized, multicentre, double-blind study. *Blood Press Suppl* 2003; 1:30-5.
- Jensen H.A. Efficacy and tolerability of lisinopril compared with extended release felodipine in patients with essential hypertension. Danish Cooperative Study Group. *Clin Exp Hypertens A* 1992; 14(6): 1095-110.
- Os I., Bratland B., Dahluf B. et al. Lisinopril or nifedipine in essential hypertension? A Norwegian multicenter study on efficacy, tolerability and quality of life in 828 patients. *J Hypertens Suppl* 1991; 9(6):S382-3.
- Stergiou G.S., Efstathiou S.P., Roussias L.G., Mountokalakis T.D. Blood pressure and pulse pressure-lowering effects, trough: peak ratio and smoothness index of telmisartan compared with lisinopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42(4):491-6.
- Wu S.C., Liu C.P., Chiang H.T., Lin S.L. Prospective and randomized study of the antihypertensive effect and tolerability of three antihypertensive agents, losartan, amlodipine, and lisinopril, in hypertensive patients. *Heart Vessels* 2004; 19(1):13-8.
- McInnes G.T., O'Kane K.P., Istad H. et al. Comparison of the AT1-receptor blocker, candesartan cilexetil, and the ACE inhibitor, lisinopril, in fixed combination with low dose hydrochlorothiazide in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2000; 14(4):263-69.
- Malacco E., Santonastaso M., Varm N.A. et al. Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: the Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril (PREVAIL) study. *Clin Ther* 2004; 26(6):855-65.
- Poldermans D., Glazes R., Kargiannis S. et al. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension. *Clin Ther* 2007; 29(2):279-89.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
- Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321(7274): 1440-44.
- EUCLID Study Group. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet* 1998; 351: 28-31.
- Parving H. H. Effects of ACE inhibitors on renal function in incipient and overt diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications* 1996; 10 (3): 133-5.
- Zadionchenko VS, Adasheva TV, Demicheva OY, et al. Arterial hypertension in metabolic syndrome: pathogenesis, Basis of Therapeutics. *Consilium medicum*, 2004; 6(9): 663-8. Russian (Задюнченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю., и др. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме: патогенез, основы терапии. *Consilium medicum* 2004; 6(9): 663-8).
- Pozdnyakov YM, Volkov VS, Milyagin VA, Jakushin SS. Monotherapy hypertension grade I-II. Experience of using lisinopril (results of a multicenter study). *Bolezni Serdtsa i Sosudov* 2006; 1 (4): 47-50. Russian (Поздняков Ю.М., Волков В.С., Милиагин В.А., Якушин С.С.. Монотерапия артериальной гипертензии I-II степени. Опыт применения лизиноприла (результаты многоцентрового исследования). *Болезни Сердца и Сосудов* 2006; 1(4): 47-50).
- Chazoval.E., Ratoval.G. Iruzid and Irumed. Nephroprotection in patients with essential hypertension. *Consilium medicum*, 2005; 7 (1): 3-7. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Ирузид и Ирумед. Нейропротекция в лечении больных артериальной гипертензией. *Consilium medicum* 2005; 7(1): 3-7).
- Mancia G., Zanchetti A., Agabiti-Rosei E. et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation* 1997; 95 (6); 1464-70.
- Tepstra WF, May JF, Smit AJ., et al. Long term effect of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001; 19:303-309.
- Rizzoni D., Muesan M. L., Porteri E. et al. Effects of long-term antihypertensive treatment with lisinopril on resistance arteries in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Hypertension* 1997; 15: 197-204.
- Brilla C.G., Funck R.C., Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation* 2000; 102(12): 1388-93.
- Laviades C, Mayor G, Díez J. Treatment with lisinopril normalizes serum concentrations of procollagen type III amino-terminal peptide in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7: 52-58.

37. Olbinskaya LI, Morozova TE, Belov AA, Yusupova AO. Pharmacotherapy of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: the possibility of an ACE inhibitor, lisinopril. *Lechashchiiy Vrach* 2008; (1): 62-6. Russian (Ольбинская Л. И., Морозова Т. Е., Белов А. А., Юсупова А. О. Фармакотерапия больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: возможности ингибитора АПФ лизиноприла. *Лечащий Врач* 2008; (1): 62-6).
38. Karpov YA, Sorokin EV. Some features of the treatment of hypertension in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2004; 15: 945-8. Russian (Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Некоторые особенности лечения артериальной гипертензии у пожилых больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких. *Русский Медицинский Журнал* 2004; 15: 945-8).
39. Savenkov MP, Ivanov SA, Okuneva JH et al. Use of lisinopril in patients with hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal* 2009; 2: 102-5. Russian (Савенков М. П., Иванов С. А., Окунева И. Н. с соавт. Применение лизиноприла у больных с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. *Российский Медицинский Журнал* 2009; 2: 102-5).
40. Kislyak OA. ACE inhibitor lisinopril in the treatment of elderly patients with isolated systolic and systolic-diastolic hypertension. *Lechebnoe Delo* 2007; (2): 2-7. Russian (Кисляк О.А. Ингибитор АПФ лизиноприл в лечении пожилых пациентов с изолированной систолической и систоло-диастолической артериальной гипертензией. *Лечебное Дело* 2007;(2):2-7).
41. Oshchepkova EV. Possibilities of ACE inhibitor lisinopril (Diroton) in the treatment of hypertensive patients with hepatic pathology. *Atmosfera. Kardiologiya* 2007; 3: 8-11. Russian (Ощепкова Е.В. Возможности ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла (Диротон) в лечении больных артериальной гипертензией с сопутствующей патологией печени. *Атмосфера. Кардиология* 2007; 3: 8-11).
42. Drapkina OM, Maevskaya MV, Korneeva ON, et al. Clinical efficacy and safety Dupree (lisinopril) for liver disease and arterial hypertension. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Hepatologii* 2004; 4: 30. Russian (Драпкина О.М., Маевская М.В., Корнеева О.Н., и др. Клиническое исследование эффективности и безопасности даприла (лизиноприла) при патологии печени и сопутствующей артериальной гипертензии. *Клинические Перспективы Гастроэнтерологии, Гепатологии* 2004; 4: 30).
43. Lazebnik LB, Komissarenko IA, Levchenko SV et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on renal and hepatic function in patients with arterial hypertension in older age groups. *Atmosfera. Kardiologiya* 2006; 3: 10-8. Russian (Лазебник Л.Б., Комиссаренко И. А., Левченко С. В. и др. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на функцию почек и печени у больных артериальной гипертензией старших возрастных групп. *Атмосфера. Кардиология* 2006; 3: 10-8).
44. Lazebnik LB, Komissarenko IA, Mikheeva OM, et al. Combination therapy of hypertension in combination with liver disease. Place of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Kardiologiya* 2009; 3: 28-33. Russian (Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Михеева О.М., и др. Комбинированная терапия артериальной гипертензии в сочетании с патологией печени. Место ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. *Кардиология* 2009;3: 28-33).
45. Shustval NF. Clinical efficacy and safety of dirotona with hypertension in convalescents after acute viral hepatitis in comparison with other antihypertensive drugs. *Ukrainskiy Meditsinskiy Zhurnal* 2003; 1: 38-42. Russian (Шустваль Н.Ф. Клиническая эффективность и безопасность применения диротона при гипертонической болезни у реконвалесцентов после перенесенного острого вирусного гепатита в сравнении с другими гипотензивными препаратами. *Украинский Медицинский Журнал* 2003; 1: 38-42).

Поступила: 08.10.2014

Принята в печать: 09.10.2014