

ЗНАЧЕНИЕ ЛИЗИНОПРИЛА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова*

Кафедра факультетской терапии №2 лечебного факультета, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119048, Москва, ул. Доватора, д. 15 (ГКБ №61)

Значение лизиноприла в клинической практике

В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова*

Кафедра факультетской терапии №2 лечебного факультета, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119048, Москва, ул. Доватора, д. 15 (ГКБ №61)

В последние годы наиболее социально значимые сердечно-сосудистые заболевания рассматриваются с позиций «сердечно-сосудистого континуума». В основе патогенеза сердечно-сосудистого континуума важная роль принадлежит изменениям нейрогуморальных факторов, прежде всего активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Первыми лекарствами, блокирующими РААС, стали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Среди множества представителей класса иАПФ особого внимания заслуживает лизиноприл. Лизиноприл – один из наиболее известных и хорошо изученных препаратов этой группы с широким спектром действия и доказанными органопротективными свойствами, что позволяет применять его в самых различных ситуациях. Для лечения артериальной гипертензии лизиноприл применяется давно, и в настоящее время накоплено множество данных, подтверждающих его высокую антигипертензивную эффективность. Лизиноприл обеспечивает органопротекцию на различных этапах сердечно-сосудистого континуума и улучшает прогноз жизни больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: лизиноприл, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистый континуум. **РФК 2010;6(4):565–568**

Lisinopril implication in the clinical practice

V.I. Podzolkov, A.I. Tarzimanova*

Chair of faculty therapy N2, Medical Faculty, I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Dovatora ul. 15, Moscow, 119048 Russia

The most socially significant cardiovascular diseases are recently considered from the standpoint of "cardiovascular continuum". Changes in neurohumoral factors especially activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) play a key role in the pathogenesis of the cardiovascular continuum. The first drugs that block RAAS were ACE inhibitors. Lisinopril deserves special attention among the ACE inhibitors. Lisinopril – one of the most known and well-studied drugs in this group with proven organoprotective properties. This allows its use in various clinical situations. Lisinopril is used for hypertension treatment long ago and there are a lot of evidences of its high antihypertensive efficacy currently. Lisinopril provides organ protection in various stages of the cardiovascular continuum and improves the life prognosis in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure.

Key words: lisinopril, arterial hypertension, ischemic heart disease, chronic heart failure, cardiovascular continuum.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):565–568

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tarzimanova@mail.ru

Введение

Несмотря на значительный прогресс клинической медицины, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему доминируют в структуре общей смертности, составляя в России 57% [1, 2]. В последние годы наиболее социально значимые ССЗ рассматриваются с позиций «сердечно-сосудистого континуума» [3]. Сердечно-сосудистый континуум представляет собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе от воздействия факторов риска через постепенное возникновение и прогрессирование ССЗ до развития терминального поражения сердца и смертельного исхода [4]. В основе патогенеза сердечно-сосудистого континуума важная роль принадлежит изменениям нейрогуморальных факторов и прежде всего – активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [3, 4].

Роль ингибиторов АПФ: лизиноприл

В арсенале врача имеются три группы препаратов,

способных блокировать активность РААС – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ); блокаторы AT1 – рецепторов ангиотензина (БРА); прямой ингибитор ренина. Первыми лекарствами, блокирующими РААС, стали иАПФ, разработка которых началась еще в 60-х годах XX века. К настоящему моменту иАПФ принадлежит лидирующая роль среди антигипертензивных препаратов [5], доказана способность иАПФ улучшать прогноз жизни больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и ИБС [6].

Механизм действия иАПФ заключается в конкурентном подавлении АПФ, что приводит к уменьшению образования ангиотензина II – основного эффектора РААС, а также снижает деградацию брадикинина, калликреина и субстанции Р. Основные фармакологические эффекты иАПФ едины для всего класса, однако выбор конкретного препарата может иметь большое значение.

Среди множества представителей класса иАПФ особого внимания заслуживает лизиноприл (в России представлен препаратом Диротон, выпускаемым компанией «Гедеон Рихтер»). Лизиноприл – один из наиболее известных и хорошо изученных препаратов этой группы с широким спектром действия и доказанными органопротективными свойствами, что позволяет применять его в самых различных ситуациях. Механизм

Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Тарзиманова Аида Ильгизовна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

действия лизиноприла основан на блокировании активного цинк-содержащего домена АПФ, вследствие чего происходит снижение синтеза ангиотензина II и активности РААС в целом. В химической структуре лизиноприла присутствует карбоксильная группа, которая и связывает цинк-содержащий домен АПФ. В отличие от большинства иАПФ, лизиноприл не является пролекарством, поэтому при всасывании в желудочно-кишечном тракте он не подвергается дальнейшим метаболическим превращениям и выводится в неизмененном виде почками. Препарат обладает достаточно вариабельной биодоступностью — от 6 до 60% — и практически не связывается с белками плазмы. Его действие начинается через час после приема внутрь, пик эффекта развивается через 4–6 часов, а продолжительность действия достигает 24 часов, что обеспечивает удобный режим назначения — однократно в сутки [7]. Выраженность ингибирующего эффекта лизиноприла на активность АПФ была изучена *in vitro* на легких кролика. Константа сродства АПФ к лизиноприлу была сопоставима с таковой у эналаприла и каптоприла, однако диссоциационный период полувыведения препаратов составил, соответственно, 105, 27 и 9 минут, что свидетельствует о большем сродстве лизиноприла к АПФ [8].

Артериальная гипертензия

Для лечения артериальной гипертензии (АГ) лизиноприл применяется давно, и в настоящее время накоплено множество данных, подтверждающих высокую антигипертензивную эффективность лизиноприла. Сравнение эффективности двух иАПФ — эналаприла и лизиноприла — проводилось в работе Diamant M. et al. [9]. Эффективность антигипертензивной терапии оценивалась с помощью суточного мониторирования артериального давления (АД). Доза препаратов титровалась до достижения целевого уровня АД 140/90 мм рт.ст., при необходимости добавлялся гидрохлортиазид. Средние дозы препаратов в конце исследования составили 18 мг эналаприла / 8 мг гидрохлортиазида в первой группе и 17 мг лизиноприла / 6 мг гидрохлортиазида во второй группе [9]. Оба препарата хорошо переносились больными и значительно снижали АД, но эффект лизиноприла был более выраженным. Авторы сделали вывод, что при приеме лекарственных препаратов однократно в сутки лизиноприл обладает большей продолжительностью действия, чем эналаприл [9].

В Норвежском многоцентровом исследовании проводилось сравнение эффективности, переносимости и влияния на качество жизни больных АГ терапии лизиноприлом и нифедипином [10]. В исследование были включены 828 пациентов с мягкой и умеренной АГ, продолжительность лечения составила 10 недель. Лизиноприл значительно больше снижал АД и лучше пе-

реносился пациентами, чем нифедипин. Оба препарата одинаково хорошо влияли на качество жизни больных [10].

Антигипертензивная эффективность лизиноприла оценивалась в рандомизированном клиническом исследовании PREVAIL (The Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril study) [11]. В исследование были включены 1213 пациентов с АГ 1-3-й степени. Больные получали валсартан в дозе 160 мг или лизиноприл 20 мг в сутки. Через четыре недели при недостаточной эффективности к терапии добавлялся гидрохлортиазид. Снижение АД оказалось идентичным в обеих группах больных, антигипертензивный эффект лизиноприла был сопоставим с эффективностью валсартана [11].

В многоцентровом рандомизированном исследовании ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) проводился сравнительный анализ влияния терапии различными классами препаратов (хлорталидон, амлодипин, лизиноприл, доксазозин) на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ [12]. В исследование были включены более 15 000 пациентов, период лечения в среднем составил около 5 лет. Анализ общей смертности не выявил преимуществ какого-либо препарата. По влиянию на сердечно-сосудистый прогноз лизиноприл оказался сопоставимым с препаратами других групп. Однако лизиноприл значительно превосходил амлодипин в отношении профилактики декомпенсации сердечной недостаточности у европейцев, а у больных негроидной расы эффективность лизиноприла и амлодипина существенно не отличалась [12]. К наиболее интересным результатам этого исследования можно отнести также данные о снижении риска новых случаев сахарного диабета (СД) у больных, получавших лизиноприл, по сравнению с больными, получавшими хлорталидон. Частота новых случаев СД, выявленных через 2 года лечения, была почти в два раза выше у больных, получавших хлорталидон, по сравнению с пациентами, получавшими лизиноприл. Та же тенденция сохранялась и через 4 года от начала лечения [12].

Лизиноприл можно считать препаратом выбора для лечения АГ у больных с ожирением, так как это единственный гидрофильный иАПФ с продолжительностью действия 24–30 ч, не распределяющийся в жировой ткани. В исследовании TROPHY изучалась эффективность монотерапии лизиноприлом и гидрохлортиазидом у больных АГ с ожирением II-III степени [13]. Целевых значений диастолического АД удалось достичь у 60% пациентов при лечении лизиноприлом в дозе 10 мг и у 43% больных, получавших гидрохлортиазид. Оба препарата не оказали существенного влияния на уровень инсулина и липидный профиль, однако уровень глю-

козы крови через 12 недель лечения существенно различался: в группе лизиноприла средние значения показателя уменьшились на 0,21 ммоль/л, а в группе гидрохлортиазида наблюдалось увеличение глюкозы крови в среднем на 0,31 ммоль/л ($p < 0,001$) [13].

Гипертрофия миокарда левого желудочка

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) является независимым фактором риска у больных АГ. ИАПФ считаются лидерами по способности вызывать регресс ГМЛЖ, поскольку именно активация тканевого звена РААС является центральным патогенетическим механизмом в развитии ГМЛЖ. В исследовании SAM-PLЕ была доказана способность лизиноприла уменьшать ГМЛЖ у больных АГ. На фоне терапии лизиноприлом в дозе 20 мг в сутки у больных АГ с ГМЛЖ наблюдалось уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка на 15,8% [14].

В исследовании ELVERA (Effects of amlodipine and lisinopril on Left Ventricular mass) изучалось влияние лизиноприла и амлодипина на массу миокарда и диастолическую функцию левого желудочка у пожилых больных с АГ [15]. Больные первой группы получали амлодипин в дозе 2–10 мг в сутки, пациенты второй группы принимали лизиноприл в дозе 10–20 мг в сутки. Индекс массы миокарда уменьшился на 25,7 г/м² в группе амлодипина и на 27 г/м² в группе лизиноприла [15]. Авторы сделали вывод, что лизиноприл обладает высоким кардиопротективным эффектом и достоверно уменьшает ГМЛЖ.

ИАПФ являются основной группой нефропротективных средств. Результаты клинических исследований доказали, что назначение лизиноприла больным сахарным диабетом (СД) 1-го типа улучшает показатели азотвыделительной функции почек, уменьшает экскрецию белка с мочой и снижает смертность больных хронической почечной недостаточностью [16]. Кроме того, у больных с АГ и СД 2-го типа при приеме лизиноприла наблюдалось снижение уровня гликозилированного гемоглобина и липидов крови. В исследовании EUCLID (Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria) была доказана способность лизиноприла замедлять развитие и прогрессирование начальной стадии диабетической нефропатии у больных СД 1-го типа. При этом наибольшие нефропротективные свойства препарата проявлялись на стадии микроальбуминурии (МАУ). По завершении 2-летнего периода наблюдения у больных, получавших лизиноприл, отмечалось значимое снижение альбуминурии на 18,8%, а МАУ — на 49,7% [16].

Инфаркт миокарда

Лизиноприл стал одним из первых иАПФ, для которого была доказана способность улучшать прогноз жизни больных с инфарктом миокарда (ИМ). Результаты исследования GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico) показали, что назначение лизиноприла с первых суток ИМ значительно снижает общую смертность больных [17]. Даже через 6 месяцев после ИМ показатели общей смертности были значительно ниже в группе лизиноприла при сравнении с контрольной группой и с группой пациентов, получавших трансдермальный нитроглицерин. Прием лизиноприла в течение первых 6 недель после ИМ способствовал существенному улучшению инотропной функции левого желудочка [17].

В исследовании SMILE-2 (Survival of Myocardial Infarction) проводилось прямое сравнение двух иАПФ: зофеноприла и лизиноприла у больных с ИМ, получавших тромболитическую терапию [18]. Лечение иАПФ начиналось не позднее 12 часов после завершения тромболиза и продолжалось 42 дня. Значимых различий в риске сердечно-сосудистых осложнений у пациентов первой и второй группы выявлено не было [18].

Хроническая сердечная недостаточность

Способность лизиноприла улучшать прогноз жизни больных с ХСН была продемонстрирована в рандомизированном исследовании ATLAS (The Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival). Целью исследования было сравнение эффективности и переносимости длительной терапии низкими (2,5–5 мг) и высокими (32,5–35 мг) дозами лизиноприла у 3164 больных ХСН II–IV ФК и фракцией выброса левого желудочка менее 30%. У пациентов, получавших высокие дозы препарата, снижался риск общей и сердечно-сосудистой смертности и уменьшалось число госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН [19]. Проведенный фармакоэкономический анализ показал, что, несмотря на то, что применение высоких доз лизиноприла стоило дороже, в конечном счете терапия высокими дозами препарата позволила сэкономить средства, затраченные на лечение в целом. На 1000 больных, пролеченных в течение 3 лет, было предотвращено 37 смертей и 250 госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН.

Заключение

Таким образом, лизиноприл (в России представлен, преимущественно, препаратом Диротон) обеспечивает органопroteкцию на различных этапах сердечно-сосудистого континуума и улучшает прогноз жизни больных ХСН. Лизиноприл — один из эталонных иАПФ, что позволяет рекомендовать его применение для лечения широкого круга больных АГ, ИБС и ХСН.

Литература

1. Ezzati M., Hoorn S.V., Rodgers A. et al. Estimates of global and regional potential health gains from reducing multiple major risk factors. *Lancet* 2003;362(9380):271–80.
2. Здравоохранение в России. 2007: статистический сборник. Федеральная служба государственной статистики. М., 2007.
3. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991;121(4 Pt 1):1244–63.
4. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006;114(25):2850–70.
5. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 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). *J Hypertens* 2007;25(6):1105–87.
6. Lopez-Send n J., Swedberg K., McMurray J. et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25(16):1454–70.
7. Semple P.F., Cumming A.M., Meredith P.A., Morton J.J. Onset of action of captopril, enalapril, enalaprilic acid and lisinopril in normal man. *Cardiovasc Drugs Ther* 1987;1(1):45–50.
8. Bull H.G., Thornberry N.A., Cordes M.H. et al. Inhibition of rabbit lung angiotensin-converting enzyme by N alpha-[(S)-1-carboxy-3-phenylpropyl]L-alanyl-L-proline and N alpha-[(S)-1-carboxy-3-phenylpropyl]L-lysyl-L-proline. *J Biol Chem* 1985;260(5):2952–62.
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.
10. Os I., Bratland B., Dahl f 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* 1991;9(12):1097–104.
11. 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.
12. Davis B.R., Cutler J.A., Gordon D.J. et al. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALLHAT Research Group. *Am J Hypertens* 1996;9(4 Pt 1):342–60.
13. 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 (TROPHY) Study Group. *Hypertension* 1997;30(1 Pt 1):140–5.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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(9806):1115–22.
18. Borghi C., Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation–2 Working Party. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: Results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study. *Am Heart J* 2003;145(1):80–7.
19. Packer M., Poole-Wilson P.A., Armstrong P.W. et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100(23):2312–8.

Поступила 14.07.2010

Принята в печать 19.07.2010