

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕЛИПОФИЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Мазур Н.А.

Российская медицинская академия постдипломного образования, Москва

Все ингибиторы АПФ обладают одним принципиально важным механизмом действия — ингибированием ангиотензин-превращающего фермента, что обуславливает уменьшение образования ангиотензина II из ангиотензина I и торможение распада брадикинина [1]. Отличия между ними заключаются в их физико-химических свойствах, в способности накапливаться в тканях, в которых, взаимодействуя с тканевой ренин-ангиотензиновой системой, они оказывают аутокрин-паракринные эффекты. Способность накапливаться в тканях связана с липофильностью и энзим-кинетическими свойствами препаратов, что также в неодинаковой степени выражено у различных ингибиторов АПФ. Так, рамиприл обладает почти в 20 раз более выраженными липофильными свойствами, чем эналаприл. Особенно высокой липофильностью характеризуются фозиноприл и квинаприл. Для лизиноприла, как гидрофильного и не проникающего в жировую ткань препарата, это отличительное свойство очень важно (табл. 1).

Одним из важных фармакокинетических свойств препаратов является объем распределения, на который влияет масса тела и, в частности, величина жирового депо. Последнее особенно важно для препаратов, характеризующихся большой липофильностью, что, вероятно, в значительной степени влияет на величину индивидуальной эффективной дозы и продолжительность времени, которое необходимо для ее выбора.

Липофильность препарата должна оказывать влияние на накопление препарата в тканях. Поэтому можно предположить, что степень блокирования тканевой ренин-ангиотензивной системы различными ингибиторами АПФ неодинакова. В частности, те препараты, которые характеризуются меньшей липо-

фильностью, в меньшей степени должны вызывать накопление в тканях брадикинина, с которым связывают появление некоторых побочных действий, в частности, — сухого кашля.

Сравнительных данных о частоте возникновения кашля при длительном приеме различных ингибиторов в научной литературе пока нет, за исключением лишь одной работы, выполненной Yesil S. et al. [2]. В табл. 2 приведены полученные ими данные, свидетельствующие о том, что действительно возникновение кашля наблюдалось наиболее редко при терапии лизиноприлом (1,6%).

В Канадском исследовании с квинаприлом (АС-СЕРТ), продолжавшемся 6 мес., побочные эффекты были зарегистрированы у 26,2% больных артериальной гипертонией, в т.ч. у 3,6% была четко установлена связь терапии с появлением кашля.

Большинство ингибиторов АПФ, за исключением каптоприла и лизиноприла, являются пролекарствами, т.е. свое действие проявляют после биотрансформации в печени и образования активных метаболитов (табл.1). Поэтому у больных с заболеваниями и нарушениями ее функции установлено наличие торможения активации ингибиторов АПФ при первом прохождении через нее [3]. Наиболее часто среди населения нашей страны эта проблема может быть связана со злоупотреблением спиртных напитков, что, очевидно, будет значительно влиять на эффективность тех ингибиторов, которые являются пролекарствами.

В настоящее время влияние ингибиторов АПФ на отдаленные исходы у различных групп кардиологических больных и их эффективные целевые дозы установлены лишь для части из них. К таковым, которые используются сегодня в России, относятся каптоприл, эналаприл, лизиноприл (даприл). При монотерапии периндоприлом (престариум) получены доказательства пользы и безопасности у больных, перенесших нарушение мозгового кровообращения, при использовании его в дозе 4 мг в комбинации с индапамидом.

Особенностью лизиноприла является то, что он выделяется в основном через почки. Поэтому в случае наличия почечной недостаточности, которая приводит к увеличению концентрации в крови таких препаратов, необходимо уменьшить его дозировку. Обычно к этому прибегают, когда клиренс креатинина снижается до 30 мл/мин. Лизиноприл, как и кап-

**Таблица 1**  
Некоторые фармакологические свойства и АПФ, используемых в РФ

Препарат	Активный препарат	Пролекарство	Липофильность
Каптоприл (капотен)	+	—	+
Эналаприл	-	+	++
Лизиноприл (даприл)	+	—	0
Периндоприл	-	+	+
Фозиноприл	-	+	+++
Квинаприл	-	+	++
Рамиприл	-	+	+

топрил, является активным препаратом, но имеет в 6 раз больше период полувыведения, и поэтому его назначают 1 раз в сутки.

Ингибиторы АПФ заняли очень важное место в лечении больных со сниженной систолической функцией левого желудочка, застойной сердечной недостаточностью (систолической ее формой), включая больных, перенесших инфаркт миокарда. В большом итальянском исследовании (GISSI — 3), включавшем 18895 больных, поступивших в стационары в первые 24 часа от начала боли в груди в сочетании с подъемом или депрессией сегмента ST, оценивалась эффективность лизиноприла в сравнении с нитратами или пустышкой [4]. В контрольных группах 13,3% больных получали другие ингибиторы АПФ (очевидно, в связи с развившейся тяжелой сердечной недостаточностью). Спустя 6 недель общая летальность в группе больных, у которых терапия включала лизиноприл, оказалась достоверно меньше (на 11%). Первые дозы лизиноприла составили 2,5-5 мг. При хорошей переносимости доза увеличивалась до 10 мг. Наиболее отчетливый положительный эффект отмечен у больных, имевших инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка и сахарный диабет. Эти данные обосновывают назначение ингибитора АПФ в ранние сроки от начала инфаркта миокарда в первую очередь больным с обширным инфарктом миокарда (сниженной фракцией выброса левого желудочка) и больным с развившейся сердечной недостаточностью.

В другом исследовании (ATLAS) сравнивалась эффективность большой и малой доз лизиноприла у больных хронической сердечной недостаточностью с фракцией выброса 30% и менее [5]. В исследование были включены больные, у которых в течение 1-2 недель терапии наблюдалась хорошая переносимость лизиноприла в дозе 12,5-15 мг в день. После этого 3164 больных с сердечной недостаточностью II-IV ФК по Нью-Йоркской классификации были разделены на две группы. Первая группа получала лизиноприл в дозе 2,5-5 мг, вторая — 32,5-35 мг в сутки в течение 39-58 мес. (у большинства срок наблюдения составил не менее 45,7 мес.). Разделение больных осуществлялось по стратегии двойного “слепого” метода. Отдаленные результаты терапии свидетельствуют, что во второй группе показатели общей летальности от сердечно-сосудистых осложнений были достоверно меньше (на 8 и 10%, соответственно). Но достоверно реже у больных 2-й группы возникала необходимость в госпитализации по любым причинам, включая сердечную недостаточность. Исходя из этих данных, был сделан вывод, что больным следует назначать максимальную, но хорошо переносимую дозу препарата.

Наиболее распространенным заболеванием, при

котором для лечения сегодня очень часто назначают ингибиторы АПФ, является артериальная гипертония. Скандинавское исследование (STOP-2) было первым исследованием, в котором сравнивалась эффективность ингибиторов АПФ с другими группами гипотензивных препаратов (блокаторы бета-адренорецепторов, гидрохлортиазид в комбинации с амлодипином или фелодипин). В тех случаях, когда артериальное давление на указанных препаратах не снижалось до уровня ниже 160/95 мм рт.ст., к терапии присоединяли другие препараты (к бета-блокаторам — диуретик, диуретик — к ингибиторам АПФ, бета-блокатор — к антагонисту кальция). Из группы ингибиторов АПФ использовали лизиноприл или эналаприл по 10 мг в день. В исследование было включено 6614 больных в возрасте 70-84 лет. Наблюдение за ними продолжалось, в среднем, 54 мес [6]. Общая смертность в трех группах была одинаковой (33-34 случая на 1000 чел. в год), смертность от сердечно-сосудистых заболеваний также не отличалась. Застойная сердечная недостаточность возникла у несколько меньшего числа больных на терапии ингибиторами (13,9 случаев на 1000 чел.), чем на терапии диуретиками, бета-блокаторами (16,7 на 1000 чел.) или антагонистами кальция (17,5 на 1000 чел.). Авторы исследования пришли к заключению, что ингибиторы АПФ и антагонисты кальция оказались одинаково эффективными в профилактике летальности в сравнении со “старыми” препаратами. Кроме того, ингибиторы АПФ более значительно снизили риск возникновения сердечной недостаточности, чем антагонисты кальция и в некоторой степени “старые” гипотензивные препараты.

Исследование ALLHAT было начато в 1994 г. и включало 33357 больных артериальной гипертонией (большинство — жители Карибского региона), наблюдавшихся в среднем 4,9 г. [7]. В исследовании была предпринята попытка оценить эффективность трех гипотензивных препаратов. Поэтому больные были разделены на 3 группы. На первом этапе в условиях двойного слепого метода первой группе больных был назначен хлорталидон (до 25 мг в сутки), второй — амлодипин (до 10 мг в сутки), третьей — лизиноприл (до 40 мг в сутки). На втором этапе в условиях открытого метода, по усмотрению врачей, разреша-

**Таблица 2**  
**Частота возникновения кашля при**  
**терапии различными иАПФ [2]**

Препарат	К-во больных	Длительность наблюдения	Частота кашля (%)
Каптоприл	234	29 мес.	5,1
Эналаприл	668	26 мес.	7
Периндоприл	90	11 мес.	2,2
Лизиноприл	121	13 мес.	1,6

лось назначение одного из следующих препаратов: атенолола в дозе 25-100 мг, резерпина — 0,05-0,2 мг или клонидина (клофелина) — 0,1- 0,3 мг 2 раза в сутки. На третьем этапе комбинированной терапии использовали гидралазин (апрессин) в дозе 25-100 мг в день. Комбинированную терапию (2-3 препарата) к концу наблюдения получали 40- 43% больных. Снижение артериального давления до целевого уровня (менее 140/90 мм рт.ст.) не было достигнуто в течение всего срока наблюдения у наибольшего числа больных, получавших лизиноприл ( $p < 0,001$ ). Авторы не объясняют причину полученных различий в эффективности гипотензивной терапии, которая может заключаться в том, что на втором этапе подбора терапии у больных третьей группы использовались менее эффективные препараты. В частности, не вызывает сомнений, что клофелин, резерпин — менее эффективные препараты, чем атенолол.

Но, несмотря на наличие достоверных различий в эффективности гипотензивной терапии, при использовании в качестве препаратов первой линии диуретика, антагониста кальция или ингибитора АПФ, показатель общей смертности, как наиболее важный, оказался одинаковым (17,3%; 16,8%; 17,2%, соответственно, в первой — третьей группах). Также не было обнаружено различий в частоте возникновения инфаркта миокарда, летального исхода от инфаркта миокарда (11,3 — 11,5%). Некоторые различия были отмечены в частоте важной “конечной точки” наблюдения — инсульта — у больных, получавших ингибитор АПФ, по сравнению с группой, находившихся на терапии диуретиками (6,3% и 5,4%, соответственно,  $p < 0,02$ ).

Приведенный статистический показатель достоверности различий, как сегодня считается, крайне неубедителен для исследований, которые включают очень большое количество больных (в данном случае — более 30 тыс. чел). Кроме того, известно, что основным фактором риска возникновения инсульта является повышенный уровень артериального давления, контроль которого в группе больных, получавших лизиноприл в комбинации с неизвестными препаратами, обеспечивался в недостаточной степени.

В исследовании ALLHAT также установлен пока необъяснимый парадоксальный факт — увеличение случаев возникновения сердечной недостаточности (без увеличения частоты возникновения инфаркта миокарда) на терапии лизиноприлом и амлодипином. Общеизвестна высокая эффективность ингибиторов АПФ в лечении больных систолической формой сердечной недостаточности. Необходимо искать объяснение приведенным результатам. Первым предположением может быть то, что в исследовании исходно не были сформулированы критерии диагностики сердечной недостаточности. Поэтому можно предположить, что побочные действия амлодипина

(отеки на нижних конечностях) или апрессина (сердцебиение) были в ряде случаев расценены как симптомы сердечной недостаточности. Второе предположение основывается на том, что у больных артериальной гипертонией без ИБС возникновение застойной сердечной недостаточности, как правило, обусловлено диастолической дисфункцией левого желудочка, которая недостаточно контролируется или возможно даже усугубляется при длительной терапии амлодипином, лизиноприлом.

Лизиноприл, как и другие ингибиторы АПФ, может вызывать обратное развитие гипертрофии левого желудочка. Длительная терапия сопровождается дальнейшим постепенным нарастанием данного эффекта.

Увеличение массы миокарда связывают не только с его гипертрофией, но и нарастанием фиброза. Поэтому сегодня активно изучается вопрос о возможности влияния на этот процесс различных препаратов. В частности, в одном из таких исследований [8] было показано, что лечение лизиноприлом в течение 6 мес. нормализует сывороточную концентрацию маркера фиброза (аминотерминальный пептид проколлагена III типа), что свидетельствует о торможении процесса образования фиброза в миокарде.

Важными являются данные, полученные в исследовании ТРОПНУ, в котором сравнивалась эффективность монотерапии гидрохлортиазидом и лизиноприлом у больных артериальной гипертонией с избыточной массой тела [9]. Целевым уровнем снижения артериального давления было достижение уменьшения диастолического АД ниже 90 мм рт.ст. Монотерапия ингибитором АПФ обеспечила контроль давления у 60%, а диуретиком — у 43% больных. В группе, получавшей лизиноприл, более чем у половины доза 10 мг оказалась достаточной, и только у каждого четвертого понадобилось назначить 40 мг в сутки. Для достижения целевого уровня снижения давления на терапии диуретиком почти у каждого второго потребовалось назначение 50 мг гидрохлортиазиды, что сопряжено, как было показано в более ранних исследованиях, с вероятностью возникновения побочных эффектов, включая увеличение риска жизнеопасных аритмий.

У больных артериальной гипертонией, сахарным диабетом и особенно при их сочетании часто развивается нефропатия и ретинопатия. Терапия ингибиторами АПФ достоверно снижает риск возникновения поражения указанных органов-мишеней. Лизиноприл, как показало исследование EUCLID у больных сахарным диабетом I типа, также оказывает нефропротективное действие [10]. В это рандомизированное двойное слепое исследование было включено 530 больных в возрасте 20-50 лет. Особенностью его было то, что у всех больных отсутствовала артериальная гипертония, хотя одной из задач было снижение диа-

столического давления до уровня ниже 75 мм рт.ст. Начальная доза лизиноприла составила 10 мг, спустя 3 мес. её увеличили до 20 мг. Вторая группа больных вместо лизиноприла получала плацебо. К концу наблюдения (2 года) микроальбуминурия на терапии ингибитором уменьшилась на 50%. У тех больных, у которых исходно не было нефропатии, вероятность её возникновения также уменьшилась (12,7%). Из-за относительно небольшого количества наблюдавшихся больных с нормоальбуминурией и сравнительно непродолжительного срока их наблюдения различия оказались статистически недостоверными. Но эти данные позволяют предполагать возможность пер-

вичной профилактики нефропатии с помощью терапии лизиноприлом.

В упомянутом исследовании было также установлено, что лизиноприл значительно снижает риск прогрессирования ретинопатии. В группе, получавшей лизиноприл, прогрессирование изменений на сетчатке глаза отмечено у значительно меньшего числа больных, по сравнению с контрольной группой (13,2% и 26,4%, соответственно).

Таким образом, лизиноприл (даприл) является одним из хорошо изученных ингибиторов АПФ, польза которого является убедительно доказанной при лечении больных сердечно-сосудистой патологией.

### Литература

1. Campbell D.J., Kladis A., Duncan A.M. Effects of converting enzyme inhibitors on angiotensin and bradykinin peptides// *Hypertens.* 1994, 23:439-49.
2. Yesil S., Yesil M., Bayata S., Postaci N., ACE inhibitors and lough// *Angiology*, 1994, 45(9), 805-8.
3. Lancaster S.G., Todd P.A. Lisinopril: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure// *Drugs*, 1988, 35:646-69.
4. Gissi-3 Investigators Six-month effects of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together withdrawn six weeks after acute myocardial infarction: the Gissi-3 trial// *J.Am. Coll Cardiol.*, 1996, 27:337-44.
5. Packer M., Poole-Wilson P.A., Armstrong P. et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure// *Circulation*, 1999:100, 1-7.
6. Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T. et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study// *Lancet*, 1999, 354, 1751-6.
7. ALLHAT Authors. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme inhibitor or Calcium channel blocker VS Diuretic// *JAMA*, December 18, 2002, 288, 23, 2981-96.
8. Laviades C., Mayor G, Diez J. Treatment with lisinopril normalizes serum concentrations of procollagen type III aminoterminal peptide in patients with essential hypertension// *Am. J. Hypertens.*, 1994, 7(1), 52-8.
9. TROPHY study Group. Lisinopril versus HCTZ in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial// *Hypertens.*, 1997, 30, 140-45.
10. EUCLID study Group. Randomized placebo controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria// *Lancet*, 1997, 349, 1787-92.

Поступила 27/06-2003