

ИНГИБИТОРЫ АПФ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: ФОКУС НА ЛИЗИНОПРИЛ

В.И. Подзолков, К.К. Осадчий*

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, 119991 Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

Ингибиторы АПФ в лечении артериальной гипертензии: фокус на лизиноприл

В.И. Подзолков, К.К. Осадчий*

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, 119991 Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

Обсуждается проблема выбора антигипертензивной терапии. Рассмотрена доказательная база ингибитора АПФ лизиноприла, приведены данные о его влиянии на конечные точки, органопротективном действии, преимуществе перед другими ингибиторами АПФ.

Ключевые слова: ингибиторы АПФ, артериальная гипертензия, лизиноприл.

РФК 2009;1:57-62

ACE inhibitors in arterial hypertension treatment: focus on lisinopril

V.I.Podzolkov, K.K.Osadchy*

Moscow Medical Academy named after I.M. Setchenov, Trubeckaya ul. 8, stroen. 2, Moscow, 119991 Russia

Approaches to the choice of antihypertensive pharmacotherapy are discussed. Evidence base of ACE inhibitor lisinopril is surveyed. Data about lisinopril effects on different end-points, organoprotective action and advantages over other ACE inhibitors are presented.

Key words: ACE inhibitors, arterial hypertension, lisinopril.

Rational Pharmacother. Card. 2009;1:57-62

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): doctorKKO@yandex.ru

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) остается наиболее часто встречающимся сердечно-сосудистым заболеванием, ее распространенность в нашей стране превышает 39% [1]. Она является основным модифицируемым фактором риска заболеваний сердца, сосудов и почек и одним из принципиально важных звеньев сердечно-сосудистого и почечного континуумов. Поэтому АГ расценивается сегодня как болезнь, определяющая величину сердечно-сосудистой и отчасти почечной смертности как в национальном, так и в мировом масштабах [2].

Возможности фармакотерапии АГ

Наиболее важным методом лечения АГ является фармакотерапия. Польза от снижения АД до целевых значений подтверждается как результатами проспективных клинических испытаний, так и реальным увеличением продолжительности жизни взрослого населения США и Западной Европы по мере улучшения популяционного контроля АГ. В частности, мета-анализ рандомизированных клинических испытаний (РКИ) антигипертензивных средств при «мягкой» и «умеренной» АГ, выполненных до 1990 г., показал существенное уменьшение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при снижении АД. Отмечено, что антигипертензивная терапия уменьшает относительный риск развития мозгового инсульта (МИ) на 38%, нефатальной/фатальной ишемической болезни сердца (ИБС) на 16%, смерти от сосудистых катастроф на 16% и хронической сердечной недостаточности на 52% [3].

Дальнейшие крупные РКИ подтвердили эти данные. Выполненный позднее крупнейший мета-анализ 61-го проспективного и обсервационного исследования (1 млн. пациентов, 12,7 млн. пациенто-лет) показал, что снижение систолического АД (САД) всего на 2 мм рт.ст. обеспечивает снижение риска смерти от ИБС на 7%, а смерти от мозгового инсульта – на 10%, снижение же АД на 20/10 мм рт.ст. обеспечивает уменьшение сердечно-сосудистой смертности в 2 раза [4]. При этом результаты как отдельных РКИ, так и мета-анализов показывают, что в наибольшей степени на судьбу больного АГ оказывает снижение АД как такового, вне зависимости от используемого класса антигипертензивных препаратов. Это находит свое отражение в современных международных и национальных рекомендациях по диагностике и лечению АГ [5-7]. Показано, что препараты, рассматриваемые в качестве средств первого ряда (диуретики, бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА)) при применении в соответствующих дозах снижают АД примерно в равной степени. Это наглядно продемонстрировало исследование TOMHS, в котором проводилось прямое сравнение эффективности пяти основных классов антигипертензивных препаратов [8]. Кроме того, в сравнении с плацебо все основные классы антигипертензивных препаратов продемонстрировали способность положительно влиять на основные конечные точки, что и позволяет сформировать «список» препаратов первого ряда.

В то же время, между классами антигипертензивных препаратов и между отдельными их представителями имеются различия по влиянию на конечные точки, на сопутствующие и ассоциированные клинические состояния, а также по органопротективному действию и профилю побочных эффектов. При этом дополнительные эффекты отдельных препаратов нередко простираются за пределы собственно антигипертензивного действия и не могут быть объяснены только лишь снижением АД. Это позволяет говорить о дополнительных, или «плейотропных», свойствах отдельных антигипертензивных средств. Учет этих свойств особенно важен при подборе терапии не столько пациентам с неосложненной АГ, сколько «особым подгруппам» больных. К последним, прежде всего, нужно отнести пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, диабетической и недиабетической нефропатией, а также с поражением органов-мишеней (гипертрофией левого желудочка сердца и почечной дисфункцией).

Преимущества ингибиторов АПФ

Наличие у антигипертензивных препаратов дополнительных свойств позволяет сегодня сформировать требования к современному лекарству для лечения АГ. Современный антигипертензивный препарат должен обеспечивать не только снижение АД, но и положительно влиять на конечные точки (МИ, ИМ, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническая почечная недостаточность (ХПН), сердечно-сосудистая и общая смертность). Также он должен обеспечивать органопротекцию, то есть предотвращать поражение органов мишеней, а в идеале и способствовать его обратному развитию (прежде всего, имеются в виду ГЛЖ и поражения почек). Важно, чтобы антигипертензивный препарат был метаболически нейтральным, а в идеале способствовал улучшению метаболизма углеводов и липидов. Большое значение имеет и безопасность препарата. При этом, помимо хорошего общего профиля переносимости, необходимо учитывать возможность предотвращать развитие СД и прогрессирование атеросклероза. И, наконец, современный антигипертензивный препарат должен обеспечивать необходимую длительность действия и минимальную кратность приема с целью повышения приверженности к лечению.

Данным требованиям в большой степени удовлетворяют ИАПФ. История применения ИАПФ в кардиологии насчитывает уже более 30 лет. Первый представитель данного класса лекарственных препаратов – каптоприл – был синтезирован под руководством D. Cushman и M. Ondetti в 1975 г. К настоящему моменту создано несколько десятков химических соединений, способных блокировать активность АПФ, и уже более десятка препаратов внедрены в клиническую практику. С момента публикации IV доклада Объединенного национального комитета США по диагностике и лечению АГ в 1988 г. [9] ИАПФ неизменно входят в число антигипертензивных препаратов первого

ряда во всех международных и национальных рекомендациях по лечению АГ.

Механизм действия ИАПФ заключается в конкурентном подавлении АПФ. С одной стороны, это приводит к уменьшению образования ангиотензина II (АТ II) – основного эффектора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а с другой – уменьшает деградацию брадикинина, калликреина, субстанции Р. Это обуславливает фармакологические эффекты ИАПФ: снижение сосудистого сопротивления, улучшение функции эндотелия, антипролиферативное действие, влияние на систему свертывания крови, улучшение функции почек.

Механизм действия и основные фармакологические эффекты едины для всего класса ИАПФ. Все ИАПФ обладают антигипертензивной активностью, не вызывающей сомнений. Недавно специалистами Кокрезовского сотрудничества был выполнен крупный мета-анализ 92 РКИ, включавших 12 954 пациентов, в которых изучалась эффективность 14 различных ИАПФ в сравнении с плацебо. Отмечено, что применение ИАПФ в дозах, половинных от максимальных рекомендованных, обеспечивает снижение АД в среднем на 8/5 мм рт.ст. При этом от 60 до 70% эффекта снижения АД достигается даже при использовании минимально рекомендованных дозировок препаратов. Преимуществ или недостатков каких-либо конкретных препаратов выявлено не было [10]. Выраженный антигипертензивный эффект позволяет рассматривать назначение ИАПФ при АГ как вмешательство с уровнем доказательности «А» [11]. Дополнительные «плейотропные» эффекты ИАПФ включают способность замедлять сердечно-сосудистое ремоделирование, снижать экскрецию альбумина с мочой, замедлять прогрессирование диабетической и недиабетической нефропатии и др. (табл. 1).

В связи с этим в современных рекомендациях по лечению АГ наибольшее количество дополнительных показаний существует именно для ИАПФ (табл. 2).

Однако ИАПФ представляют собой гетерогенную группу препаратов, отличающихся между собой как по химической структуре, особенностям фармакокинетики и фармакодинамики, так и по наличию доказательной базы для применения (табл. 3). Важно понимать, что, хотя способность ИАПФ снижать АД и замедлять прогрессирование ХСН расценивается как класс-эффект [10], многие органопротективные эффекты отдельных ИАПФ с позиций доказательной медицины не могут быть перенесены на весь класс препаратов.

Большинство ИАПФ является пролекарствами, метаболизирующимися в печени с образованием активных метаболитов, оказывающих непосредственное фармакодинамическое действие. Кроме печени, определенную роль в метаболической трансформации пролекарственных форм ИАПФ играют гидролазы слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, крови и внесосудистых тканей. Лишь четыре ИАПФ (каптоприл, лизиноприл, либезаприл и ценолаприл) не-

Таблица 1. Основные эффекты ингибиторов АПФ

Орган-мишень	Эффекты
Сердце	• ↓ Гипертрофии ЛЖ • ↑ Сократимости ЛЖ • ↑ Коронарного кровотока • Вторичная кардиопротекция
Почки	• ↑ Почечного кровотока • ↑ Аfferентной вазодилатации • ↑ Эfferентной вазодилатации • ↓ Микроальбуминурии/протеинурии • Ренопротекция
Сосудистое русло	• ↑ Высвобождения NO • ↓ Артериальной жесткости • ↓ Гипертрофии сосудистой стенки • ↓ Атерогенеза

Таблица 2. Клинические ситуации в пользу назначения различных антигипертензивных препаратов

Показания	иАПФ	АК	БРА	БАБ	Диуретик
Изолированная систолическая АГ (пожилых)			+		+
Гипертрофия ЛЖ	+	+	+		
ХСН	+		+	+	+
Дисфункция ЛЖ	+				
Перенесенный ИМ	+		+	+	
Стенокардия		+		+	
Атеросклероз сонных артерий	+	+			
Атеросклероз коронарных артерий			+		
Диабетическая нефропатия	+		+		
Недиабетическая нефропатия	+				
Протеинурия/микроальбуминурия	+		+		
Метаболический синдром	+		+		
Беременность		+			
Фибрилляция предсердий	+		+		
Тахикардия				+	
АГ у афроамериканцев		+			+
Глаукома				+	
Кашель, вызванный приемом иАПФ			+		

посредственно обладают биологической активностью, прямо связываясь с ионом цинка в активных центрах АПФ. Фармакокинетика различных ИАПФ весьма неодинакова. Каптоприл является липофильным ИАПФ, частично метаболизируется в печени с образованием метаболитов, обладающих некоторой биологической активностью. Лизиноприл, либензаприл и цилазаприл являются гидрофильными ИАПФ, они не подвергаются метаболическим изменениям в организме и выводятся в неизменном виде. Системная биодоступность гидрофильных ИАПФ ниже, чем липофильных. Для всех известных ИАПФ и их метаболитов основным путем выведения из организма является почечный. Поэтому у большинства больных с почечной недостаточностью необходима коррекция доз ИАПФ. Среди ИАПФ имеются препараты, диацидные метаболиты которых выводятся не только через почки, но и с желчью и калом – фозиноприл, трандолаприл, спираприл. Применение таких препаратов может быть более безопасно у больных с ХПН.

Лизиноприл: фармакологические особенности и клиническое применение

Среди всех антигипертензивных препаратов в нашей стране ИАПФ назначаются врачами наиболее широко [1]. По результатам опросов врачей, проводившихся в рамках программы Пифагор, наиболее часто в нашей стране используются такие ИАПФ, как эналаприл (28%), каптоприл (21%), лизиноприл (14%) и периндоприл (14%). Другие ИАПФ используются реже [12].

Одним из широко используемых ИАПФ является препарат лизиноприла Диротон® (Гедеон Рихтер, Венгрия), обладающий весьма своеобразными свойствами. Лизиноприл является гидрофильным ИАПФ, его биодоступность составляет от 25 до 50%. Прием пищи не влияет на биодоступность препарата, пик плазменной концентрации наступает через 6 часов. С белками плазмы препарат не связывается. Лизиноприл не метаболизируется в печени, он экскретируется почками в неизменном виде за счет канальцевой секреции с последующей частичной реабсорбцией. В быструю фазу элиминации период полувыведения составляет 12,6 часа. Вторая фаза элиминации – около 30 часов (обусловлена временем связывания с АПФ). В связи с этим препарат рекомендуется применять однократно, что обеспечивает наряду со стабильностью антигипертензивного действия удобство приема и повышение приверженности лечению. Состояние стабильной равновесной концентрации наступает на вторые–третьи сутки постоянного приема. Средний почечный клиренс при применении в дозе в 2,5–5 мг составляет 3,11–3,76 л/ч. Клиренс лизиноприла коррелирует с клиренсом креатинина, поэтому по мере снижения клиренса креатинина уменьшается и выведение лизиноприла. У больных с почечной недостаточностью выведение препарата замедленное, что требует коррекции дозы. Высокая гидрофильность лизиноприла обеспечивает отсутствие распределения в жировой ткани и проникновения через гематоэнцефалический барьер.

Антигипертензивная эффективность лизиноприла подтверждена результатами множества исследований, причем зачастую сравнительных. В ряде небольших работ препарат сравнивался с эналаприлом [13,14], квинаприлом [15], фелодипином [16], небивололом [17], нифедипином [18], телмисартаном [19] и рилменидином [20]. Во всех этих исследованиях антигипертензивный эффект лизиноприла не только не был ниже, но зачастую превышал таковой у препарата сравнения при хорошей переносимости.

В РКИ PREVAIL (The Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril study) лизиноприл продемонстрировал сравнимую эффективность с БРА валсартаном. В исследование было включено 1 213 пациентов с АГ 1–3-й степени. Больные рандомизировались для приема валсартана в дозе 160 мг или лизиноприла 20 мг в сутки. Через четыре недели при недостаточной эффективности к терапии добавлялся гидрохлортиазид. Общая продол-

Таблица 3. Основные свойства ингибиторов АПФ

Препараты	Выведение почками, %	T _{1/2} , час	Суточные дозы, мг	Кратность приема, в сут
Содержащие сульфгидрильную группу				
Каптоприл	95	2	25-300	3
Беназеприл	85	11	2,5-40	2
Содержащие карбоксильную группу				
Эналаприл	88	11	5-40	2
Периндоприл	75	10-24	2-16	1
Квинаприл	75	2-4	10-40	2
Рамиприл	85	8-14	2,5-10	1
Лизиноприл	70	12	5-80	1
Трандолаприл	15	16-24	1-4	1
Содержащие фосфинильную группу				
Фозиноприл	50	12	10-40	1-2

жительность лечения составила 16 недель. Полностью курс лечения закончили 1 100 больных. Снижение АД оказалось идентичным в обеих группах лечения – 31,2/15,9 мм рт.ст. и 31,4/15,9 мм рт.ст., соответственно. В группе лизиноприла частота такого побочного явления, как сухой кашель, была выше (7,2% против 1,0%) [21]. Из-за побочных эффектов прекратили лечение 51 больной из группы валсартана и 62 больных из группы лизиноприла.

Одним из крупнейших сравнительных РКИ является ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) [22]. В этом испытании изучались эффекты длительного медикаментозного лечения АГ четырьмя различными препаратами (хлорталидон, амлодипин, лизиноприл, доксазозин). В исследовании ALLHAT 15 255 больных получали хлорталидон в дозе 12,5–25 мг, 9 048 больных – амлодипин в дозе 2,5–10 мг и 9 054 пациента получали лизиноприл в дозе 10–40 мг в сутки. Если целевого уровня АД достигнуть не удавалось, то на следующей ступени добавляли второй препарат (атенолол, резерпин или клоидин, а затем и гидралазин). Средний срок наблюдения составил 4,9 лет. В результате хлорталидон, амлодипин и лизиноприл в одинаковой степени снижали частоту наступления основной комбинированной конечной точки (фатальная ИБС и нефатальный ИМ). Анализ наиболее жесткой конечной точки – общей смертности – также не выявил преимуществ какого-либо препарата. Лизиноприл несколько уступал хлорталидону по способности предотвращать МИ (ОР=1,15) и прогрессирование сердечной недостаточности (ОР=1,19). Возможно, это связано с тем, что лизиноприл в целом несколько хуже снижал артериальное давление по сравнению с хлорталидоном (САД – на 4 мм рт.ст. и ДАД – на 2 мм рт.ст.). Подобный эффект необходимо оценивать с учетом большой доли афроамериканцев, у которых диуретики более эффективны (вследствие сверхвысокой чувствительности к соли) в отличие от ИАПФ. Существенную часть участников этого РКИ составляли латиноамериканцы. Клинические особенности АГ и эффективность различных препаратов в этой популяции исследованы недостаточно. Кроме того, исходно многие участники ALLHAT уже получали диуретики, а при включении в исследование проводилась за-

мена терапии. В целом, терапия лизиноприлом у больных европеоидной расы в исследовании ALLHAT была более успешной. Так, у последних лизиноприл значительно превосходил амлодипин в отношении профилактики декомпенсации ХСН. У афроамериканцев эффективность лизиноприла и амлодипина существенно не отличалась.

Важным аспектом исследования ALLHAT стала оценка влияния препаратов на развитие новых случаев СД. В этом отношении лизиноприл представляется весьма безопасным. В исследовании ALLHAT на момент включения средний по всем группам уровень глюкозы составлял 5,16 ммоль/л. Через четыре года наблюдения в группе хлорталидона уровень глюкозы составил 5,77 ммоль/л, в группе амлодипина – 5,72 ммоль/л, а в группе лизиноприла – 5,61 ммоль/л ($p<0,001$ для лизиноприла против хлорталидона). Число новых случаев СД было достоверно меньше в группе лизиноприла, нежели в группе хлорталидона (8,1% против 9,8%, $p<0,001$).

Эти данные согласуются с результатами мета-анализа 22 РКИ, включавших 143 153 пациента, оценившего влияние различных классов антигипертензивных препаратов на развитие СД de novo [23]. В качестве референтного агента использовались диуретики, для которых отношение шансов (ОШ) было принято за 1,0. По влиянию на число новых случаев СД классы антигипертензивных препаратов и плацебо расположились в следующем порядке: БРА (ОШ=0,57), ИАПФ (ОШ=0,67), АК (ОШ=0,75), плацебо (ОШ=0,77), БАБ (ОШ=0,90). Таким образом, если сравнивать с плацебо, БРА, ИАПФ и АК достоверно снижают число новых случаев СД, тогда как диуретики и БАБ – увеличивают.

Этот аспект представляется весьма значимым, поскольку неуклонный рост числа больных СД 2-го типа во всем мире представляет собой важнейшую медико-социальную проблему. Накоплено большое количество доказательств того, что при сочетании АГ с СД препаратами выбора являются ИАПФ. Очень важно, что ИАПФ на сегодня являются основной группой нефропротективных средств. Способность этих препаратов замедлять прогрессирование диабетической и недиабетической нефропатии как у пациентов с АГ, так и при

нормальных значениях АД, а также уменьшать экскрецию белка с мочой и снижать смертность больных ХПН убедительно доказана.

Нефропротективное действие лизиноприла было продемонстрировано на различных стадиях диабетической нефропатии вне зависимости от наличия АГ. Так, в плацебо-контролируемом исследовании у нормотензивных больных СД 1-го и 2-го типа с микроальбуминурией (МАУ) к концу 1 года терапии при приеме лизиноприла МАУ снижалась в 2 раза по сравнению с исходной. При этом более чем у половины пациентов (7 из 12) уровень экскреции альбумина с мочой полностью нормализовался. В то же время в группе плацебо снижения МАУ не было, и большинство пациентов (9 из 15) оставались на стадии МАУ, а у 3-х отмечалось прогрессирование болезни до стадии протеинурии [24]. В одно из крупнейших исследований с использованием лизиноприла у больных СД 2-го типа были включены 3 463 пациента с начальной и выраженной нефропатией и АГ. Назначение лизиноприла даже на короткий период (3 месяца) показало не только высокую антигипертензивную эффективность препарата, но и улучшение азотовыделительной функции почек. Практически у 50% пациентов с исходно повышенным уровнем креатинина этот показатель стабилизировался. В исследовании также были отмечены положительное влияние лизиноприла на уровни гликированного гемоглобина и липидов крови, а также хорошая переносимость терапии – побочные эффекты развивались лишь у 2,2% пациентов [25].

Доказательства нефропротективного действия лизиноприла на начальной стадии диабетической нефропатии получены в исследовании EUCLID (The EURODIAB controlled trial of lisinopril in insulin dependent diabetes) [26]. Целью этого двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проводившегося в 18 европейских медицинских центрах, было изучить влияние раннего назначения ИАПФ на прогрессирование патологии почек. В исследование включили 530 больных СД 1-го типа в возрасте 20–59 лет с нормоальбуминурией (85% пациентов) и микроальбуминурией (15%) без АГ, 265 пациентов были рандомизированы в группу лизиноприла и 265 – в группу плацебо. По завершении 2-летнего периода наблюдения уровень экскреции альбумина был на 18,8% ниже в группе лизиноприла, чем в группе плацебо. Также показано, что уровень экскреции белка с мочой до начала лечения является строгим предиктором эффективности терапии. Так, у пациентов с исходной нормоальбуминурией снижение экскреции альбумина с мочой по сравнению с плацебо составило 12,7%, в то время как у пациентов с исходной МАУ – 49,7%. Таким образом, в ходе исследования EUCLID была доказана способность лизиноприла замедлять как развитие, так и прогрессирование начальной стадии диабетической нефропатии. При этом наибольшие нефропротективные свойства проявлялись именно на стадии МАУ.

В исследовании EUCLID также оценивалось влияние терапии лизиноприлом на развитие и прогрессирование диабетической ретинопатии (ДР) [27]. В группе лизиноприла было выявлено снижение риска прогрессирования ДР на 50% по сравнению с плацебо. При этом максимальный протективный эффект ингибиторов АПФ в отношении развития и прогрессирования ДР отмечался у пациентов с компенсацией углеводного обмена – при уровне HbA1c менее 7%. Также было отмечено, что положительное влияние терапии ИАПФ на состояние глазного дна не зависело от наличия нефропатии и сохранялось даже при отсутствии МАУ.

Помимо нефропротективного действия для лизиноприла продемонстрированы и другие органопротективные эффекты, в частности способность влиять на прогрессирование ГЛЖ. В исследовании ELVERA (Effects of amlodipine and lisinopril on Left Ventricular mass) изучалось влияние лизиноприла и амлодипина на массу миокарда и диастолическую функцию ЛЖ у пожилых больных с АГ, не получавших антигипертензивной терапии. В исследование были включены 166 больных с САД 160–220 мм рт.ст и ДАД 95–115 мм рт.ст. в возрасте от 60 до 75 лет. Амлодипин в дозе 2–10 мг в сутки был назначен 81 пациенту, а 85 пациентов лечили лизиноприлом в дозе 10–20 мг в сутки. Срок наблюдения составил два года. В результате было отмечено, что оба препарата одинаково повлияли на выраженность ГЛЖ – индекс массы миокарда уменьшился на 25,7 г/м² в группе амлодипина и на 27 г/м² в группе лизиноприла [28]. При этом в обеих группах было отмечено и улучшение диастолической функции ЛЖ [29]. Эти данные согласуются с результатами нескольких мета-анализов, показавших, что различные ИАПФ не только способны вызывать регресс ГЛЖ, но, по-видимому, превосходят в этом другие классы антигипертензивных препаратов [29–31].

Вместе с тем, наличие у лизиноприла своеобразных фармакологических особенностей позволяет выделить несколько групп пациентов, у которых его применение особенно предпочтительно. Лизиноприл сочетает в себе высокую гидрофильность, а значит не распределяется в жировой ткани, и большую продолжительность действия (24 и более часов). Эти свойства позволяют считать его препаратом выбора при лечении АГ и избыточной массы тела.

В этом плане представляет интерес РКИ TROPHY [32], в котором сравнивалась эффективность 12-недельной терапии 232 больных с ожирением и АГ лизиноприлом и гидрохлортиазидом. Больные с уровнем ДАД 90–109 мм рт.ст. были рандомизированы на лечение лизиноприлом (10, 20 или 40 мг 1 раз в день) или гидрохлортиазидом (12,5, 25 или 50 мг). Средний показатель индекса массы тела статистически достоверно не различался в разных группах больных. Данные СМАД показали, что лизиноприл и гидрохлортиазид эффективно снижали АД на протяжении суток по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Однако отличный эффект (нормализация АД) при лечении лизинопри-

лом достигался чаще, чем при использовании гидрохлортиазида, кроме того, лизиноприл лучше снижал ДАД, чем гидрохлортиазид. Отмечено также, что большая часть больных (57%), принимавших лизиноприл, оставалась на дозе 10 мг в течение всего периода лечения. В то же время большинству больных, получавших гидрохлортиазид (71%), потребовалось увеличение дозы до 25–50 мг в сутки (вследствие возникновения так называемого «эффекта ускользания»). Учитывая метаболическую нейтральность лизиноприла, можно также рекомендовать его использование у больных с метаболическим синдромом.

Другой интересной особенностью лизиноприла является отсутствие его метаболизма в печени и взаимодействия с алкоголем. Это делает препарат достаточно безопасным для больных с заболеваниями печени, в частности гепатитами и циррозом. В исследовании О.М. Драпкиной и соавт. [33] лизиноприл назначался 25 больным с АГ I-II ст., протекавшей на фоне заболе-

ваний печени алкогольной, вирусной и аутоиммунной этиологии. Лечение лизиноприлом в течение 12 недель не только обеспечило устойчивый контроль АД (САД снизилось на 21,8%, ДАД на 16%), но и хорошо переносилось больными. Отличная переносимость препарата отмечена в 76% случаев, хорошая – в 24%.

Заключение

Таким образом, лизиноприл, представленный в России дженериками, одним из которых является Диротон, обеспечивает устойчивое антигипертензивное действие, имеет доказательную базу по влиянию на основные конечные точки, обеспечивает защиту органов-мишеней (сердца, почек, сетчатки глаза). Кроме того, особые свойства лизиноприла позволяют рекомендовать его для более широкого использования у больных АГ с сопутствующими ожирением и поражением печени.

Литература

1. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал 2006;(4):45–50.
2. Ezzati M., Lopez A.D., Rodgers A. et al. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. Lancet 2002;360(9343):1347–60.
3. Collins R., Peto R., MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990;335(8693): 827–38.
4. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al.; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002;360:1903–13.
5. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003;42(6):1206–52.
6. 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). Eur Heart J 2007;28(12):1462–536.
7. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6 приложение 2):3–32.
8. Neaton J.D., Grimm R.H. Jr, Prineas R.J. et al. Treatment of mild hypertension study. Final results. JAMA 1993;270(6):713–24.
9. The 1988 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1988;148(5):1023–38.
10. Heran B.S., Wong M.M., Heran I.K., Wright J.M. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2008;(4):CD003823.
11. 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.
12. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. Аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Первое российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертензии. Качественная клиническая практика 2002;(3):47–53.
13. 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.
14. Landmark K., Tellnes G., Fagerthun H.E. et al. Treatment of hypertension with the ACE inhibitor lisinopril. A multicenter study of patients with mild to moderate hypertension in general practice [in Norwegian]. Tidsskr Nor Lægeforen 1991;111(26):3176–9.
15. Motero Carrasco J. A comparative study of the efficacy of lisinopril versus quinapril in controlling light to moderate arterial hypertension. A follow-up with ABPM [in Spanish]. Rev Esp Cardiol 1995;48(11):746–53.
16. Jensen H.A. Efficacy and tolerability of lisinopril compared with extended release felodipine in patients with essential hypertension. Danish Cooperative Study Group. Clin Exp Hypertens A 1992;14(6):1095–110.
17. Rosei E.A., Rizzoni D., Comini S. et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of nebivolol versus lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: a randomized, multicentre, double-blind study. Blood Press Suppl 2003;1:30–5.
18. Os I., Bratland B., Dahl F.B. et al. Lisinopril and nifedipine in essential hypertension: a Norwegian multicenter study on efficacy, tolerability and quality of life in 828 patients. J Hypertens Suppl 1991;9(6): S382–3.
19. Stergiou G.S., Efstathiou S.P., Roussias L.G. et al. Blood pressure- and pulse pressure-lowering effects, trough:peak ratio and smoothness index of telmisartan compared with lisinopril. J Cardiovasc Pharmacol 2003;42(4):491–6.
20. Anichkov D.A., Shostak N.A., Schastnaya O.V. Comparison of rilmenidine and lisinopril on ambulatory blood pressure and plasma lipid and glucose levels in hypertensive women with metabolic syndrome. Curr Med Res Opin 2005;21(1):113–9.
21. 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.
22. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288(23): 2981–97.
23. Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007;369(9557): 201–07.
24. O'Donnell M.J., Rowe B.R., Lawson N. et al. Placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive diabetic patients with incipient nephropathy. J Hum Hypertens 1993;7(4):327–32.
25. Parving H.H. Effects of ACE inhibitors on renal function in incipient and overt diabetic nephropathy. J Diabetes Complications 1996;10(3): 133–5.
26. Chaturvedi N., Stevenson J., Fuller J.H. et al. 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.
27. Chaturvedi N., Sjolie A.K., Stephenson J.M. et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. Lancet 1998;351(9095):28–31.
28. 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.
29. Terpstra W.F., May J.F., Smit A.J. et al. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial). J Hypertens 2004;22(7):1309–16.
30. Dahl F.B., Pennert K., Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. Am J Hypertens 1992;5(2):95–110.
31. Schmieder R.E., Martus P., Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. JAMA 1996;275(19):1507–13.
32. Cruickshank J.M., Lewis J., Moore V., Dodd C. Reversibility of left ventricular hypertrophy by differing types of antihypertensive therapy. J Hum Hypertens 1992;6(2):85–90.
33. Драпкина О.М., Маевская М.В., Корнеева О.Н. и др. Клиническое исследование эффективности и безопасности лизиноприла у больных артериальной гипертензией и сопутствующей патологией печени. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004;(5):18–22.