

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИЗИНОПРИЛА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Н.А. Джаиани*

Московский государственный медико-стоматологический университет
127473 Москва, ул. Делегатская, д.20/1

Некоторые аспекты применения лизиноприла при артериальной гипертензии

Н.А. Джаиани*

Московский государственный медико-стоматологический университет. 127473 Москва, ул. Делегатская, д.20/1

Рассматриваются обоснования и преимущества применения ингибитора АПФ лизиноприла в практической медицине 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). Кроме того, рассматриваются фармакоэкономические аспекты применения лизиноприла при артериальной гипертензии.

Ключевые слова: ингибиторы АПФ, лизиноприл, артериальная гипертензия.

РФК 2010;6(1):95-102

Some aspects of the lisinopril usage in arterial hypertension treatment

N.A. Jaiani*

Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

The evidence basis and advantages of the lisinopril usage in a clinical practice as antihypertensive drug are presented. Special attention is paid to organoprotective lisinopril effects and lisinopril implementation at special clinical conditions (chronic obstructive pulmonary disease comorbidity, elderly patients, and concomitant liver diseases). Pharmacoeconomic aspects of lisinopril usage in arterial hypertension are also considered.

Key words: ACE inhibitors, lisinopril, hypertension.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(1):95-102

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

Введение

Согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ), для лечения данного заболевания рекомендованы пять основных классов антигипертензивных препаратов: диуретики, бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) [1]. В качестве дополнительных классов антигипертензивных препаратов для комбинированной терапии могут использоваться α -адреноблокаторы и агонисты имидазолиновых рецепторов. Лидирующие позиции по числу показаний к назначению препаратов при АГ занимают ингибиторы АПФ (табл.). Это обосновано наличием у данной группы лекарственных средств целого ряда позитивных эффектов. Так, ингибиторы АПФ хорошо зарекомендовали себя в плане торможения поражения органов-мишеней и возможности регресса их патологических изменений. Они доказали свою эффективность в уменьшении степени гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), включая ее фиброзный компонент. Ингибиторы АПФ способны снижать вероятность развития сердечно-сосудистых осложне-

ний при высоком и очень высоком сердечно-сосудистом риске не только у больных АГ, но и при нормальном уровне артериального давления (АД) [2]. У пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и АГ раннее назначение ингибиторов АПФ наряду с БАБ уменьшает риск смерти. Обладая метаболической нейтральностью и органопротективными свойствами, ингибиторы АПФ применяются в качестве средств первого ряда в лечении больных АГ с метаболическим синдромом (МС) и сахарным диабетом (СД). Важно, что эти 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.

Исследование антигипертензивного эффекта лизиноприла

Одним из наиболее часто применяемых ингибиторов АПФ является лизиноприл. В отличие от большинства других препаратов этой группы он обладает рядом несомненных преимуществ. Во-первых, лизиноприл — гидрофильный ингибитор АПФ, не метаболизируемый в организме, циркулирующий в крови вне связи с белками и выводящийся в неизменном виде почками [3]. Кроме того, он является исходно активной лекарственной формой, а не пролекарством, в связи с

Сведения об авторах:

Джаиани Нино Амирановна, д.м.н., доцент кафедры скорой медицинской помощи ИГМСУ

Таблица. Преимущественные показания к назначению различных групп антигипертензивных препаратов [1]

Ингибиторы АПФ <ul style="list-style-type: none"> • ХСН • Дисфункция ЛЖ • Перенесенный ИМ • Диабетическая нефропатия • Недиабетическая нефропатия • ГЛЖ • Каротидный атеросклероз • Протеинурия/МАУ • Мерцательная аритмия • МС 	БРА <ul style="list-style-type: none"> • ХСН • Перенесенный ИМ • Диабетическая нефропатия • Протеинурия/МАУ • ГЛЖ • Мерцательная аритмия • МС • Кашель при приеме ингибиторов АПФ 	БАБ <ul style="list-style-type: none"> • ИБС • Перенесенный ИМ • ХСН • Тахикардии • Глаукома • Беременность 	АК (дигидропиридиновые) <ul style="list-style-type: none"> • ИСАГ (пожилые) • ИБС • ГЛЖ • Каротидный/ коронарный атеросклероз • Беременность
АК (верапамил / дилтиазем) <ul style="list-style-type: none"> • ИБС • Каротидный атеросклероз • Суправентрикулярные тахикардии 	Диуретики тиазидные <ul style="list-style-type: none"> • ИСАГ (пожилые) • ХСН 	Антагонисты альдостерона <ul style="list-style-type: none"> • ХСН • Перенесенный ИМ 	Диуретики петлевые <ul style="list-style-type: none"> • Конечная стадия ХПН • ХСН

ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, МС – метаболический синдром, МАУ – микроальбуминурия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия, ХПН – хроническая почечная недостаточность

чем может применяться у пациентов с нарушениями функции печени. Во-вторых, улучшенные фармакокинетические свойства лизиноприла позволяют достичь высоких концентраций в крови и тканях при пероральном приеме 1 раз в сутки. Это обеспечивает надежный контроль гемодинамики, который сохраняется на протяжении 24 часов (начало действия лизиноприла – через 2-4 часа, максимум действия – через 4-6 часов после приема, показатель Т/Р – 76%). В-третьих, лизиноприл предпочтителен для комбинированной терапии с другими сердечно-сосудистыми средствами, в частности сердечными гликозидами, антикоагулянтами, антиаритмиками, так как, не связываясь с белками плазмы крови, не меняет фармакокинетику других препаратов.

Эффективность лизиноприла изучена более чем в 50 многоцентровых исследованиях с участием более 30 000 пациентов с АГ. Препарат доказал высокую клиническую эффективность, что обосновало возможности его применения не только при АГ, но и при хронической сердечной недостаточности, ИМ, диабетической нефропатии. В исследовании STOP-Hypertension [4] показано отсутствие различий в эффективности традиционных (БАБ – атенолол, метопролол CR, пиндолол и диуретики – гидрохлортиазид и амилорид) и новых (ингибиторы АПФ – эналаприл и лизиноприл, антагонисты кальция – фелодипин, исрадипин) антигипертензивных средств. В исследовании ATLAS [5] показаны преимущества высоких доз ингибиторов АПФ при ХСН; в GISSI-3 [6] определена целесообразность применения ингибитора АПФ в первые 24 ч ИМ. Помимо этого, в исследовании EUCLID [7] были доказаны нефро- и ретинопротективные свойства лизиноприла независимо от влияния на АД (включались пациенты с диабетом 1-го типа без АГ).

На сегодня имеется достаточное количество данных, свидетельствующих о выраженном антигипертензивном эффекте лизиноприла. В ряде исследований сравнивался гипотензивный эффект лизиноприла и других ингибиторов АПФ. Так, при сравнении эффективности эналаприла и лизиноприла [8] оба препарата статистически значительно снизили АД, но эффект лизиноприла был более выраженным. При этом переносимость препаратов не различалась. В другом исследовании при сравнении эффективности этих же препаратов у 367 больных АГ 1-2-й степени оказалось, что лизиноприл в дозе 10-40 мг в сутки более эффективен, чем эналаприл в дозе 5–20 мг в сутки [9]. При сравнении лизиноприла и квинаприла [10] у 50 больных АГ 1-2-й степени прием лизиноприла в течение 2 месяцев более эффективно снижал как систолическое, так и диастолическое АД. Оба препарата не вызывали достоверных изменений липидного спектра крови и уровня гликемии.

Антигипертензивный эффект лизиноприла также сравнивался с таковым у представителей других групп антигипертензивных препаратов. Так, в сравнительно небольшом исследовании (n=65; ДАД 95–115 мм рт. ст.) лизиноприл сравнивался с небивололом [11]. Лизиноприл назначался в дозе 20 мг один раз в сутки, небиволол – 5 мг один раз в сутки. Оба препарата вызывали достоверное снижение АД и хорошо переносились пациентами.

Не уступает по антигипертензивному действию лизиноприл и АК. В Датском кооперативном исследовании сравнивали эффективность и переносимость лизиноприла и фелодипина у больных с АГ 1-й и 2-й степени [12]. Всего в исследование было включено 219 пациентов, которые рандомизировались для приема фелодипина в дозе 5-10 мг или лизиноприла в дозе 10-

20 мг в сутки. В результате эффект лизиноприла оказался более выраженным, чем у фелодипина. В подгруппе пожилых пациентов оба препарата были одинаково эффективны. Лизиноприл несколько лучше переносился больными. Основными побочными эффектами последнего были головокружение, слабость и сухой кашель. У фелодипина наиболее частыми побочными эффектами были периферические отеки. В норвежском многоцентровом исследовании сравнивались антигипертензивная эффективность, переносимость и влияние лизиноприла и нифедипина на качество жизни у 828 больных АГ 1-2-й степени [13]. Средняя доза лизиноприла составила 18,8 мг, нифедипина – 37,4 мг в сутки. Лизиноприл оказался более эффективным в отношении снижения систолического и диастолического давления (САД, ДАД) и лучше переносился пациентами. Однако на качество жизни пациентов оба препарата оказывали одинаковое влияние.

В исследовании TROPHY с использованием суточного мониторирования АД сравнивали антигипертензивный эффект лизиноприла и гидрохлортиазида у 124 пациентов с АГ и ожирением [14]. Лизиноприл назначался в дозах 10–40 мг, а гидрохлортиазид – 12,5–50 мг в сутки. Продолжительность лечения составила 12 недель. Оба препарата достоверно снижали АД, при этом степень снижения САД была одинаковой, а ДАД в большей степени снижалось в группе лизиноприла. У мужчин лизиноприл, как правило, был более эффективен, чем гидрохлортиазид, а у женщин эффекты препаратов были одинаковы. В то же время эффективность диуретика была больше у представителей негроидной расы, а ингибитора АПФ – у европеоидной. При разделении пациентов по типу циркадного ритма АД оказалось, что нон-дипперы отвечают одинаково на терапию обоими препаратами, а у дипперов более эффективен был лизиноприл.

В нескольких исследованиях сравнивалась эффективность лизиноприла и БРА. Одинаковым эффектом обладали 80 мг телмисартана и 20 мг лизиноприла: 32 нелеченных ранее больных АГ были рандомизированы для перекрестного лечения 80 мг/сут телмисартана или 20 мг/сут лизиноприла [15]. Сопоставимой также оказалась эффективность лизиноприла и лозартана [16]. У пациентов с тяжелой АГ комбинация 8 мг кандесартана и 12,5 мг гипотиазида в сутки оказалась эквивалентной по эффективности комбинации 10 мг лизиноприла и 12,5 мг гипотиазида [17]. Также проведено сравнение гипотензивной эффективности лизиноприла и валсартана: в крупное исследование PREVAIL были включены 1213 пациентов с АГ 1-3-й ст. (САД – 160-220 мм рт.ст., ДАД – 95-110 мм рт.ст.) [18]. Больные были рандомизированы для приема валсартана в дозе 160 мг/сут или лизиноприла 20 мг/сут. При не-

обходимости к терапии добавлялся гидрохлортиазид (ГХТ). Общая продолжительность лечения составила 16 недель. Снижение АД оказалось идентичным в обеих группах лечения – 31,2/15,9 мм рт.ст. и 31,4/15,9 мм рт.ст., соответственно.

Комбинированная терапия валсартаном и амлодипином была сопоставима по эффективности с комбинацией лизиноприл + ГХТ [19]. В двойное слепое рандомизированное исследование были включены 130 больных с АГ 2-й ст. Пациенты получали валсартан 160 мг/сут и амлодипин 5-10 мг/сут или лизиноприл 10-20 мг/сут и ГХТ 12,5 мг/сут. Оказалось, что обе комбинации равноценны по снижению АД и одинаково хорошо переносятся.

Органопротективные эффекты лизиноприла

Терапия АГ, безусловно, предполагает не только снижение цифр АД, но и защиту органов-мишеней и коррекцию метаболических расстройств, обусловленных сопутствующими АГ состояниями. Несомненно, такими свойствами обладают ингибиторы АПФ. Данные препараты являются средствами выбора при МС и СД. Это связано, во-первых, с патогенетической обоснованностью их применения - активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при инсулинорезистентности (ИР). Во-вторых, с целым рядом преимуществ препаратов этого класса: снижением ИР и улучшением гликемического контроля; отсутствием отрицательного влияния на липидный и пуриновый обмен; вазопротективным действием и регрессом сосудистого ремоделирования; антиатеросклеротическим действием; нефропротективным действием при диабетической и недиабетической нефропатии; коррекцией эндотелиальной функции, благоприятным воздействием на тромбоцитарный гемостаз и фибринолиз. В целом ряде крупных многоцентровых исследований была доказана способность этих препаратов предупреждать сердечно-сосудистые осложнения (CAPPP, HOPE, UKPDS, STOP Hypertension 2, ALLHAT), в том числе и у больных СД 2-го типа [20]. Эти эффекты связывают с выраженными органопротективными и антиатеросклеротическими свойствами, присущими этому классу препаратов.

Наиболее крупным исследованием, посвященным изучению эффективности антигипертензивной терапии, включая лизиноприл, у больных с АГ было исследование ALLHAT [20]. Всего в исследовании ALLHAT 15 255 больных получали хлорталидон в дозе 12,5–25 мг, 9048 больных – амлодипин в дозе 2,5–10 мг и 9054 пациента получали лизиноприл в дозе 10–40 мг в сутки. Если целевого уровня АД достигнуть не удавалось, то на следующей ступени добавляли второй препарат (атенолол – 25–100 мг, резерпин – 0,05–0,2 мг одно-

кратно в сутки или клонидин — 0,1–0,3 два раза в день). При отсутствии эффекта на третьей ступени добавляли гидралазин — 25–100 мг два раза в день.

По способности предотвращать наступление так называемой первичной комбинированной конечной точки (ИМ и смертей от сердечно-сосудистых причин) не было показано преимуществ ни одного из этих трех лекарственных препаратов. Анализ общей смертности также не выявил преимуществ какого-либо препарата. Лизиноприл несколько уступал хлорталидону по способности предотвращать инсульты, госпитализации по поводу стенокардии и ухудшения течения сердечной недостаточности. В целом, терапия лизиноприлом у больных белой расы в исследовании ALLHAT была более успешной. Лизиноприл значительно превосходил амлодипин в отношении профилактики декомпенсации сердечной недостаточности у белых, а у пациентов негроидной расы эффективность лизиноприла и амлодипина существенно не отличалась.

К наиболее интересным результатам исследования можно отнести 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.

В ходе исследований с лизиноприлом получены весомые доказательства гипотензивной эффективности и органопротекции у больных МС и СД. В многоцентровом исследовании EUCLID [7] изучалось влияние лизиноприла на прогрессирование диабетической нефропатии и ретинопатии у больных СД 1-го типа без АГ. Терапия продолжалась в течение 2 лет. На момент окончания исследования уровень МАУ в группе лизиноприла был на 18,8 % ниже, чем в группе плацебо. Максимальный эффект наблюдался у пациентов, уже имевших нефропатию в начале исследования. У пациентов, получавших лизиноприл, уровень гликозилированного гемоглобина был статистически значимо ниже (6,9 в сравнении с 7,3 %). Прогрессирование ретинопатии отмечалось у 13,2 % пациентов в группе лизиноприла и у 24,3 % в группе плацебо.

Целью исследования CALM [21] было сравнение эффективности монотерапии кандесартаном, лизиноприлом и комбинированной терапии этими двумя препаратами у 199 пациентов с АГ, МАУ и СД 2-го типа. Основными критериями включения в исследование являлись ДАД 90–110 мм рт.ст. и отношение креати-

нин/альбумины 2,5–25 мг/ммоль после 2 недель приема плацебо. Главными параметрами, по которым оценивали эффективность терапии, были уровень АД и степень МАУ. Пациенты получали лизиноприл в дозе 20 мг/сут или кандесартан 16 мг/сут в течение 12 недель. По окончании этого периода снижение АД было одинаковым в обеих группах. При назначении лизиноприла отмечалась тенденция к большей степени снижения экскреции альбуминов с мочой. Далее треть пациентов продолжила монотерапию лизиноприлом, треть — монотерапию кандесартаном, а еще одна треть получала комбинированную терапию этими препаратами в течение 12 недель. По влиянию на уровень АД комбинированная терапия 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.

С точки зрения эффективности лизиноприла у больных МС, интерес представляет работа отечественных исследователей, оценивавших антигипертензивную эффективность лизиноприла в суточной дозе 10 и 20 мг и его влияние на суточный ритм АД у пациентов с метаболическими факторами риска [22]. В открытом исследовании приняли участие 27 больных АГ 1–2-й степени с различным сочетанием метаболических факторов риска (дислипидемия, абдоминальное ожирение, гиперурикемия, нарушение толерантности к углеводам, гипергликемия натошак). Полученные результаты продемонстрировали безопасность и эффективность монотерапии лизиноприлом у больных мягкой и умеренной АГ с метаболическими факторами риска. Терапия лизиноприлом в дозе 10–20 мг/сут привела к достоверному снижению САД и ДАД на 10,7 и 9,5%, соответственно, величины и скорости утреннего подъема АД. Целевое АД достигнуто у 60% пациентов. Лизиноприл способствовал нормализации суточного профиля АД. Препарат не оказывал отрицательного влияния на углеводный, липидный и пуриновый обмен, повышал качество жизни, улучшал самочувствие больных. Лизиноприл хорошо переносился, редко вызывал нежелательные реакции. Авторы сделали вывод об эффективности данного ингибитора АПФ при монотерапии у больных АГ 1–2-й степени с метаболическими нарушениями.

Результаты других исследований также свидетельствуют о том, что лизиноприл не влияет на концентрацию глюкозы в крови больных СД и не приводит к учащению случаев гипогликемии; у больных с гипергликемией способствует нормализации функции по-

врежденного гломерулярного эндотелия [23,24].

Данные этих и других подобных работ позволяют рекомендовать лизиноприл для назначения больным СД, диабетической нефропатией, МС.

Также в ряде исследований доказана способность лизиноприла, как и некоторых других ингибиторов АПФ, уменьшать ГЛЖ у больных АГ при длительном приеме. В исследовании ELVERA [25] изучалось влияние лизиноприла и амлодипина на массу миокарда и диастолическую функцию ЛЖ у пожилых больных АГ, не получавших антигипертензивной терапии. В исследовании были включены 166 больных АГ (ДАД 95–115 мм рт.ст. и САД 160–220 мм рт.ст.) в возрасте от 60–75 лет: 81 пациент получал амлодипин в дозе 2–10 мг в сутки, 85 — лизиноприл в дозе 10–20 мг в сутки. Срок наблюдения составил два года. Оказалось, что оба препарата одинаково влияют на выраженность ГЛЖ: индекс массы миокарда уменьшился на 25,7 г/м² в группе амлодипина и на 27 г/м² — в группе лизиноприла. Не было выявлено и различий по влиянию на диастолическую функцию ЛЖ.

В исследовании SAMPLE [26] изучалось воздействие лизиноприла на параметры суточного мониторирования АД и ГЛЖ у больных АГ. Пациенты в течение года получали терапию лизиноприлом в дозе 20 мг в сутки, при необходимости — в комбинации с гидрохлортиазидом в дозе 12,5 или 25 мг в сутки. Лизиноприл не только статистически значимо снижал АД как по данным офисного измерения, так и по данным суточного мониторирования АД, но и вызывал обратное развитие ГЛЖ.

Изучено также влияние лизиноприла на тромбоцитарную активность. В исследование включалось 35 пациентов с АГ с нарушением толерантности к глюкозе [27]. 12-недельная терапия лизиноприлом оказала позитивное влияние на синдром пероксидации и нормализовала агрегацию тромбоцитов.

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

Как известно, ингибиторы АПФ являются одними из средств первого выбора при терапии АГ у больных ХОБЛ. В терапевтических дозах данные препараты не влияют на легочные перфузию и вентиляцию, несмотря на доказанное участие легких в синтезе АПФ [28]. Лизиноприл изучался у пациентов с АГ и ХОБЛ Л.И. Ольбинской с соавт. [29]. Обследован 31 пациент с мягкой и умеренной АГ, из них 17 человек с сопутствующими ХОБЛ. Пациентам назначали лизиноприл в дозе 10 мг в сутки с последующим повышением до 20 мг на 4-й неделе приема. Проводилось динамическое наблюдение пациентов с контролем клинических симптомов, клиническим определением и СМАД, исследованием пара-

метров гемодинамики и дыхательной функции. У больных ХОБЛ лизиноприл оказывал статистически значимое антигипертензивное действие, снижая как САД, так и ДАД (со 150/89 мм рт.ст. до 131/78 мм рт.ст.), а также усредненные показатели САД и ДАД в течение дня и ночи. Значимых изменений частоты сердечных сокращений на фоне приема лизиноприла не выявлено. У больных ХОБЛ лизиноприл статистически значимо снизил индекс времени гипертензии (на 47% для САД и на 38% для ДАД, при $p < 0,01$) — немаловажный фактор риска поражения органов-мишеней, особенно миокарда. Важно, что лизиноприл хорошо переносился пациентами с сопутствующей бронхолегочной патологией, не увеличивал у них гиперреактивность бронхов и степень бронхиальной обструкции. Сухой кашель сопровождал прием лизиноприла у 1 пациентки в группе ХОБЛ (5,8%) и у 4 — в контрольной группе (28%), однако был умеренным и ни в одном случае не требовал прекращения лечения. Наряду с удовлетворительным антигипертензивным эффектом исследователи отметили улучшение показателей качества жизни среди принимавших лизиноприл. На лабораторные показатели (уровни глюкозы, электролитов и креатинина) лизиноприл существенного влияния не оказывал.

В другом исследовании сравнивалась эффективность антигипертензивной терапии лизиноприлом у больных АГ и ХОБЛ по сравнению с терапией амлодипином и эналаприлом [30]. В работу включены 85 пациентов с АГ 1-2-й степени, с длительным (более 5 лет) стажем курения и клинико-инструментальными признаками ХОБЛ 1–2-й степени (наличие хронического кашля с необратимым снижением скоростных спирометрических показателей менее 70% от должного уровня). Были обследованы преимущественно мужчины пожилого возраста, страдавшие АГ и ХОБЛ более 5–10 лет. Проведено 4-недельное лечение 30 пациентов лизиноприлом в дозе по 10 мг 1 раз в сутки, 27 больных — эналаприлом по 5–10 мг 2 раза в сутки и 28 больных — амлодипином по 2,5–5 мг 1 раз в сутки. По данным СМАД, у обследованных пациентов лизиноприл через 4 недели лечения достоверно снижал уровень как САД, так и ДАД, гипертонического и временного индексов. По своей выраженности антигипертензивная реакция была сопоставима с таковой при применении эналаприла. Вместе с тем, частота достижения целевого уровня АД при лечении лизиноприлом была выше, чем при применении эналаприла. При назначении последнего чаще развивалась гипотензия, а также другие побочные эффекты, в частности кашель и бронхообструкция. Анализ показателей функции внешнего дыхания выявил, что у всех больных АГ и ХОБЛ имелся определенный риск ухудшения легочной вентиляции и усиления кашля на фоне проводимой антигипертензивной терапии. Этот риск был наименьшим при применении лизино-

прила и амлодипина и в большей степени — при лечении эналаприлом. В 8% случаев эти осложнения явились причиной отмены антигипертензивного препарата. Лучшая переносимость при применении лизиноприла по сравнению с эналаприлом, вероятно, связана с более плавным и длительным действием препарата, меньшим воздействием на брадикининовый механизм регуляции тонуса сосудов и бронхов. Последнее предположение подтверждается сравнением показателей исследования функции внешнего дыхания. При применении лизиноприла не было отмечено отрицательной динамики показателей МОС25–75 относительно исходного уровня. С учетом меньшей частоты побочных эффектов и лучшей переносимости лечения больных АГ и ХОБЛ из ингибиторов АПФ предпочтительно назначение лизиноприла.

Место лизиноприла в лечении АГ у пациентов пожилого возраста

Распространенность АГ высока в разных возрастных группах, однако максимума она достигает в пожилом возрасте. Выбор антигипертензивных препаратов у пожилых пациентов проводится с учетом формы АГ, сопутствующей патологии, антигипертензивного и органопротективного эффекта препарата, спектра его побочных действий и т.д. С точки зрения фармакотерапевтических свойств, лизиноприл является одним из оптимальных ингибиторов АПФ, который можно использовать у пациентов пожилого возраста для лечения АГ. Как уже отмечалось ранее, в отличие от большинства препаратов данного ряда лизиноприл не подвергается в организме биотрансформации для образования активных метаболитов. Лизиноприл можно назначать при умеренной печеночной недостаточности, поскольку он не метаболизируется в печени, а экскретируется почками в неизменном виде. У пожилых пациентов его абсорбция не меняется. Клиренс лизиноприла коррелирует с клиренсом креатинина, поэтому с возрастными изменениями выделительной функции почек изменяется и скорость выведения препарата из организма, поэтому при ХПН требуется коррекция дозы лизиноприла. Препарат хорошо сочетается как с аспирином, так и с НПВС. Антигипертензивный эффект препарата сохраняется не менее 24 часов. В ряде исследований с использованием СМАД показан мягкий и стойкий антигипертензивный эффект лизиноприла с сохранением суточного ритма и достаточным по длительности гипотензивным действием, перекрывающим возможные перепады АД в ранние утренние часы. Это особенно важно для пожилых больных, поскольку они особенно подвержены внезапным сердечно-сосудистым осложнениям (острый коронарный синдром, мозговой инсульт), в основе которых могут быть предутренние колебания АД [28].

Лизиноприл эффективен в терапии пожилых больных АГ как при изолированной систолической АГ (ИСАГ), так и при систоло-диастолической АГ (СДАГ). Лечение пожилых пациентов с ИСАГ лизиноприлом не сопровождается увеличением гипотонической нагрузки, отсутствует влияние лизиноприла на нормальные значения ДАД. Это в данном случае является положительной характеристикой препарата. Особенно эффективен лизиноприл при лечении пожилых пациентов с СДАГ, что продемонстрировало исследование О.А. Кисляк с соавт. [31]. Его применение приводило к существенному снижению как САД, так и ДАД, а также всех показателей нагрузки давлением, что необходимо для контроля АД у таких пациентов. Кроме того, было отмечено, что монотерапия лизиноприлом у пожилых больных АГ приводит к улучшению вегетативной регуляции сердечной деятельности, что выражается в повышении показателей вариабельности сердечного ритма.

Таким образом, лизиноприл обладает мягким антигипертензивным эффектом, доказанным благоприятным влиянием на органы-мишени и факторы риска сердечно-сосудистых осложнений при различных сопутствующих заболеваниях. Необходимо также отметить удобство дозирования, отсутствие серьезных побочных эффектов в ходе длительного приема. Поэтому он является предпочтительным как ингибитор АПФ для монотерапии и комбинированного лечения АГ на фоне широкого круга сопутствующих заболеваний у пожилых пациентов.

Лизиноприл в лечении больных АГ с сопутствующей патологией печени

По данным Всемирной организации здравоохранения, 30% взрослого населения Земли страдает теми или иными заболеваниями печени, что обусловлено высокой заболеваемостью вирусными гепатитами, злоупотреблением алкоголем и другими причинами [32]. Все чаще встречается поражение печени вследствие неконтролируемого приема лекарственных средств, употребления недоброкачественных биодобавок, которые, согласно данным литературы, могут иметь гепато- и нефротоксичные эффекты. При МС, распространенность которого увеличилась в последние годы, нередко происходит поражение печени по типу стеатоза или стеатогепатита. Некоторые лекарственные препараты, в том числе и сердечно-сосудистые, также могут иметь гепатотоксичные эффекты, в частности повреждение функции гепатоцитов, вплоть до некроза, и способствовать развитию холестаза, фиброза, аллергических реакций. При заболеваниях печени применение лекарственных средств, метаболизирующихся в ней, может привести к прогрессированию основного заболевания путем взаимодействия с ферментной системой

цитохрома P450, что в конечном счете приводит к гибели гепатоцитов. Именно поэтому при дисфункции и при заболеваниях печени предпочтение следует отдавать препаратам, не метаболизирующимся в печени. Среди ингибиторов АПФ при лечении АГ в этом аспекте наиболее безопасным может быть лизиноприл.

В ряде исследований изучены эффективность и безопасность лизиноприла у пациентов с заболеваниями печени различной этиологии в сочетании с АГ. В исследовании О.М. Драпкиной с соавт. [33] было показано, что применение лизиноприла в дозах 5–20 мг/сут для лечения АГ не ухудшало функцию печени у больных хроническим гепатитом вирусной, алкогольной и аутоиммунной этиологии. Л.Б. Лазебник с соавт. [34] изучили антигипертензивную эффективность лизиноприла (в сравнении с эналаприлом), его фармакокинетику и влияние на функцию печени у 80 пациентов с циррозом печени в стадии компенсации. Группой сравнения были больные АГ без заболеваний печени. Было убедительно показано, что в течение 6 месяцев терапии у больных АГ и циррозом печени менялись фармакокинетические параметры эналаприла (антигипертензивный 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 недавно проведено аналогичное исследование, но с включением в выборку наряду с больными циррозом печени пациентов со стеатозом печени. В работу были включены 180 пациентов — и также показано преимущество антигипертензивного эффекта лизиноприла перед эналаприлом, основанное на фармакокинетических особенностях препаратов [35].

Также проведено сравнение 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) [36]. Лечение лизиноприлом не вызвало ухудшения показателей 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.

Вероятно, при поражениях печени по типу стеатоза/стеатогепатита у больных сахарным диабетом, метаболическим синдромом, при алкоголизме препаратом выбора также может быть лизиноприл. Есть сообщения, что лизиноприл улучшает регенерацию печени; пока это показано только в эксперименте на кры-

сах с удаленной частью здоровой печени [32].

Таким образом, ингибитор АПФ лизиноприл обладает уникальными фармакокинетическими характеристиками, что определяет широкие возможности его использования у больных АГ с различными поражениями печени.

Фармакоэкономические аспекты применения лизиноприла

В последние годы широко дискутируется вопрос об эффективности дженерических препаратов в сравнении с оригинальными препаратами. Далеко не для всех дженериков имеются доказательства их эквивалентности. Для Диротона (Гедеон Рихтер А.О., Венгрия), дженерического препарата лизиноприла, получены убедительные доказательства его химической, биологической и терапевтической эквивалентности в сравнении с оригинальным препаратом [32]. С другой стороны, важным моментом применения дженерика является фармакоэкономический вопрос. Как известно, итоги исследования ALLHAT, включавшего более 40 000 больных АГ со средним сроком наблюдения 4,8 года, выявили, что между диуретиком хлорталидоном, ингибитором АПФ лизиноприлом и антагонистом кальция амлодипином нет достоверных различий по числу коронарных смертей и нефатальных инфарктов миокарда [20]. Это основной результат. Но обсуждение результатов исследования затрагивает не только клинические, но и экономические аспекты лечения АГ [37]. В работах, затрагивающих фармакоэкономику АГ, было показано, что затраты на ведение больных с АГ, рассчитанные по отношению к показателю QALY (quality adjusted life years, сохраненные годы качественной жизни), резко увеличиваются в случае неполной нормализации АД одним препаратом. Важно, что на приверженность пациента лечению влияют доступность и цена лечения. Исходя из этого вопрос о выборе первого препарата имеет большое практическое значение, и в ситуации, когда разные лекарственные средства обладают примерно одинаковой или эквивалентной клинической эффективностью, принципиальным становится вопрос о стоимости терапии. Принимая во внимание вопрос клинико-экономической эффективности терапии АГ лекарственными средствами, изучавшимися в исследовании ALLHAT, с точки зрения отечественной медицинской практики использование такого препарата, как Диротон, обоснованно, так как позволяет достигать желаемой эффективности при меньших затратах. То есть применение лизиноприла экономически целесообразнее, чем амлодипина, так как позволяет достичь тех же позитивных результатов при почти вдвое меньших затратах [37].

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6 Приложение 2):1-32.
2. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. 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(3):145-53
3. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Батыралиев Т.А. Ингибиторы АПФ и АТ1-блокаторы в клинической практике. Часть I. М.: ЗАО Пресид-Альянс; 2002.
4. Dahlöf 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(8778):1281-5.
5. Packer M., Poole-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(23):2312-8.
6. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994;343(8906):1115-22.
7. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet* 1997;349(9068):1787-92.
8. 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.
9. 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 Laegeforen* 1991;111(26):3176-9.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Os I., Bratland B., Dahlöf 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.
14. Weir M.R., Reisin E., Falkner B. et al. Nocturnal reduction of blood pressure and the antihypertensive response to a diuretic or angiotensin converting enzyme inhibitor in obese hypertensive patients. TROPHY Study Group. *Am J Hypertens* 1998;11(8 Pt 1):914-20.
15. Stergiou G.S., Efstathiou S.P., Roussias L.G., Moutokalakos 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.
16. 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.
17. 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.
18. Malacco E., Santonastaso M., Vari 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.
19. 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.
20. 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(23):2981-97.
21. Mogensen C.E., 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.
22. Задюченко 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.
23. Поздняков Ю.М., Волков В.С., Милагин 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.
24. Ратова Л.Г., Чазова И.Е. Нейропротективный эффект антигипертензивной терапии: исследование ИРИС. Системные гипертензии. Приложение к журналу *Consilium medicum* 2004;6(2):3-7.
25. Terpstra W.F., May J.F., Smit A.J. et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001;19(2):303-9.
26. 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.
27. Медведев И.Н., Гамалина О.В. Влияние лизиноприла на тромбоцитарную активность у больных артериальной гипертензией с нарушением толерантности к глюкозе. *Российский кардиологический журнал* 2008;(3):45-49.
28. Карлов Ю.А., Сорокин Е.В. Некоторые особенности лечения артериальной гипертензии у пожилых больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких. *PMJ* 2004;12(15):945-8.
29. 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.
30. Савенков М.П., Иванов С.Н., Окунева И.Н., и др. Применение лизиноприла у больных с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. *PMJ* 2009;17(2):102-5.
31. Кисляк О.А. Ингибитор АПФ лизиноприл в лечении пожилых пациентов с изолированной систолической и систоло-диастолической артериальной гипертензией. *Лечебное дело* 2007;(2):2-7.
32. Ощепкова Е.В. Возможности ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла (Диротон) в лечении больных артериальной гипертензией с сопутствующей патологией печени. *Атмосфера. Кардиология* 2007;(3):8-11.
33. Драпкина О.М., Маевская М.В., Корнеева О.Н., и др. Клиническое исследование эффективности и безопасности лизиноприла у больных артериальной гипертензией и сопутствующей патологией печени. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2004;3(5):18-22.
34. 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.
35. 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.
36. 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;33(1):38-42.
37. Горохова С.Г. Клинико-экономические аспекты лечения артериальной гипертензии: по данным исследования ALLHAT. *Качественная клиническая практика* 2003;(2):65-70.

Поступила 29.01.2010
Принята в печать 08.02.2010