

# Артериальная гипертензия и высокий риск сердечно-сосудистых осложнений: фокус на лизиноприл

А.Г.Евдокимова, В.В.Евдокимов,  
А.В.Сметанин, С.А.Юнко

По современным представлениям, прогноз больных артериальной гипертензией (АГ) зависит не только от уровня артериального давления (АД), но и от наличия структурных изменений со стороны органов-мишеней, других факторов риска и сопутствующих ассоциированных клинических заболеваний и состояний (табл. 1).

В соответствии с рекомендациями ВНОК (2008 г.), основанными на Европейских рекомендациях по контролю АГ, целевым для всех больных является АД менее 140/90 мм рт.ст., а для пациентов, имеющих ассоциированные клинические состояния (цереброваскулярные заболевания, ишемическая болезнь сердца, заболевания почек, периферических артерий, злокачественная ретинопатия, сахарный диабет) АД должно быть менее 130/80 мм рт.ст.

Для достижения целевых значений АД применяются 5 классов антигипертензивных препаратов:

- 1) Тиазидные диуретики;
- 2) β-Адреноблокаторы (БАБ);
- 3) Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ);
- 4) Блокаторы рецепторов ангиотензина-II (БРА);
- 5) Антагонисты кальция (АК).

Согласно результатам клинических исследований, проведенных в последнее десятилетие, установлены клинические ситуации по преимущественному выбору того или иного класса препаратов (табл. 2).

Как видно из табл. 2, при всех поражениях органов-мишеней (ПОМ), большинстве сердечно-сосудистых заболеваний и клинических состояний, поражении почек, сахарном диабете, метаболическом синдроме предпочтительно назначать иАПФ и БРА, которые являются мощными блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Активация РААС играет важную роль в возникновении и прогрессировании АГ, формировании атерогенеза, развитии гипертрофии левого желудочка, инфаркта миокарда, ремоделировании сердца и сосудов, нарушении ритма, вплоть до развития терминальной хронической сердечной недостаточности,

мозгового инсульта и терминальной почечной недостаточности.

По числу назначаемых антигипертензивных препаратов на первом месте находятся иАПФ, которые обладают теми свойствами, которые необходимы при лечении АГ на современном уровне: эффективно снижают АД, уменьшают поражение органов-мишеней, обладают метаболической нейтральностью, улучшают качество жизни и прогноз, хорошо переносятся и не вызывают негативных побочных эффектов. Выделяют три группы иАПФ в зависимости от наличия в их молекуле окончания для присоединения к цинксодержащему рецептору АПФ:

1-я группа: SH-содержащие иАПФ (каптоприл, зоприноприл);

2-я группа: содержащие карбоксильную группу иАПФ (эналаприл, лизиноприл, периндоприл, квинаприл, рамиприл, бенозеприл, спираприл, мозексиприл);

3-я группа: содержащие фосфатную группу иАПФ (фозиноприл).

Антигипертензивный эффект иАПФ основан на уменьшении образования ангиотензина-II, с последующим устранением вазоконстриктивного действия последнего, уменьшением задержки натрия и воды, снижением активности симпатoadrenalовой системы. Кроме того, иАПФ контролируют калликреин-кининовую систему, замедляя инактивацию брадикинина, результатом чего является увеличение образования сосудорасширяющих простагландинов и оксида азота с последующими их положительными эффектами (вазодилатирующий, антиагрегантный, антиоксидантный, антипролиферативный). Благодаря накоплению брадикинина эндотелиальные клетки-предшественники проявляют большую способность к ангиогенезу по сравнению с клетками, не чувствительными к брадикинину, который действует как важный хемоаттрактант для эндотелиальной клетки-предшественницы. Это свойство очень важно при длительной терапии ИБС. В экспериментальных условиях было показано, что у животных увеличивалась плотность капилляров в сердце при увеличении уровня брадикинина. Именно этот механизм действия иАПФ обуслав-

Таблица 2. Преимущественные показания к назначению иАПФ в качестве антигипертензивной терапии

Клинические показания	
Сердечная недостаточность	+ АГ
Дисфункция ЛЖ	
Перенесенный ИМ	
Диабетическая нефропатия	
Недиабетическая нефропатия	
Гипертрофия ЛЖ	
Каротидный атеросклероз	
Протеинурия/микроальбуминурия	
Фибрилляция предсердий	
Метаболический синдром	

Таблица 1. Стратификация риска для количественной оценки прогноза

Факторы, влияющие на прогноз	Степень АГ		
	1-я	2-я	3-я
Отсутствие других факторов риска	Низкий	Средний	Высокий
1-2 фактора	Средний	Средний	Очень высокий
3 фактора и более или поражение органов-мишеней	Высокий	Высокий	Очень высокий
Ассоциированные клинические состояния или сахарный диабет	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

лишает вазопротективный эффект, причем у БРА подобный эффект отсутствует. Следует отметить, что результаты применения иАПФ являются в целом однородными и обычно рассматриваются как класс-эффекты.

Согласно многочисленным исследованиям, посвященным механизмам действия иАПФ, L.Оrie (1999 г.) выделяет несколько положительных свойств в отношении сердечно-сосудистой системы:

I. Кардиопротективные эффекты:

- восстановление баланса между потребностью и обеспечением  $O_2$ ;
- снижение пред- и постнагрузки левого желудочка;
- замедление процессов ремоделирования левого желудочка;
- уменьшение объемов и массы левого желудочка;
- уменьшение симпатической стимуляции;
- антиаритмический эффект.

II. Вазопротективные эффекты:

- антиатерогенное действие;
- улучшение функции эндотелия;
- антипролиферативный, антимиграционный эффект в отношении гладкомышечных клеток, моноцитов, нейтрофилов;
- антитромботический эффект;
- усиление фибринолиза;
- улучшение податливости артерий и их тонуса.

III. Нефропротективные эффекты:

- снижение внутривисцеральной гипертензии;
- увеличение скорости клубочковой фильтрации;
- повышение натрийуреза и снижение калийуреза, рост общего диуреза;
- уменьшение протеинурии;
- уменьшение внутривисцерального матрикса;
- торможение пролиферации мезангиальных клеток и развитие склероза клубочков.

IV. Метаболические эффекты:

- повышение чувствительности рецепторов к инсулину;
- увеличивается синтез липопротеинов высокой плотности;
- снижается синтез триглицеридов;
- повышается распад липопротеинов низкой плотности.

Указанные положительные класс-эффекты иАПФ дают им полное право занимать первое место в лечении АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний.

У больных с АГ активация РААС приводит к развитию органических поражений. Ангиотензин-II, синтезирующийся в миокарде, приводит к активации проонкогенов, тем самым стимулирует гипертонию и фиброз левого желудочка. Наличие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у больных с АГ ассоциируется с более высоким риском заболеваемости и смертности.

По результатам Фрамингемского исследования, было показано, что наличие ГЛЖ сопряжено с конкретным увеличением смертности в течение 5 лет наблюдения. Мета-анализ 109 исследований показал высокую эффективность иАПФ в плане влияния на регресс ГЛЖ на 13–25%.

Предполагается, что иАПФ вызывают регресс ГЛЖ благодаря следующим механизмам:

1. Уменьшение постнагрузки в результате снижения АД.
2. Снижение уровня ангиотензина-II, уменьшение симпатикотонии, уменьшение образования коллагена.
3. Уменьшение пролиферации фибробластов за счет ингибирования гидролиза N-ацетил-серил-аскорил-медилпролина (H.Peng и соавт., 2005)

ИАПФ являются в настоящее время лидерами среди антигипертензивных средств по обратному развитию гипертрофии миокарда левого желудочка.

Положительное влияние иАПФ выражается в улучшении коронарного кровотока. Способность этой группы препаратов вызывать артериовенозную периферическую вазодилатацию способствует устранению гемодинамической перегрузки сердца и снижению давления в желудочках, тем самым оказывая непосредственную вазодилатацию коронарных сосудов. ИАПФ приводят к снижению чувствительности сосудов сердца к симпатoadренальной стимуляции, реализуя этот эффект через блокаду РААС.

В.И.Маколкин (2009 г.) выделяет следующие антиишемические эффекты иАПФ:

- нормализация функции эндотелия и усиление эндотелийзависимой коронарной вазодилатации;
- новообразование капилляров в миокарде;
- стимуляция высвобождения оксида азота и простациклина;
- цитопротекторный эффект, опосредованный брадикинином через  $\beta_2$ -рецепторы;
- уменьшение потребности миокарда в кислороде в результате обратного развития ГЛЖ у больных АГ;
- торможение миграции тромбоцитов и усиление фибринолитической активности крови;
- указанные антиишемические эффекты позволяют рекомендовать иАПФ больным с ИБС.

Среди большого количества иАПФ особое место занимает лизиноприл.

### Особенности клинической фармакологии лизиноприла

Лизиноприл является длительнодействующим иАПФ, представляя собой активное вещество. В отличие от большинства других иАПФ он оказывает действие без предварительной биотрансформации в печени. Антигипертензивный эффект лизиноприла проявляется в течение 30–60 мин после приема внутрь, достигая максимальной эффективности через 4–10 ч и продолжительностью до 36 ч. Препарат принимается 1 раз в сутки, что обеспечивает большую приверженность к лечению АГ. Лизиноприл не метаболизируется в организме, полностью выводится почками в неизменном виде, поэтому более безопасен, чем другие иАПФ, у больных с тяжелыми заболеваниями печени, благодаря своей гидрофильности. Связь с белками плазмы в незначительной степени (5–10%), что не позволяет меняться его фармакодинамике при гипопротеинемии, при совместном назначении с препаратами, способными вытеснять другие лекарственные средства из связи с плазменными белками (например, амиодарон).

Биодоступность лизиноприла после приема внутрь составляет в среднем 25–50%. Прием пищи не влияет на биодоступность препарата. Плазменные концентрации лизиноприла после приема внутрь достигают максимума в течение 6 часов. В крови препарат циркулирует вне связи с плазменными белками.

При почечной недостаточности элиминация лизиноприла замедляется и требуется назначение более низких начальных доз препарата. Выведение лизиноприла имеет двухдневный характер. Эффективный период полувыведения составляет около 13 ч, а терминальный – около 30 ч, что обеспечивает его антигипертензивное действие более 24 ч.

# Лизигамма®

## Отличная работа!



- ♥ Артериальная гипертензия
- ♥ Хроническая сердечная недостаточность
- ♥ Раннее лечение острого инфаркта миокарда
- ♥ Диабетическая нефропатия



PHARMA

[www.woerwagpharma.ru](http://www.woerwagpharma.ru)

### Антигипертензивный эффект лизиноприла

Благодаря продолжительному гипотензивному эффекту, составляющему более 24 ч, что отвечает современным требованиям к антигипертензивным препаратам, лизиноприл нашел широкое применение среди больных АГ. Антигипертензивная активность лизиноприла хорошо изучена как в плацебо-контролируемых, так и в сравнительных международных исследованиях, в том числе в России.

В рандомизированных исследованиях двойным слепым методом показано, что курсовое применение лизиноприла (10–40 мг/сут) снижает АД в среднем на 15–20/10–15 мм рт.ст.

При монотерапии хороший клинический эффект наблюдается у 50–80% больных с АГ I–II степени тяжести. В многочисленных исследованиях (ALLHAT, TROPHY, STOP-2, HYVET, HOT-Study, APH и др.) было показано, что лизиноприл не уступает по эффективности другим иАПФ (в том числе и эналаприлу), тиазидным диуретикам (гидрохлоротиазид), БАБ (метопролол, небиволол), антагонистам кальция (амлодипин, верапамил ретард, нифедипин ретард, фелодипин ретард), БРА (вальсартан, телмисартан). Показано также, что диуретики усиливают антигипертензивное действие лизиноприла, равно как других иАПФ.

Считается, что величина отношения остаточного эффекта (ОЭ) к наибольшему эффекту (НЭ) у антигипертензивных препаратов должна быть не менее 50%. У лизиноприла ОЭ/НЭ для диастолического АД составляет в среднем 56%, что означает эффективный контроль АД на протяжении суток с хорошим контролем подъема АД в ранние утренние часы.

### Лизиноприл и регресс гипертрофии левого желудочка

Современная антигипертензивная терапия может приводить не только к нормализации АД, но и способствовать улучшению ремоделирования сердца за счет уменьшения гипертрофии кардиомиоцитов, восстановления структуры миокарда и улучшения коронарного резерва. Лизиноприл вызывает обратное развитие гипертрофии ЛЖ у больных АГ. Так, в исследовании SAMPLE уменьшился индекс массы миокарда ЛЖ на 15,8% при лечении лизиноприлом в дозе 20 мг/сут в сочетании с гидрохлоротиазидом (12,5–25 мг/сут) и без него.

Наряду с регрессией ГЛЖ лизиноприл вызывает обратное развитие мелконодулярного фиброза, что способствует улучшению систолической и диастолической функции ЛЖ.

### Ренопротективные эффекты лизиноприла при АГ и сахарном диабете

Лизиноприл оказывает такое же влияние на функцию почек как и другие иАПФ. Лизиноприл уменьшает альбуминурию, уменьшается почечно-сосудистое сопротивление, а почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации увеличивается.

Важно отметить, что указанные положительные эффекты сохраняются у больных сахарным диабетом 1 и 2 типов, уменьшая экскрецию альбуминов с мочой в среднем на 35–60%. Наличие ренопротективного действия существует независимо от антигипертензивного эффекта. Как и другие иАПФ, лизиноприл повышает чувствительность тканей к инсулину, что делает его препаратом выбора для лечения АГ у больных сахарным диабетом.

Влияние длительной (2-летней) терапии лизиноприлом на возникновение и прогрессирование диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1 типа с нормотензией показано в исследовании EUCLID. По окончании лечения лизиноприлом в дозе 10–20 мг/сут отмечено замедление прогрессирования не только нефропатии, но и ретинопатии. В исследовании BRILLIANT лизиноприл достоверно уменьшал экскрецию альбуминов с мочой на 40% у больных сахарным диабетом 2 типа.

Следует подчеркнуть тот факт, что лизиноприл является единственным гидрофильным иАПФ, который не накапливается в жировой ткани. Это свойство позволяет считать его препаратом выбора при наличии ожирения. Так, в исследовании TROPHY лизиноприл применяется у больных с АГ и ожирением. Отмечен хороший антигипертензивный эффект у 57% больных при лечении в дозе 10 мг в сутки.

Таким образом, наряду со снижением АД иАПФ лизиноприл оказывает благоприятное влияние на поражение основных органов-мишеней у больных АГ – сердце, сосуды, почки.

Согласно современным представлениям, общепризнанным показанием к назначению иАПФ считаются:

1. Длительное лечение АГ.
2. Лечение диабетической нефропатии.
3. Лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН), обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ.
4. Вторичная профилактика у больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ).

Следует отметить, что не все иАПФ изучались в клинических исследованиях при этих заболеваниях. В настоящее время имеется доказательная база для эналаприла, каптоприла, лизиноприла, рамиприла и трандолаприла.

Информация о препарате

ЛИЗИГАММА (Woerwag Pharma GmbH, Германия)

Лизиноприл

Таблетки 5, 10, 20 мг

#### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ингибитор АПФ, уменьшает образование ангиотензина II из ангиотензина I. Расширяет артерии в большей степени, чем вены. При длительном применении уменьшается гипертрофия миокарда и стенок артерий резистивного типа. Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда. Помимо снижения АД лизиноприл уменьшает альбуминурию. У больных с гипергликемией способствует нормализации функции поврежденного гломерулярного эндотелия. Лизиноприл не влияет на концентрацию глюкозы в крови у больных сахарным диабетом и не приводит к учащению случаев гипогликемии.

#### ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия (в т.ч. симптоматическая, в монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными средствами), хроническая сердечная недостаточность, раннее лечение острого инфаркта миокарда у больных со стабильной гемодинамикой (в составе комбинированной терапии).

**Разделы:** Противопоказания, Применение при беременности и кормлении грудью, Побочные действия, Взаимодействие, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

Таким образом, лизиноприл является высокоэффективным иАПФ длительного действия, который благоприятно влияет на течение и исход АГ, СД, ХСН, ИМ.

В настоящее время на фармацевтическом рынке в России зарегистрирован лизиноприл компании «Вёрваг Фарма» – Лизигамма®. Препарат обладает всеми свойствами иАПФ и может применяться у больных с АГ и ее осложнениями.

#### Рекомендуемая литература

1. Маколкин В.И. Возможности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы. РМЖ. 2005; 13: 1721–1724.
2. Преображенский Д.В. Лизиноприл – гидрофильный ингибитор ангиотензинпревращающего фермента длительного действия: особенности клинической фармакологии и диапазон клинического применения.
3. Цветкова О.А. Эффективность и безопасность лизиноприла. РМЖ. 2007; 14: 3–7.
4. Opie L H Angiotensin converting enzyme inhibitors. 3rd edition. New York, 1999.