

# Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (Лизигамма) в практике лечения сердечно-сосудистых заболеваний

☞ А.М. Шиллов, А.О. Осия

*Кафедра неотложных состояний в клинике внутренних болезней  
Факультета послевузовского профессионального образования врачей  
Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова*

В статье представлена история открытия и изучения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, роли ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента как органопротектора при лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Приведены данные клинических исследований при лечении лизиноприлом больных артериальной гипертонией, а также собственные клинико-лабораторные данные лечения 32 больных артериальной гипертонией I–II степени Лизигаммой (генерик лизиноприла) с исследованием реологических параметров крови до и после лечения.

*Ключевые слова:* ренин-ангиотензин-альдостероновая система, артериальная гипертония, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, лизиноприл, Лизигамма.

**Артериальная гипертония (АГ)**, являясь одним из основных модифицируемых факторов риска прогрессирования ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности, занимает ведущее место в структуре **сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)** и их осложнений в развитых странах. Стабильно высокий уровень **артериального давления (АД)** (>140/90 мм рт. ст.) увеличивает риск развития осложнений ССЗ с летальным исходом (инсульт, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность) в 3–4 раза.

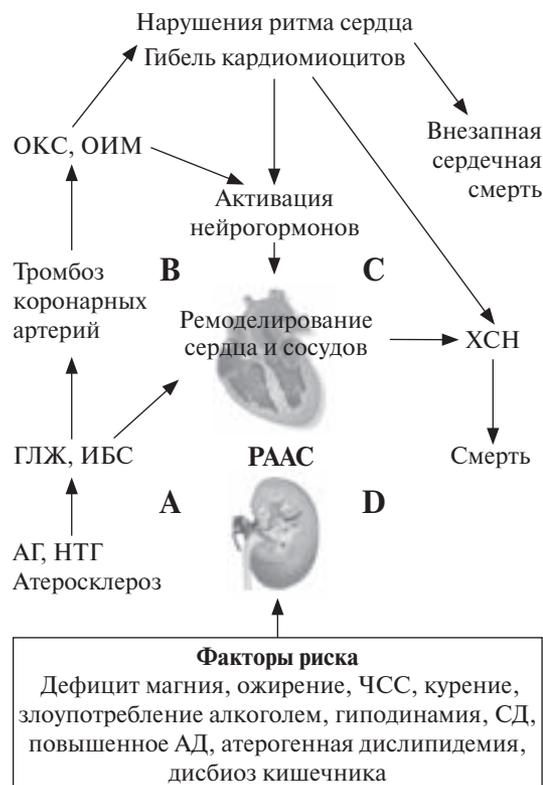
По данным российских эпидемиологических исследований, среди взрослого населения повышенные уровни АД регистрируются у 42,5 млн. человек (у 41,1% женщин и 39,2% мужчин) [1–4].

Современные достижения в области кардиологии на клеточно-молекулярном

уровне позволили подвергнуть критическому переосмыслению ранее считавшиеся незыблемыми позиции в вопросах патофизиологии и лечения АГ. Взамен концепции о приоритетности гемодинамической разгрузки (снижение АД) предлагается корректировать эндотелиальную дисфункцию, так как, по мнению ведущих экспертов Всемирной организации здравоохранения, высокий уровень АД (>140/90 мм рт. ст.) — это “болезнь эндотелия” [1, 5–7].

Дисфункция эндотелия заключается в снижении способности эндотелиальных клеток секретировать эндотелийзависимый фактор релаксации (оксид азота) с относительным или абсолютным увеличением секреции сосудосуживающих, агрегационных и пролиферативных факторов. Одним из важных компонентов формирования эндотелиальной дисфункции является гиперактивация **ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)**.

*Контактная информация:* Шиллов Александр Михайлович, alexmshilov@mail.ru



**Рис. 1.** Сердечно-сосудистый континуум. А, В, С, D – этапы континуума. АД – артериальное давление, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОКС – острый коронарный синдром, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧСС – частота сердечных сокращений.

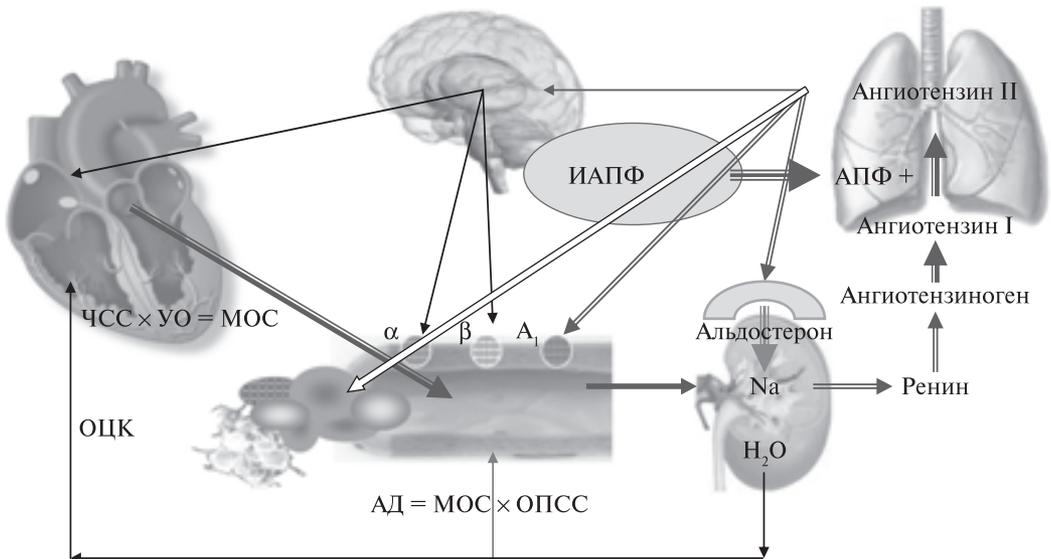
Динамика во взглядах ведущих специалистов в области кардиологии на патофизиологию, диагностику и лечение АГ отражена в европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2013 г.). Окончательно признана полигенность эссенциальной АГ, что означает необходимость ее рассмотрения не только как болезни хронически повышенного АД, но и как сложного комплекса гемодинамических, метаболических и нейрогуморальных нарушений [1, 2, 4, 8–10].

Взаимосвязь изменений функции и структуры нескольких органов и систем ор-

ганизма в рамках сердечно-сосудистого и почечного континуума предполагает наличие общих патофизиологических процессов, механизмов развития и прогрессирования органических повреждений. В основном всё многообразие подобных механизмов может быть сведено к генетическим, гемодинамическим и нейрогуморальным факторам. Среди последних одна из центральных ролей принадлежит активации РААС, которая прослеживается практически на всех этапах сердечно-сосудистого континуума (рис. 1).

История изучения РААС берет свое начало в 1898 г., когда в Каролинском институте (Стокгольм) финский физиолог R. Tigerstedt и его ученик P. Bergman выделили из почечной ткани первый компонент РААС – ренин. Спустя более 50 лет, в 1940 г., две группы исследователей независимо друг от друга идентифицировали вещество, образующееся под действием активированного ренина. Группа исследователей из Университета Буэнос-Айреса под руководством E. Braun-Menéndez выделила биологически активное вещество, получившее название “гипертензин”, а группа исследователей под руководством выдающегося специалиста в области физиологии почек и патофизиологии АГ I.H. Page обнаружила субстрат, который под действием ренина оказывал мощный гипертензивный эффект, его назвали “ангиотонин”. В 1958 г. термины “гипертензин” и “ангиотонин” при обоюдном согласии были объединены под названием “ангиотензин” [2, 11].

В 1960 г. бразильский исследователь S.H. Ferreira открыл **ангиотензинпревращающий фермент (АПФ)**, первоначально названный им “брадикининпотенцирующий фактор”. В дальнейшем в ряде научно-биологических лабораторий было установлено, что фермент, стабилизирующий брадикинин, идентичен АПФ. В 1971 г. в лаборатории фирмы Squibb был синтезирован первый **ингибитор АПФ (ИАПФ)** – тепротид, который был выделен непосредственно из яда змеи *Bothrops jaraguca*. Несмотря



**Рис. 2.** Схема регуляции АД и место приложения ИАПФ. МОС — минутный объем сердца, УО — ударный объем, ЧСС — частота сердечных сокращений. Здесь и на рис. 4: ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов, ОЦК — объем циркулирующей крови,  $A_1$  — рецепторы ангиотензина II 1-го типа,  $\alpha$  —  $\alpha$ -адренорецепторы,  $\beta$  —  $\beta$ -адренорецепторы.

на устойчивый гипотензивный эффект, его токсическое действие явилось препятствием для применения в клинической практике. В 1975 г. в той же лаборатории был создан первый пероральный ИАПФ каптоприл, а вскоре были синтезированы два других ИАПФ — эналаприл и лизиноприл. Но только спустя 50 лет с лишним становится более понятной центральная роль РААС и ИАПФ не только в гомеостатической регуляции АД, перфузии тканей, балансе жидкости и электролитов, но и в профилактике патологических процессов сердечно-сосудистого континуума (рис. 2).

Активным эффектором РААС является **ангиотензин II** (АТ II), вырабатываемый в межклеточном пространстве путем последовательного протеолитического расщепления его предшественников (рис. 3). Предшественником АТ II является ангиотензиноген — биологически инертный глобулин, содержащий 14 аминокислот, синтезируемый в основном в печени. Под действием ренина ангиотензиноген путем отщепления четырех концевых аминокис-

лот превращается в АТ I. В свою очередь, АТ I под действием АПФ — экзопептидазы, локализованной на мембранах различных клеток (эндотелиальных, эпителиоцитов проксимальных почечных канальцев, нейроэпителиоцитов), путем отщепления двух аминокислотных компонентов превращается в АТ II (рис. 4).

Основным эффектором РААС является АТ II, действие которого реализуется через специфические ангиотензиновые рецепторы. К настоящему моменту выделены 4 подтипа рецепторов, наибольшее значение имеют рецепторы I и II подтипов, через стимуляцию которых реализуется большинство как физиологических, так и патофизиологических эффектов АТ II.

В настоящее время в европейские рекомендации по диагностике и лечению АГ внесен ряд существенных дополнений.

1. В качестве маркера метаболического синдрома, одним из компонентов которого является АГ, выделена абдоминальная (андрогенная) форма ожирения.

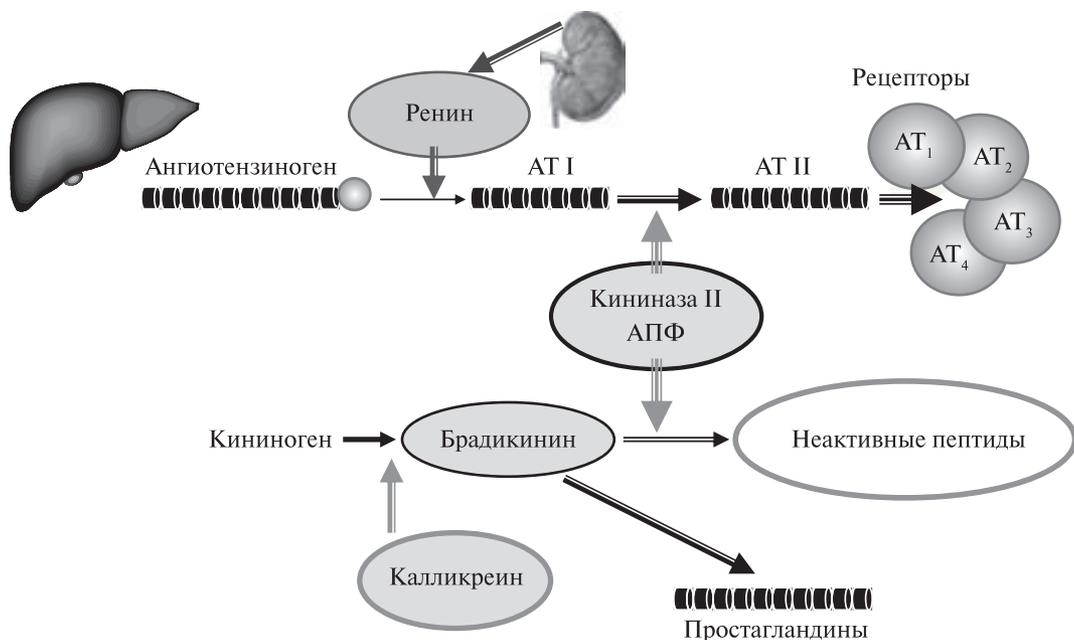


Рис. 3. Схема РААС и точки ее приложения.

2. В качестве одного из ведущих факторов риска, увеличивающего частоту формирования высоких уровней АД, выделен **сахарный диабет (СД)**.

3. К числу маркеров риска поражения эндотелия (основного звена в патогенезе

АГ) добавлен С-реактивный белок, высокий уровень которого является значимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений.

4. Наличие микроальбуминурии служит признаком поражения почек при АГ, в то время как протеинурия является признаком ассоциированной патологии почек.

5. Повышение уровня креатинина в пределах 107–133 ммоль/л служит признаком поражения органов-мишеней, тогда как концентрация креатинина в сыворотке, превышающая 133 ммоль/л, свидетельствует о полиморбидном состоянии [8].

Как указывалось выше, РААС играет важную роль в регуляции АД, электролитного и водного баланса, в связи с чем фармакологическая блокада этой системы на любом уровне может оказывать положительные эффекты при лечении АГ. На сегодняшний день получена максимальная доказательная база в отношении непосредственной гипотензивной эффективности ИАПФ [1, 2, 4, 5, 9–13]. Ингибиторы АПФ по силе своего воздействия на эндотелий

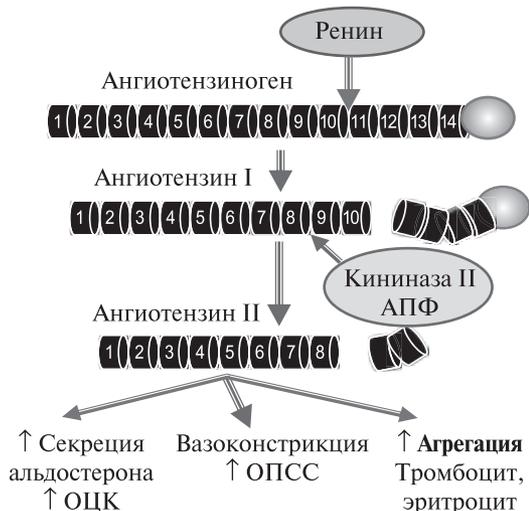


Рис. 4. Схема этапов активации РААС через отщепление аминокислот от ангиотензиногена и АТ I.

сопоставимы со статинами, эффективность которых в профилактике и регрессе атеросклеротических поражений и дисфункции эндотелия доказана в многочисленных исследованиях [1, 6, 8, 9, 13].

В настоящее время известно более 20 ИАПФ, которые согласно химической структуре, ответственной за связывание с ионами цинка в активных центрах системной и тканевой РААС, подразделяются на четыре группы:

- 1) содержащие сульфгидрильную группу (каптоприл, зофеноприл);
- 2) содержащие карбоксиалкильную группу – карбоксиалкилдипептиды (лизиноприл, эналаприл, квинаприл, рамиприл, периндоприл, цилазаприл, беназеприл);
- 3) содержащие фосфильную группу (фозиноприл);
- 4) содержащие гидроксамовую группу (идраприл).

В 1994 г. L. Opie на основании растворимости и метаболизма предложил выделять три класса ИАПФ:

- I – липофильные ИАПФ, которые после биотрансформации в печени выводятся из организма путем почечной экскреции (каптоприл, алацеприл, алтиоприл);
- II – гидрофильные ИАПФ, которые не метаболизируются в печени, циркулируют в организме вне связи с белками плазмы и выводятся почками в неизменном виде (лизиноприл);
- III – пролекарства: неактивные ИАПФ после метаболической трансформации (гидролиза) в печени и других тканях становятся активными в форме диацидных метаболитов, выводятся с мочой, желчью и калом (фозиноприл, трандолаприл, спираприл).

Кроме того, в группе ИАПФ выделяют активные лекарственные формы (каптоприл, лизиноприл, либензаприл) и пролекарства, которые после всасывания в желудочно-кишечном тракте, подвергаясь гидролизу до диацидных метаболитов, становятся активными (эналаприл → эналаприлат, фозиноприл → фозиноприлат).

По продолжительности антигипертензивного действия ИАПФ принято классифицировать на препараты короткого действия, которые необходимо принимать 2–3 раза в сутки (каптоприл), и препараты пролонгированного действия, которые обеспечивают круглосуточный контроль уровня АД при приеме 1–2 раза в день (лизиноприл, эналаприл, фозиноприл, рамиприл, периндоприл и др.).

Все ИАПФ обладают кардио-, вазо- и нефропротективными, а также метаболическими эффектами:

1) кардиопротективные эффекты: восстановление баланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, снижение пред- и постнагрузки на **левый желудочек (ЛЖ)**, уменьшение объема и массы ЛЖ, замедление ремоделирования ЛЖ, уменьшение симпатической стимуляции, антиаритмические эффекты;

2) вазопротективные эффекты: прямое антиатерогенное действие, антипролиферативное и антимиграционное влияние на гладкомышечные клетки сосудистой стенки, восстановление и улучшение эндотелиальной функции, антитромбоцитарный эффект, усиление эндогенного фибринолиза;

3) нефропротективные эффекты: снижение внутриклубочковой гипертензии, увеличение скорости клубочковой фильтрации, увеличение натрийуреза и уменьшение калийуреза, уменьшение протеинурии, увеличение диуреза (снижение объема циркулирующей крови);

4) метаболические эффекты: усиление распада **липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП)** и снижение синтеза **триглицеридов (ТГ)**, усиление синтеза **липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)**, повышение чувствительности клеточных рецепторов к инсулину и усиление потребления глюкозы.

Многопрофильность действия ИАПФ позволила назвать их “золотым стандартом” в терапии ССЗ [1, 2, 5, 11, 12].

В основе антигипертензивного действия ИАПФ лежит их способность подавлять

активность АПФ, который контролирует темп синтеза АТ II. Тормозя активность РААС, ИАПФ уменьшают образование АТ II и способствуют уменьшению их вазоконстрикторного и агрегационного эффекта, секреции альдостерона (см. рис. 4). Таким образом, антигипертензивный эффект ИАПФ основан на суммарном воздействии непосредственно на сердечно-сосудистую систему и опосредованно — через улучшение реологических параметров крови (вязкость, агрегационная активность тромбоцитов и эритроцитов).

Механизмы действия ИАПФ на гемореологию и микроциркуляцию опосредуются через биологические структуры гомеостатической системы. Ингибиторы АПФ:

- активируют локальную калликреин-кининовую систему, которая является одним из компонентов внутреннего каскада конверсии плазминогена в плазмин. В свою очередь, плазмин способствует удалению избытка фибриногена из сосудистого русла, т.е. ИАПФ опосредованно снижают уровень фибриногена плазмы;
- снижают активность тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза. Тромбоциты человека имеют рецепторы к АТ II. Антиагрегационная активность ИАПФ связана, с одной стороны, с блокадой рецепторов тромбоцитов, а с другой — с благоприятным влиянием ИАПФ на эндотелий сосудов (антиагрегантные эффекты) и уменьшением внутриклеточной концентрации кальция в тромбоцитах;
- тормозят рост, миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, трансформацию моноцитов в пенистые клетки, вызывают регрессию структурных изменений в артериолах (резистивные сосуды);
- улучшают липидный профиль крови за счет снижения концентрации атерогенных липидов (ТГ, холестерина (ХС) липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП)) и увеличения концентрации ЛПВП; улучшают толерантность к глюкозе за счет увеличения

чувствительности клеточных рецепторов к инсулину, что суммарно приводит к снижению вязкости крови [1, 4, 8, 11].

Согласно рекомендациям Управления по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA), применение ИАПФ показано пациентам с АГ, имеющим сопутствующие заболевания: ишемическую болезнь сердца, осложненную острым инфарктом миокарда (рекомендованы только лизиноприл, каптоприл, рамиприл); СД с диабетической нефропатией и протеинурией; хронические заболевания легких и бронхиальную астму; поражение почек (без односторонних стенозов устьев почечных артерий); синдром перемежающейся хромоты [4, 5, 10]. При АГ и метаболическом синдроме ИАПФ могут использоваться как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими гипотензивными препаратами [4, 7, 12, 14].

Лизиноприл — лизиновый аналог эналаприловой кислоты (метаболит эналаприла). В отличие от эналаприла лизиноприл не пролекарство, а активная форма ИАПФ. Лизиноприл — третий ИАПФ (после каптоприла и эналаприла) из вошедших в клиническую практику препаратов этой группы, он не содержит сульфгидрильную группу. Начало антигипертензивного эффекта лизиноприла наступает через 1–3 ч после перорального приема, пик действия (максимальная концентрация препарата в крови) — через 6 ч, период полувыведения составляет 12–13 ч, продолжительность действия — 24 ч. Стационарный терапевтический уровень лизиноприла в крови достигается через 2–3 дня при регулярном приеме препарата в дозе 10 мг 2 раза в сутки. Лизиноприл вызывает дилатацию артериол и вен, что сопровождается снижением систолического и диастолического АД (САД и ДАД) на 15% вследствие снижения общего периферического сопротивления сосудов и притока крови к сердцу (венозное депонирование крови).

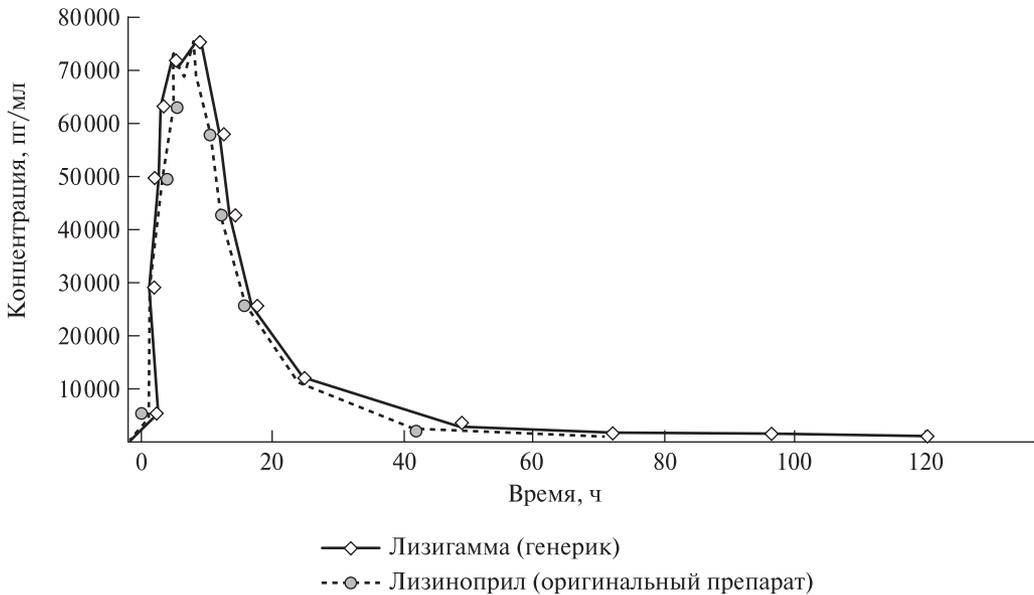


Рис. 5. Результаты исследования на биоэквивалентность Лизигаммы и оригинального лизиноприла.

В дискуссии по поводу использования в программе лечения АГ оригинальных препаратов или генериков в настоящее время существует постулат о том, что следует назначать эффективный, безопасный и качественный препарат вне зависимости от того, является ли он генериком или оригинальным. В США до 70% лекарственных средств, используемых в клинической практике, являются качественными генерическими препаратами. На рис. 5 представлена биоэквивалентность генерика Лизигаммы и оригинального ИАПФ лизиноприла.

Всё вышеперечисленное явилось побудительным моментом для проведения исследования, результаты которого представлены ниже.

В исследование было включено 32 пациента (17 женщин и 15 мужчин, средний возраст  $61,4 \pm 4,6$  года) с АГ I–II степени (2-я степень риска). Всем больным в качестве монотерапии был назначен генерический ИАПФ Лизигамма (“Вёрваг Фарма”) по нарастающей схеме (от 10 до 20 мг/сут) в зависимости от клинического эффекта (в

среднем  $18,6 \pm 3,2$  мг/сут). Длительность наблюдения составила в среднем  $3,6 \pm 0,4$  нед.

У всех наблюдаемых пациентов с АГ до и после 4-недельной терапии исследовали клинические и биохимические показатели крови (липидный профиль, уровни фибриногена, глюкозы), изучали **агрегацию тромбоцитов (АГТр)** и **электрофоретическую подвижность эритроцитов (ЭФПЭ)**.

В качестве контрольной группы обследовали 20 пациентов-нормотоников, проходящих очередное диспансерное обследование.

Тромбоцитарный гемостаз изучали путем определения АГТр с помощью лазерного агрегометра Aggregation Analyser – Biola Ltd. (“Юнимед”, Россия) по методу Born в модификации O’Brien. В качестве индуктора агрегации использовали аденозинфосфат (Serva, Франция) в конечной концентрации 0,1 мкм (норма для АГТр составляет  $44,2 \pm 3,6\%$ ).

Электрофоретическую подвижность эритроцитов определяли на цитофотометре Opton в режиме: сила тока 5мА, на-

Результаты обследования больных АГ I–II степени до и после лечения

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
САД, мм рт. ст.		
до	153,9 ± 6,8	136,7 ± 2,3
после	137,7 ± 5,2*	–
ДАД, мм рт. ст.		
до	96,7 ± 4,5	86,2 ± 3,1
после	84,2 ± 3,7*	–
АгТр, %		
до	67,5 ± 5,9	48,1 ± 2,3
после	47,2 ± 4,3**	–
ЭФПЭ, мкм/см/с <sup>-1</sup> /В <sup>-1</sup>		
до	0,861 ± 0,012	1,113 ± 0,008
после	1,094 ± 0,018***	–
Фибриноген, г/л		
до	3,58 ± 0,71	3,61 ± 0,35
после	2,98 ± 0,64	–
Глюкоза, ммоль/л		
до	6,12 ± 0,42	5,40 ± 0,36
после	5,46 ± 0,21	–
ИА		
до	3,19 ± 0,51	2,45 ± 0,32
после	2,86 ± 0,39	–

\* p < 0,05, \*\* p < 0,01, \*\*\* p < 0,001.

пряжение 100 В, температура 25°C. Перемещение эритроцитов регистрировали с помощью фазово-контрастного микроскопа при увеличении в 800 раз. Электрофоретическую подвижность вычисляли по формуле  $V = I/t \times E$ , где I – путь эритроцитов в сетке окуляра микроскопа в одну сторону (см), t – время прохождения (с), E – напряженность электрического поля (В/см). В каждом случае рассчитывали скорость миграции 20–30 эритроцитов. Нормальная величина ЭФПЭ составляет  $1,128 \pm 0,018$  мкм/см/с<sup>-1</sup>/В<sup>-1</sup>.

Уровни **общего ХС** (ОХС), ХС ЛПВП и ТГ определяли энзиматическим методом на автоанализаторе FM-901 (Labsystems, Финляндия) с использованием реактивов фирмы Randox (Франция).

Концентрацию ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП последовательно рассчитывали по формуле Friedewald (1972):

$$\begin{aligned} \text{ХС ЛПОНП} &= \text{ТГ}/2,2, \\ \text{ХС ЛПНП} &= \text{ОХС} - \\ &- (\text{ХС ЛПОНП} + \text{ХС ЛПВП}). \end{aligned}$$

Расчет **индекса атерогенности** (ИА) проводили по формуле А.И. Климова (1977):

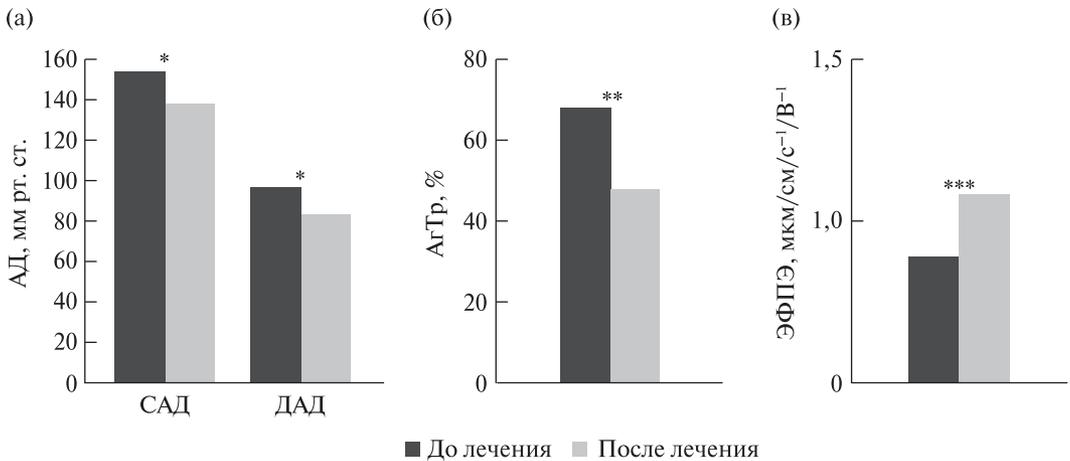
$$\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП})/\text{ХС ЛПВП}.$$

Результаты обследования пациентов до и после лечения представлены в таблице.

Как видно из таблицы, к концу лечения отмечалось статистически достоверное снижение САД и ДАД – на 10,5 и 12,2% соответственно ( $p < 0,05$ ). Более выраженная статистически достоверная положительная динамика наблюдалась со стороны функционального состояния форменных элементов крови: АгТр уменьшилась на 30,1% ( $p < 0,01$ ), ЭФПЭ увеличилась на 27,5% ( $p < 0,001$ ) (рис. 6). В целом по группе к концу лечения выявлена статистически недостоверная динамика биохимических показателей крови: концентрация фибриногена, глюкозы крови и ИА (суммарный показатель липидного спектра крови) уменьшились на 16,8; 10,8 и 10,3% соответственно ( $p > 0,05$ ).

При многофакторном анализе полученных результатов обнаружена тесная прямая корреляционная связь между динамикой АгТр и уровнем АД ( $p < 0,001$ ):  $r = 0,67$  для АгТр и САД и  $r = 0,72$  для АгТр и ДАД. В свою очередь, функциональное состояние эритроцитов, определяемое показателем ЭФПЭ, статистически достоверно ( $p < 0,001$ ) находилось в тесной обратной корреляционной связи с динамикой АД и ИА:  $r = -0,56$  для ЭФПЭ и САД,  $r = -0,78$  для ЭФПЭ и ДАД и  $r = -0,74$  для ЭФПЭ и ИА.

Подобная динамика в функциональном состоянии эритроцитов (деформируемость) у больных АГ произошла за счет изменения эластических и вязкостных свойств мембраны, которые определяют



**Рис. 6.** Динамика АД (а) и функционального состояния форменных элементов крови (б, в) до и после лечения Лизингаммой. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ .

ся состоянием и взаимодействием белков, уровнем ХС на мембранах эритроцитов.

Данные литературы свидетельствуют о нарушении функциональной активности тромбоцитов уже на ранней стадии АГ, что проявляется повышением их агрегационной активности, увеличением чувствительности к индукторам агрегации [6, 11, 12]. Причинами повышения агрегационной активности тромбоцитов при АГ могут быть: активация симпатoadrenalовой системы (за счет гиперкатехоламинемии), РААС с повышением концентрации ренина плазмы, что провоцирует образование внутрисосудистых эритроцитарно-тромбоцитарных агрегатов и высвобождение аденозинфосфата. Дислипидемия вносит существенный вклад в функциональную гиперактивность тромбоцитов. Увеличение содержания ОХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП вызывает гиперсекрецию тромбоксана  $A_2$  (мощный вазоконстриктор) с повышением АгТр. Это связано с наличием на поверхности тромбоцитов рецепторов липопротеидов апоВ и апоЕ. Активация тромбоцитов также может быть связана с эндотелиальной дисфункцией, возникновением дисбаланса между выработкой активирующих и блокирующих механизмов,

а в дальнейшем — с ремоделированием сосудистой стенки.

В свою очередь, деформируемость эритроцитов снижается в связи с абсорбцией на поверхности эритроцитарных мембран белков плазмы, прежде всего фибриногена. Нарушения деформируемости эритроцитов имеют место при изменениях липидного спектра крови, в первую очередь при нарушении соотношения ХС/фосфолипиды, и при наличии продуктов перекисного окисления липидов. Изменение эластических свойств эритроцитарных мембран сопровождается снижением их поверхностного заряда с последующим образованием эритроцитарных агрегатов. Всё это повышает вязкостное сопротивление кровотоку на уровне артериол (резистивные сосуды) и является дополнительным фактором в повышении АД [8, 9, 12].

За последние годы накоплен значительный опыт длительного использования различных ИАПФ в программе лечения ССЗ, в частности оригинального ИАПФ лизиноприла. Так, в исследовании BRILLIANT (Blood Pressure, Renal effects, Insulin control, Lipids, Lisinopril and Nifedipine Trial) документировано, что у больных АГ и СД с альбуминурией лизиноприл эффективно уменьшал альбуминурию при сопостави-

мом гипотензивном эффекте. В исследовании EUCLID (Eurodiab Controlled Trial of Lisinopril in IDDM) было подтверждено наличие нефропротективного эффекта лизиноприла у пациентов с СД 1-го типа. Кардиопротективный эффект лизиноприла при хронической сердечной недостаточности различной этиологии продемонстрирован в исследовании ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival), в которое было включено 3164 пациента. В этом исследовании на фоне использования высоких доз лизиноприла (до 35 мг) зафиксировано снижение риска смерти по любой причине на 12%. В группе пациентов, получавших высокие дозы лизиноприла, количество госпитализаций было ниже: по различным причинам – на 13%, по поводу ССЗ – на 16%, по поводу сердечной недостаточности – на 24%. Полученные результаты позволили констатировать, что лизиноприл – один из наиболее безопасных ИАПФ, даже при назначении в высоких дозах. Частота отмены препарата в результате развития побочных эффектов в группах низких (2,5–5,0 мг) и высоких (32,5–35,0 мг) доз была одинаковой – 6,7 и 6,8% соответственно [2, 5, 8, 9, 10, 13].

Высокое качество Лизигаммы подтверждается сопоставимой биоэквива-

лентностью с оригинальным препаратом лизиноприлом. В наших исследованиях гипотензивная эффективность Лизигаммы в монотерапии АГ обусловлена прямым снижением активности РААС и опосредованной нормализацией реологических компонентов крови (снижение АгТр, повышение ЭФПЭ) при наличии статистически недостоверной тенденции к нормализации биохимических показателей крови (нормализация уровня гликемии, ИА и снижение концентрации фибриногена).

Таким образом, ИАПФ – большая группа лекарственных препаратов, обладающих многокомпонентной антигипертензивной эффективностью и хорошей переносимостью. В последние годы получены убедительные доказательства, что ИАПФ способны улучшать отдаленный прогноз у больных АГ, особенно при сочетании с нарушениями углеводного и липидного метаболизма, являющимися компонентами метаболического синдрома. Использование генериков ИАПФ (Лизигамма) перспективно в лечении ССЗ, особенно на ранних этапах сердечно-сосудистого континуума.

*Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте  
[www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)*

## ACE Inhibitors (Lisigamma) in Treatment of Cardiovascular Diseases

A.M. Shilov and A.O. Osiya

The article deals with the history of discovery and investigation of renin-angiotensin system and the role of ACE inhibitors in the treatment of cardiovascular diseases. The authors discuss the results of clinical studies of lisinopril efficacy in patients with arterial hypertension. They also provide their own results on Lisigamma efficacy in patients with arterial hypertension I and II degree with assessment of blood rheology before and after the treatment.

*Key words:* renin-angiotensin system, arterial hypertension, ACE inhibitors, lisinopril, Lisigamma.