

# Лизиноприл в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Атрощенко Е.С.

РНПЦ «Кардиология», Минск

Atroschenko E.S.

Republican Scientific Practical Centre «Cardiology», Minsk, Belarus

## Lisinopril for treatment of patients with chronic heart failure

**Резюме.** Лизиноприл является одним из пяти наиболее эффективных ингибиторов АПФ, зарекомендовавших себя в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. В статье представлены новые данные о способности лизиноприла положительно влиять на процесс ремоделирования тканей сердца. Эта способность позволит эффективно использовать препарат в лечении больных с диастолической дисфункцией левого желудочка.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, ремоделирование сердца, ингибиторы АПФ, лизиноприл.

**Summary.** Lisinopril is one of five most effective ACE inhibitors that have proven themselves in treatment of patients with chronic heart failure with low ejection fraction. In this article we provide new data on Lisinopril's ability to positively effect remodeling process of the heart tissue. This ability will allow drug's effective implementation in treatment of patients with diastolic disfunction of left ventricle.

**Keywords:** chronic heart failure, remodeling of the heart, ACE inhibitors, Lisinopril.

**Х**роническая сердечная недостаточность (ХСН) до сих пор остается одной из наиболее значимых для общества и органов здравоохранения проблем. Ежегодно в мире диагностируется около 1 млн новых случаев возникновения ХСН и, несмотря на огромные успехи в области фармакотерапии этих пациентов, ежегодная смертность больных с мягко протекающей ХСН составляет 10%, а с тяжелой формой – более 50% [11].

Хотя дисфункция миокарда играет первостепенную роль в патогенезе ХСН, много патологических изме-

нений происходит в периферических тканях, обусловленных прежде всего дисфункцией нейроэндокринной системы, которая активизирует экспрессию вазоконстрикторов и снижает действие и продукцию вазодилаторов. В итоге меняется структура и функция не только мышцы сердца, но и многих органов: легких, почек, сосудов, скелетной мускулатуры (вплоть до кахексии), причем со стадии становления ХСН.

В прогрессировании ХСН огромную роль играет активизация симпатоадреналовой системы (САС), значимость повреждений разных

органов существенно различается. Еще в ранних исследованиях ХСН было установлено, что содержание норадреналина (НОРАД) в плазме крови как проявление активизации САС коррелирует с тяжестью течения этой патологии. Заметим, что симпатическая активность повышается в разных органах и системах по-разному. В мышце сердца и почках содержится до 60% всего объема продуцируемого при ХСН НОРАД, причем он повышается в сердечной мышце много раньше, чем в почках и скелетной мускулатуре, провоцируя возникновение левожелудочковой дисфункции еще до момента повышения конечно-диастолического объема левого желудочка (ЛЖ), давления в нем и появления клинических проявлений ХСН [24].

На первых порах повышение активности САС при ХСН носит компенсаторный характер, поскольку ведет к повышению сердечного выброса и перераспределению крови из органов живота к сердцу и скелетной мускулатуре. Спазм сосудов почек вызывает задержку соли и воды, что способствует улучшению перфузии жизненно важных органов. Стойкая активация САС влечет стимуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и активацию целого ряда других нейрогормональных систем. Это усугубляет процесс задержки соли и воды,

вазоконстрикцию, повышает пред- и постнагрузку, что способствует появлению периферических отеков. При этом усиливается стрессорное воздействие на стенку сердечной мышцы, результатом чего является повышение запаса и потребление миокардом  $Q_2$ , провокация ишемического повреждения кардиомиоцитов (КМЦ) и жизненно опасных аритмий. Помимо этого НОРАД оказывает прямое негативное влияние на КМЦ посредством индукции фетальных генных программ, генов, ответственных за регуляцию обмена  $Ca^{+2}$ , гипертрофию, апоптоз и некроз КМЦ [8, 31].

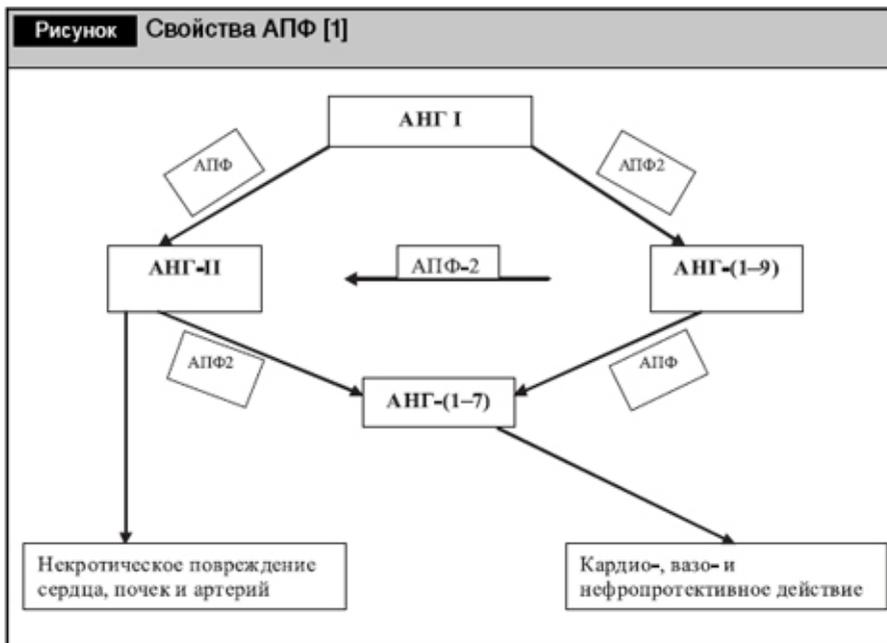
В конечном итоге ауто- и паракринное действие катехоламинов на КМЦ реализуется в гипертрофии миокарда, но на фоне потери части КМЦ, что ведет к повышенной нагрузке оставшихся КМЦ, которые в условиях гиперактивированной САС еще больше гипертрофируются, ускоряя ремоделирование миокарда, происходящее на фоне нарушения «правильного» обмена коллагенов, формирующих строму КМЦ. Немаловажную роль играет симпатическая активность и в повышении системной периферической вазоконстрикции, ведущей к росту постнагрузки, а через стимуляцию РААС и преднагрузки, поскольку последняя способствует задержке жидкости. Феномен эндотелиальной

дисфункции эпикардиальных сосудов при ХСН, впервые описанный U. Forstermann и соавт. в 1988 г. [19], наблюдается и в скелетной мускулатуре [35], что способствует апоптозу ее миоцитов. Последний наблюдается не менее чем в 50% биоптатов скелетных мышц, что объясняет низкую толерантность больных ХСН к физическим нагрузкам из-за мышечной слабости [5].

Рассматривая лизиноприл (**Диротон, ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия**) – водорастворимый ингибитор АПФ (иАПФ), не проникающий через липидные мембраны внутрь клеток, остановимся на роли РАС в организме человека. К настоящему времени открыты новые компонен-

ты системы РАС, такие как АПФ-2 и промежуточные пептиды Ангиотензин-(1–9) (АНГ) и АНГ(1–7). В отличие от АПФ – «классической» киназы, АПФ-2 отщепляет от исходного пептида только одну аминокислоту и в результате АНГ I(1–10) последовательно образуются АНГ(1–9), затем АНГ II(1–8) и АНГ (1–7) (см. рисунок).

Особое внимание уделяется роли АПФ2 и АНГ(1–7), поскольку последний оказывает протективное действие на ткани, т.е. противоположное эффектам АНГ2 [16, 17, 38]. АПФ 2 кодируется другим геном, чем АПФ, и он только на 42% по аминокислотному составу идентичен АПФ. АПФ 2 отвечает за образование АНГ(1–9) и вазодилатора АНГ(1–7) и



экспрессируется в основном в сосудах сердца, канальцевом эпителии почек, регулируя таким образом просвет коронарных сосудов и объем жидкости в организме, а также в эпителии легких и тонкой кишки [38]. АПФ 2 не чувствителен к действию иАПФ и помимо брадикинина обнаружен новый защитный механизм, реализующий свой эффект посредством действия АНГ-(1–7). Это очень выгодно на фоне того, что иАПФ подавляют сигнальные каскады в различных типах клеток, вызывая тем самым снижение экспрессии разных генов, окислительного стресса, продукции воспалительных цитокинов, замедления роста атеросклеротических бляшек, увеличивая стабильность их шапочек, увеличения метаболизма глюкозы и снижая степень инсулинорезистентности тканей.

Некоторые типы клеток обладают всеми необходимыми компонентами, необходимыми для образования и секреции АНГ-2(1). Такие клетки экспрессируют ангиотензиноген, ренин, белок, связывающий ренин, АПФ, химазу, а также имеют рецепторы для АНГ II (АТ 1 и АТ2). Тканевый АНГ II регулирует активность клеток, которые его же и продуцируют (аутокринный механизм), или ближайших клеток (паракринный механизм). Неадекватная активация тканевых РАС может приводить к локальному образованию столь большого количества

АНГ II, что он будет оказывать цитотоксическое действие.

Применительно к принадлежности иАПФ к водо- или жирорастворимым препаратам, нужно знать следующее. Экспрессируемый тканевой РАС АПФ фиксируется на поверхности своих же клеток-продуцентов. Фиксация ренина обеспечивается белком, который его связывает или с помощью рецептора для ренина, встроенного в плазматическую мембрану. Сам же АПФ – это трансмембранный белок. Он может быть в водорастворимой форме и фиксированной на мембране. Мембранно-связанная металлопротеиназа (АПФ) экспрессирована на поверхности эндотелия сосудов, представляя собой одноцепочную белковую молекулу, имеющую разные по своей функциональной способности области (домены). N-конец этой молекулы расположен на наружной стороне мембраны, а С-конец – в цитоплазме. Трансмембранный домен из-за наличия гидрофобных аминокислот проходит через всю мембрану. Именно на внеклеточной части молекулы АПФ локализуются места связывания для АПФ, поэтому они доступны не только для липофильных АПФ, но и для водорастворимых субстратов, в том числе и лизиноприла (Диротона), практически нерастворимого в липидах. Заметим, что он не метаболизируется детоксицирующе-

щими системами цитохромов P-450 в печени, в связи с чем безопасен у пациентов с заболеваниями печени [2] и хорошо сочетается с большинством лекарственных препаратов, поскольку не влияет на их кинетику.

В эксперименте было установлено, что хроническая перегрузка сердечной мышцы, например давлением, стимулирует активность генов, ответственных за синтез проколлагена и коллагена и его деградацию, что может сопровождаться его интенсивным накоплением в ткани [9]. Исследования сердец пациентов с артериальной гипертензией (АГ) – наиболее частой причиной развития диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ) – показали значительное накопление коллагена в тканях сердца этих больных [31, 43]. В. Schwartzkopff и соавт. установили, что у больных с АГ объем периваскулярного коллагена тесно коррелирует со степенью снижения коронарного резерва [37]. Помимо этого имеется обратная связь между левожелудочковой фракцией выброса (ФВ) и объемом коллагена в сердечной мышце пациентов с АГ [29], причем при его содержании в миокарде от 5 до 10% ФВ ЛЖ не снижена, но фиброз мышцы сердца уже значителен.

ДД ЛЖ наблюдается у 30–35% пациентов с ХСН [41], как правило, страдающих АГ, с однозначно пло-

хим прогнозом [2, 3]: смертность в течение 5 лет составляет от 25% до 35% [44] и выше. ДД ЛЖ и/или значительное увеличение жесткости ЛЖ отмечается в тех случаях, когда объем коллагеновой фракции в сердечной мышце повышается в 2–3 раза. В этом случае систолическая функция ЛЖ не страдает, она начинает снижаться при не менее чем четырехкратном увеличении объемной фракции коллагена и еще более выраженном увеличении жесткости стенок ЛЖ [22]. Ряд веществ может вмешаться в обмен фибриллярного коллагена [42], что создает предпосылку лекарственной терапии пациентов с ДД ЛЖ. К молекулам, стимулирующим миокардиальный фиброз посредством нарушения «правильного» обмена коллагена, относятся ангиотензин II (Анг-2), альдостерон, трансформирующий бета-фактор роста и эндотелин – эти активные участники прогрессирования ХСН, а к молекулам-ингибиторам – брадикинин, простагландины, оксид азота (NO) и натрийуретические пептиды. Это знание создает теоретическую предпосылку в поиске возможностей лекарственной коррекции дисбаланса в обмене коллагенов различного типа, причем с этапа дисфункции ЛЖ, наблюдаемой еще на фазе становления ХСН, т.е. при АГ, когда синтез коллагена в миокарде повышен, а его деградация не изменена или

даже снижена [42]. Такая ситуация в «гипертрофическом сердце» наблюдается в эксперименте, когда у крыс с индуцируемым высоким АД отмечается снижение коллагеназной активности [40] при дизрегуляции «управленческой функции» гена, ответственного за синтез проколлагена 1-го типа [39]. Проколлаген типа I карбоксил-терминал пептид (P1P), который легко определяется радиоиммунологически, – это эффективный маркер синтеза коллагена 1-го типа, и он четко коррелирует с объемной фракцией коллагена в миокарде у пациентов с АГ [43], у которых он значительно повышен [12, 26]. Упрощая ситуацию, когда образование коллагенового матрикса начинает преобладать над его разрушением, можно ее изложить следующим образом. При дизрегуляции обмена коллагена вместо тонких его нитей I типа, служащих объединяющим звеном в плане помощи КМЦ в поддержании должной сократимости, образуются толстые скрученные нити коллагена III типа, в которых сокращаются, «бьются» отдельные КМЦ, но в этих условиях они не способны объединить свои усилия для максимально эффективного сокращения сердечной мышцы, которая сначала становится жестче, чему способствует и ее гипертрофия, а затем сердечный выброс может прогрессивно снижаться.

Помимо этого, при ХСН изменяется сосудистая коронарная сеть, что приводит к следующему:

- при увеличении массы ЛЖ растет его потребность в  $Q_2$ ;
- скорость ангиогенеза снижается;
- уменьшается относительная плотность капилляров;
- увеличивается расстояние между сосудами и мышечными волокнами, поскольку из-за гиперпродукции коллагена утолщается и капиллярно-мышечная мембрана, через которую питаются КМЦ.

В итоге нарастает жесткость и снижается податливость миокарда ЛЖ за счет как изменения архитектоники (утолщения стенок), так и сниженной способности каждого КМЦ к расслаблению.

В работе D. Schwartzkopff и соавт. [36] было установлено, что если пациентов с диастолической дисфункцией, обусловленной АГ, длительно лечить иАПФ периндоприлом, то это приводит к снижению сопротивления коронарных сосудов, улучшению коронарного резерва, что связано с существенным уменьшением периартериолярного фиброза. Со временем пришло понимание, что все антигипертензивные препараты приблизительно одинаковы в плане влияния на АД, но существенно разнятся по своему органопротективному действию, что чрезвычайно важно для лиц с гипертрофией ЛЖ

(ГЛЖ) – стадией становления диастолической левожелудочковой дисфункции, которая может стать этапом появления ХСН с ДД ЛЖ.

Было установлено, что длительная терапия лизиноприлом обеспечивает нормализацию соотношения между внутренней оболочкой и просветом резистивных сосудов у пациентов с АГ и ГЛЖ [6]. Лечение лизиноприлом приводит к уменьшению фиброза миокарда и улучшению диастолической функции сердца у пациентов с АГ в отличие от терапии диуретиками. В частности, лизиноприл, но не гидрохлортиазид, приводил к концу 6 месяцев терапии к существенному снижению объемной фракции коллагена и концентрации гидроксипролина в миокарде [10].

В сравнительном исследовании эффективности лизиноприла и лозартана у больных с АГ и ГЛЖ было установлено, что лизиноприл, но не лозартан, достоверно увеличивал максимальный коронарный кровоток ( $3,5 \pm 1,2$  и  $2,6 \pm 1,1$  мл/мин/г соответственно,  $p < 0,02$ ) и миокардиальный перфузионный резерв ( $3,7 \pm 1,1$  и  $2,4 \pm 1,0$  мл/мин/г соответственно,  $p < 0,002$ ) [6]. В огромном по своей масштабности исследовании (около 20 тыс. пациентов) GISSI [2] было показано, что назначение лизиноприла в ранние сроки инфаркта миокарда (ИМ) приводит к значительному улучше-

нию прогноза. В частности, снижение смертности в 1-ю неделю среди пациентов с передним ИМ составило 26,5%, с задним – 31,2%, что объяснили не только кардиопротективным действием препарата, но и его антиаритмическим эффектом (GISSI-3 [28]) Согласно данным исследования ATLAS (3164 пациента), даже низкие дозы лизиноприла (4,5 мг/сут) приводили к улучшению выживаемости пациентов с низкой ФВ (в среднем 23%) и явлениями ХСН II–IV ФК тяжести, сопоставимой (на 10% в обеих группах) с эффектом использования высоких (33,2 мг/сут) доз [30].

В 2001 г. В. Lopez и соавт. сравнили «лоб-в-лоб» органопротективные способности двух весьма эффективных по своему ангиогипертензивному действию лекарств – антагониста  $Ca^{+2}$  амлодипина ( $n = 16$  больных) и антагониста АТ1 рецепторов ангиотензина лозартана ( $n = 2$  человека) при их 12-месячном приеме пациентами с АГ. Только при блокаде гиперактивированной РААС лозартаном было достигнуто снижение жесткости ЛЖ за счет уменьшения объемной фракции в нем коллагена. Этого не наблюдалось у больных, леченных амлодипином, хотя гипотензивный эффект обоих лекарств был сопоставим [10]. Согласно данным V. Gerc и соавт. [20], через 12 мес. от начала лечения лизиноприлом пациентов с

АГ и ГЛЖ у них наблюдается снижение степени выраженности ГЛЖ. Это обусловлено нейромодулирующим эффектом лизиноприла в плане его действия на РААС, влияющую на фибробласты КМЦ, когда стимуляция рецепторов ангиотензина 1-го типа запускает процесс гипертрофии миокарда, накопления внутриклеточного матрикса и фиброза [13, 18, 25, 34]. Установлено (ALLHAT [7]), что у лиц, леченных лизиноприлом по поводу АГ, частота возникновения новых случаев сахарного диабета на 40% ниже, чем в группе больных, леченных хлорталидоном, и на 15% ниже, чем у леченных амлодипином.

В заключение отметим, что антифибротическое действие лизиноприла установлено у пациентов с нейропатией (EUCLID) и поражением печени [4], в том числе при стеатогепатозе – частом «спутнике» ожирения. При висцеральном ожирении адипоциты значительно увеличиваются в объеме при накоплении в их цитоплазме липидов. Сам по себе Анг-2 влияет на адипоциты как трофический «фактор роста» [33], в результате чего масса жировой ткани может увеличиваться в десятки раз. С другой стороны, адипоциты активизируют РАС в результате чего увеличивается активность ренина плазмы и образования Анг-2 [14, 15]. Помимо этого, на плазматической мембра-

не адипоцитов экспрессируются рецепторы для ренина и Анг-2, которые участвуют в образовании жировых клеток [32]. В результате аутокринного воздействия локально образующегося в адипоцитах Анг-2 активируется синтез и секреция пептина и воспалительных цитокинов, что сопровождается снижением секреции адипонектина, что в итоге ведет к увеличению массы тела и диктует целесообразность выбора из многих иАПФ лизиноприла (Диротона) [3].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. // Врач. – 2009. – № 7. – С. 12–17.
2. Атрощенко Е.С. // Кардиология в Беларуси. – 2009. – № 4. – С. 29–36.
3. Атрощенко Е.С. Стенокардия напряжения: 166 вопросов и ответов. – Минск, 2011. – 306 с.
4. Драпкина О.М. // Кардиология. – 2011. – Т. 19, № 14. – Репринт 14 с.
5. Adams V, Jiang H, Jiangtao Y. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1999. – Vol. 33. – P. 959–965.
6. Acinboboye O, Chou R.-L., Bergmain S. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 40. – P. 703–709.
7. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group / The Antihypertensive and lipid-lowering Treatment to Prevents Heart Attack Trial Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium blocker vs diuretic. The Antihypertensive and lipid-lowering treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA. – 2008. – Vol. 288.
8. Anversa P., Olivetti G., Capobasso J.M. // Am. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 68. – P. 7–16.
9. Bishop J.E., Lindahl G. // Cardiovasc. Res. – 1999. – Vol. 42. – P. 27–44.

10. *Brilla C.G., Funk R.C., Rupp H.* // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 1388–1393.
11. *Breithardt G., Zannad F., Adragao P.* // *Eur. Heart J.* – 2002. – Vol. 4 (Suppl. D). – P. 1–D2.
12. *Ciulla M., Paliotti R., Hess D.B.* et al. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 1997. – Vol. 10. – P. 657–664.
13. *Donoghue M., Hsieh F., Baronas E.* et al. // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 87, N 5. – P. E1–E9.
14. *Engeli S., Nergler R., Sharma A.* // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 35. – P. 1270–1277.
15. *Engeli S., Sharma A.* // *J. Mol. Med.* – 2001. – Vol. 79. – P. 21–29.
16. *Ferrario C., Averill D., Brosnihan K.* et al. // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 62. – P. 1349–1357.
17. *Ferrario C., Chappell M., Tallant E.* et al. // *Hypertension.* – 1997. – Vol. 30. – P. 535–541.
18. *Ferrario C., Jessup J., Chappell M.C.* et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 2605–2610.
19. *Forstermann U., Mugge A., Alhelid U.* et al. // *Circ. Res.* – 1988. – Vol. 62. – P. 185–190.
20. *Gerc V., Begović B., Vehabović M.* et al. // *Bosn. J. Basic. Med. Sci.* – 2008. – Vol. 8, N 3. – P. 214–219.
21. GISSI-3 Investigators. Effect of lisinopril Treatment on Early Mortality in Patients with Acute myocardial Infarction at Different Risk Profile: Data from the GISSI-3 Study // *JACC.* – 1999. – Vol. 82A. – P. 902–935.
22. *Gonzales A., Lopez B., Die J.* // *Eur. Heart J.* – 2002. – Vol. 4 (Suppl. D). – P. D18–D22.
23. *Herte A., Treatman P., Chetty R.* et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 1954–1961.
24. *Hascing G.J., Ester M.D., Jennings G.L.* et al. // *Circulation.* – 1986. – Vol. 73. – P. 615–621.
25. *Iwami K., Ashizawa N., Do Y.S.* et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 1996. – Vol. 270. – P. H100–H107.
26. *Laviades C., Varo N., Diez J.* // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 36. – P. 517–522.
27. *Lopez B., Qeregeta R., Varo N.* et al. // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 286–291.
28. *Magioni A., Pizzetti E., Santoro E.* et al. // *JACC.* – 1999. – Vol. 82A. – P. 902–936.
29. *McLenachan J.M., Dargie H.J.* // *Am. J. Hypertens.* – 1990. – Vol. 3. – P. 735–740.
30. *Paccer M., Pool-Wilson P., Armstrong P.* et al. // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100. – P. 2313–2318.
31. *Rossi M.A.* // *J. Hypertens.* – 1998. – Vol. 16. – P. 1031–1041.
32. *Saint-Marc P., Kozak L., Alhaud G.* et al. // *Endocrinology.* – 2001. – V. 142. – P. 831–843.
33. *Sarzani R., Salbi F., Dessi-Fulgheri P.* et al. // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 26. – P. 831–843.
34. *Schiavone M.T., Santos R.A., Brosnihan K.B.* et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1988. – Vol. 85, N 11. – P. 4095–4098.
35. *Sharma R., Ancer S.D.* // *Eur. Heart J.* – 2002. – Vol. 4 (Suppl. D). – P. D12–D17.
36. *Schwarzkopff B., Brehm M., Mundhenke M.* et al. // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 36. – P. 220–225.
37. *Schwarzkopff B., Motz W., Frenzel H.* et al. // *Circulation.* – 1993. – Vol. 88. – P. 993–1003.
38. *Tipnis S., Hooper N., Hyde R.* et al. // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 33238–33243.
39. *Varo N., Etayo J.C., Zalba G.* et al. // *J. Hypertens.* – 1999. – Vol. 17. – P. 107–114.
40. *Varo N., Iriburu M.J., Varela M.* et al. // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 35. – P. 1197–1202.
41. *Vasan R.S., Larson M.G., Benjamin E.J.* et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 33. – P. 1948–1955.
42. *Weber K.T.* // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2000. – Vol. 15. – P. 264–272.
43. *Querejeta R., Varo N., Lopez B.* et al. // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 1729–1735.