

Клиническое исследование эффективности и безопасности лизиноприла у больных артериальной гипертензией и сопутствующей патологией печени

О.М. Драпкина, М.В. Маевская, О.Н. Корнеева, Д.А. Тутнов, В.Т. Ивашкин

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова. Москва, Россия

Lisinopril efficacy and safety in hypertensive patients with hepatic pathology

O.M. Drapkina, M.V. Majevskaya, O.N. Korneeva, D.A. Tootnov, V.T. Ivashkin

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Цель исследования. Оценить клиническую эффективность лизиноприла (Даприла) для лечения больных артериальной гипертензией (АГ) с сопутствующей патологией печени.

Материалы и методы. В исследование были включены 25 пациентов обоих полов в возрасте от 18 до 65 с АГ и сопутствующей патологией печени. Пациенты наблюдались на протяжении 12 недель — 4 визита. Во время исследования пациенты принимали лизиноприл в виде монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Исходное контрольное обследование предусматривало: объективное исследование, измерения артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений, скрининг анализов крови, электрокардиографию, эхокардиографию. Всем больным назначался лизиноприл на срок 12 недель. Начальная доза — 5 мг/сут с последующим титрованием с целью достижения “целевой” дозы — 20 мг/сут. При значении диастолического АД (ДАД) >90 мм рт.ст. на втором визите дополнительно назначали индапамид в дозе 2,5 мг.

Результаты и их обсуждение. Максимальная “целевая” доза препарата 20 мг/сут была достигнута у 20 (80%); у 5 больных (20%) “целевая” доза составила 10 мг/сут. Случаи отмены отсутствовали. Отличная переносимость лизиноприла наблюдалась у 76% больных, хорошая — у 24%. Применение препарата 1 раз в сутки позволило добиться 100% приверженности лечению. Монотерапия оказалась эффективной у 72% больных: АД нормализовалось у 5 (20%) при назначении 10 мг лизиноприла и у 13 (52%) — 20 мг. Дополнительное использование индапамида потребовалось 28% больных. Антигипертензивный эффект с продолжительностью лечения увеличивался и на 12 неделе среднесуточное САД снизилось на 21,8%, среднесуточное ДАД — на 16% ($P<0,05$).

Заключение. Лизиноприл в дозе $18,0 \pm 1,11$ мг/сут обладает высокой антигипертензивной активностью, обеспечивая адекватный контроль АД в течение суток. Он является нейтральным по отношению к функциям печени.

Ключевые слова: Артериальная гипертензия, патология печени, лечение, лизиноприл.

Aim. To assess clinical efficacy of lisinopril (Dapril) in patients with arterial hypertension (AH) and hepatic pathology.

Material and methods. The study included 25 males and females aged 18–65, with AH and hepatic pathology. The follow-up lasted for 12 weeks (4 visits to the clinic). Lisinopril was administered as monotherapy, or in combination with other antihypertensives. Baseline examination included: physical survey, measurement of blood pressure (BP) and heart rate, screening blood assays, ECG, echocardiography. All subjects received lisinopril for 12 weeks; initial dosage of 5 mg/d could be titrated up to target dose (20 mg/d). With diastolic BP >90 mm Hg, indapamid (2.5 mg/d) was added to the therapy at Visit 2.

Results. Maximal target dose (20 mg/d) was reached in 20 subjects (80%); in other 5 patients (20%), target dose was 10 mg/d. No cases of stopping the treatment were registered. Perfect tolerability was observed in 76% patients, good — in 24%. Administering the drug once a day facilitated high patients' compliance (100%). Monotherapy was effective in 72% subjects: BP normalized in 5 subjects (20%) receiving 10 mg/d, and in 13 patients (52%) receiving 20 mg/d. In 28% patients, additional administration of indapamid was necessary. Antihypertensive effect increased with the

treatment length. At the week 12, mean daily systolic BP declined by 21.8%, diastolic BP – by 16% ($p < 0.05$).

Conclusion. Lisinopril in the dose of 18.0 ± 1.11 mg/d demonstrated high antihypertensive activity and provided adequate 24-hour BP control. It was also neutral towards hepatic functions.

Key words: Arterial hypertension, hepatic pathology, treatment, lisinopril.

Введение

По статистике Всемирной Организации Здравоохранения 30% взрослого населения в мире страдает теми или иными заболеваниями печени [2]. Эта статистика в полной мере относится и к больным артериальной гипертензией (АГ). В существующей практике лечения используются антигипертензивные средства, требующие биотрансформации в печени. В связи с этим становится особенно актуальным использование таких антигипертензивных препаратов, которые не требуют метаболизма в печени и не ухудшают ее функциональное состояние.

Не вызывает сомнения, что систематическое лечение АГ уменьшает количество осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Снижение диастолического артериального давления (ДАД) < 90 -105 мм рт.ст. уменьшает риск инсульта (МИ) на 35-40%, а ишемической болезни сердца на 15-20%.

При назначении антигипертензивной терапии следует учитывать не только индивидуальную реакцию больного на препарат, наличие поражения органов-мишеней, возраст, некоторые социальные факторы, переносимость препарата, но также и присутствие сопутствующих заболеваний.

С появлением ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) совершилась настоящая революция в лечении больных с сердечной патологией. Клиническое применение иАПФ началось в середине 70-х годов с использования каптоприла для лечения АГ. С тех пор было создано большое число препаратов этого класса — сегодня более 30 наименований, различающихся по химической структуре и особенностям фармакокинетики.

Лизиноприл (Даприл, ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о. Чешская республика) является антигипертензивным препаратом из группы иАПФ с пролонгированным действием [5,6]. Известно, в основе антигипертензивного действия иАПФ лежит способность уменьшать образование ангиотензина II, что приводит к устранению сосудосуживающего действия, снижению выработки альдостерона и антидиуретического гормона

и, как следствие, уменьшению задержки натрия и воды в организме и сосудистой стенке, подавлению прямого митогенного эффекта ангиотензина II, следовательно, предотвращению и снижению степени уже имеющейся гипертрофии и гиперплазии гладкомышечного слоя в сосудах и миокарде [9,10]. Блокада АПФ способствует накоплению брадикинина — мощного эндогенного сосудодилатирующего фактора, образованию в сосудистой стенке оксида азота — эндотелиального релаксирующего фактора, что усиливает сосудорасширяющее действие иАПФ [7,11].

Лизиноприл — единственный иАПФ пролонгированного действия, который для проявления эффекта после всасывания не требует предварительной биоактивации в печени. Он поступает в организм в активной форме и не биотрансформируется в печени, выводится через почки в неизмененном виде, поэтому возможно назначение его пациентам с нарушениями функции печени. Лизиноприл не взаимодействует в печени с лекарственными веществами и алкоголем [4].

Лизиноприл предпочтителен для комбинированной терапии с сердечными гликозидами, антикоагулянтами, антиаритмическими препаратами, т.к., не связываясь с белками плазмы крови, не меняет фармакокинетику других медикаментов [8].

Надежный контроль гемодинамики обеспечивается приемом 1 раз в сутки и сохранением эффекта на протяжении 24 часов, что делает препарат наиболее предпочтительным с высоким показателем приверженности лечению.

Такие свойства лизиноприла делают его привлекательным для назначения больным с патологией печени.

С целью оценки клинической эффективности применения лизиноприла для лечения АГ у больных с сопутствующей патологией печени было выполнено настоящее исследование.

Материалы и методы

В исследование были включены 25 пациентов обоих полов в возрасте от 18 до 65 лет с АГ и сопутствующей патологией печени.

Критериями включения в исследование служили:

- ✓ АГ I-II степеней согласно рекомендациям ВОЗ/МОАГ 1999;
- ✓ сопутствующее заболевание печени вирусной и/или алкогольной, аутоиммунной этиологии;
- ✓ систолическое АД (САД) 140-180 мм рт.ст., ДАД 90-110 мм рт.ст.

В исследовании не участвовали больные с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда (ИМ) или нарушением мозгового кровообращения в течение последних трех месяцев, нарушением функции почек, вторичной АГ, с противопоказаниями к применению иАПФ — индивидуальная непереносимость, выраженный кашель, аллергические реакции, женщины в период беременности и лактации.

Пациенты наблюдались на протяжении 12 недель, в течение которых были запланированы 4 визита: визит 1 (скрининг / рандомизация), визит 2 (неделя 1), визит 3 (неделя 8), визит 4 (финальный).

Всем больным до включения в исследование и во время него назначалась медикаментозная терапия с целью улучшения функции печени, нарушенной в связи с сопутствующими заболеваниями. За 7 суток до включения больных в исследование была отменена антигипертензивная терапия. Во время исследования пациенты принимали лизиноприл (Даприл) в виде монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами (индапамидом).

Исходно пациенты проходили контрольное обследование, которое предусматривало: физикальное обследование; измерения АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС); скрининг анализов крови: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий билирубин (ОБ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза, γ -глутамилтранспептидаза (ГГТ), липидный профиль, белковые фракции; электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ); показатели: конечно-диастолический размер левого желудочка (ЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки ЛЖ, масса миокарда ЛЖ, рассчитывались по стандартным методикам.

В таблице 1 представлена характеристика больных, включенных в исследование.

После окончания исходного контрольного обследования всем больным назначали Даприл сроком на 12 недель. Начальная доза — 5 мг/сут с последующим титрованием для достижения “целевой” дозы — 20 мг/сут. Схема титрования дозы следующая: во время второго визита

доза увеличивалась до 10 мг/сут, на третьем визите до 20 мг/сут. При ДАД > 90 мм рт.ст. на втором визите дополнительно назначали индапамид в дозе 2,5 мг.

Критериями прекращения титрования дозы Даприла служили:

- ✓ достижение максимальной “целевой” дозы — 20 мг/сут;
- ✓ снижения САД до 120 мм рт.ст. и ДАД до 80 мм рт.ст.;
- ✓ развитие клинически значимой гипотонической реакции на терапию иАПФ;
- ✓ возникновение других побочных реакций — гиперкалиемия, повышение креатинина крови, кашля, крапивницы и т.п.

Титрование дозы осуществлялось под контролем АД, ЭКГ, ЭхоКГ, биохимических анализов крови и, при необходимости, суточного мониторинга АД (СМАД).

В конце 12 недели всем пациентам повторяли обследование в полном объеме. Дополнительно оценивали переносимость препарата: отличная — отсутствие побочных реакций; хорошая — побочные реакции выявляли только с помощью активного специального опроса; удовлетворительная — о побочных реакциях рассказывал сам больной; неудовлетворительная — побочные реакции требовали отказа от лечения.

Полученные данные обработаны методом корреляционного анализа с использованием критерия t Стьюдента и представлены в виде $M \pm m$.

Результаты и обсуждение

Из 25 пациентов, участвовавших в исследовании, максимальная “целевая” доза Даприла 20 мг/сут была достигнута у 20 (80%) больных, и у 5 (20%) “целевая” доза препарата составила 10 мг/сут в связи с развитием клинически значимых гипотонических реакций и снижением АД $\leq 120/80$ мм рт.ст. в сроки до 12 недель. Другие побочные реакции, такие как гиперкалиемия, повышение креатинина крови, кашель, крапивница и т.п. отсутствовали. Случаев отмены Даприла не было. Отличная переносимость препарата зарегистрирована у 76% больных, хорошая — у 24%. Кратность применения Даприла (1 раз/сут) позволила добиться 100% приверженности лечению.

Монотерапия оказалась эффективной у

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование

Критерии	Значения
Возраст (лет)	54,28 $\pm$ 1,50
Пол (муж/жен)	10/15
Исходное САД (мм рт.ст.)	165 $\pm$ 2,85
Исходное ДАД (мм рт.ст.)	96,4 $\pm$ 2,05
Алкогольная болезнь печени	5
Вирусный гепатит	4
Аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз	6
Неалкогольный стеатогепатит	10
Терапия индапамидом (чел / %)	7/28

Таблица 2

Динамика АД у больных АГ и с сопутствующей патологией печени при применении Даприла

Показатель	Величина показателя М±m			
	До лечения	Через 1 неделю	Через 8 недель	Через 12 недель
САД мм рт.ст.	165±2,85	144,4±1,72	132,2±1,93	129±1,71
ДАД мм рт.ст.	96,4±2,05	90±1,77	82,4±1,41	81±1,06

72% пациентов: АД нормализовалось у 5 (20%) больных при дозе 10 мг/сут и у 13 (52%) – при дозе 20 мг/сут. Дополнительное назначение индапамида потребовалось 28% больных.

По данным измерения АД исходное САД составило 165±2,85 мм рт.ст., ДАД – 96,4±2,05 мм рт.ст. Антигипертензивный эффект Даприла с продолжительностью лечения увеличивался, и на 12 неделе САД снизилось на 21,8%, среднесуточное ДАД – на 16% (p<0,05). Полученные результаты представлены в таблице 2.

Таким образом, назначение Даприла в среднесуточной дозе 18,00±1,11 мг в течение 12 недель способствовало нормализации АД у больных АГ. Включение в терапию индапамида в дозе 2,5 мг/сут позволило достичь желаемого снижения ДАД < 90 мм рт.ст. у 6 больных. Выраженный антигипертензивный эффект был получен практически при полном отсутствии побочных реакций.

В соответствии с критериями эффективности лечения по данным СМАД степень снижения среднесуточного АД через 3 месяца применения препарата была наибольшей и соответствовала нормальному среднесуточному АД <135/85 мм рт.ст. Среднее ДАД за сутки, день и ночь после лечения также соответствовало нормальным значениям для каждого временного периода. Если судить о показателях АД в утренние часы, то для его оценки используют несколько показателей: САД, ДАД и максимальное АД, время утреннего пика для САД и ДАД, максимальная ЧСС. Все эти показатели уменьшались, особенно подъем САД, который снижался на 42%. Это важно, поскольку на период с 6 ч утра до 12 ч дня приходится около 50% ИМ и большая часть МИ. Современные подходы к лечению АГ предполагают выбор лекарственного препарата, способного обеспечить адекватный контроль в течение 24 часов. Это обуславливает важность длительного измерения АД для оценки качества антигипертензивной терапии. Абсолютные значения АД и длительность его повышения в течение суток являются важными

факторами риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений. При СМАД эффективность антигипертензивных препаратов оценивали не только по степени снижения АД, но и по динамике показателей «нагрузки давлением». К концу наблюдения индекс времени (ИВ) уменьшился (p<0,05) и достиг за сутки для САД 35,55±4,06%; ИВ ДАД достоверно снизился до нормального уровня 21,99±3,74%.

На протяжении всего периода наблюдения препарат не оказывал влияния на ЧСС: до начала терапии она составляла 78,92±2,01 ударов в минуту, через 12 недель лечения 74,10±1,58 ударов в минуту.

Поскольку целями этого клинического исследования являлись не только изучение эффективности, но и оценка безопасности назначения Даприла у больных с сопутствующей патологией печени, отдельно внимание было уделено определению действия препарата на функции печени. Почти все больные, включенные в исследование, имели повышенный уровень трансаминаз, ГГТ, ОБ. Одновременно с антигипертензивной терапией им проводилось лечение, направленное на коррекцию и восстановление функции печени. Динамика показателей печеночных ферментов представлена на рисунке 1.

Полученные результаты достоверно по-

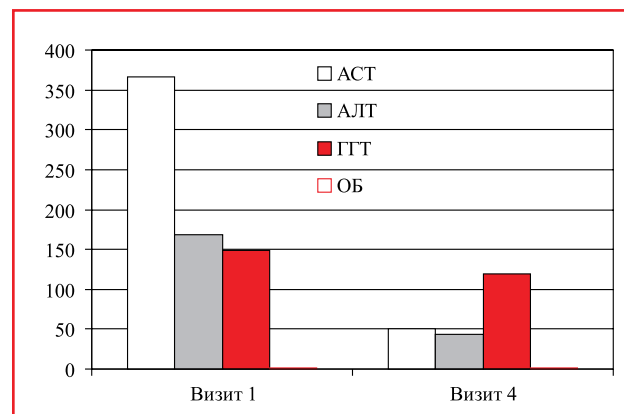


Рис. 1 Динамика показателей печеночных ферментов.

казали, что Даприл в силу своих фармакологических свойств, нейтрален по отношению к печени и не ухудшает ее функциональные возможности.

Выводы

- ✓ Применение лизиноприла (Даприла) в среднем $18,0 \pm 1,11$ мг/сут в течение 12 недель показало высокую антигипертензивную активность и не вызывало побочных реакций, требующих отмены препарата.
- ✓ Даприл обеспечивает адекватный контроль АД в течение суток, его антигипертензивный эффект сохраняется и в ут-

ренные часы.

- ✓ Выраженное антигипертензивное действие лизиноприла (Даприла) в сочетании с уменьшением показателей «нагрузки давлением» способствует снижению риска возникновения сердечно-сосудистых катастроф.
- ✓ Даприл является нейтральным по отношению к функциям печени, не влияя на уровни трансаминаз и ОБ.
- ✓ Больным АГ с сопутствующими заболеваниями печени из иАПФ предпочтительнее назначать лизиноприл (Даприл).
- ✓ Приверженность лечению составила 100%.

Литература

1. Александров А.А. АПФ - ингибиторы: возраст клинического совершенствования. В мире лекарств. Москва 1998; 1: 21.
2. Ивашкин В.Т. Золотаревский В.Б, М.В. Маевская и др. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей. Под ред. Акад. РАМН В.Т. Ивашкина. Москва «Вести» 2002.
3. Ольбинская Л.И., Андрушишина Т.Б., Захарова В.Л. Антигипертензивная эффективность по данным суточного мониторирования АД, безопасность и влияние на морфофункциональные показатели сердца ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эднита у больных гипертонической болезнью. Кардиология 1997; 379(9): 26-9.
4. Хвостова Э.Б. Клиническая эффективность ингибитора АПФ лизиноприла у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. РМЖ 2001; 9(18, 137): 742-6.
5. Chen YT, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Angiotensin-converting enzyme inhibitor dosages in elderly patients with heart failure. Am Heart J 2001; 141: 410-7.
6. Chodoff L. Lisinopril: a new ACE inhibitor for the treatment of hypertension and congestive heart failure. Mt Sinai J Med 1990; 57: 169-71.
7. Garrison JC, Jackson EK. Renin and angiotensin. Hardman JC, Limbreg LE. Goodman and Gilman's pharmacologic basis of therapeutics. 9th ed. N.Y.: McGraw-Hill 1996; 733-58.
8. Lisinopril. Mosby's GenRx — The complete reference for generic and brand drugs. 9th ed. St. Louis: Mosby, Inc 1999; 198.
9. Perlini S, Muiesan ML, Cuspidi C, et al. Midwall mechanics are improved after regression of hypertensive left ventricular hypertrophy and normalization of chamber geometry. Circulation 2001; 103: 678-83.
10. Williams GH. Converting-enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. N Engl J Med 1988; 319: 1517-25.
11. Fabris B, Chen B, Pupie V, et al. Inhibition of angiotensin-converting enzyme (ACE) in plasma and tissue. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 15(Suppl): 6-13.

Поступила 02/06-2004