

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ЛИЗИНОПРИЛ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ДАННЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва

Лизиноприл в кардиологической практике: данные доказательной медицины

Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва

Отражены результаты крупных клинических исследований по оценке роли ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла в лечении больных артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда, осложнившимся нарушением функции левого желудочка, а также сахарным диабетом (GISSI-3, ATLAS, ALLHAT, EUCLID). Данные этих исследований дают основание для более широкого применения лизиноприла в клинической практике.

Ключевые слова: лизиноприл, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, сахарный диабет.

РФК 2007;5:79-82

Lisinopril usage in cardiology practice: data of evidence based medicine

N.P. Kutishenko, S.J. Martsevich

State Research center of preventive medicine of Rosmedtechnology, Moscow

Data of multicenter clinical trials on assessment of angiotensin converting enzyme inhibitor, lisinopril efficacy in therapy of patients with arterial hypertension, heart failure, myocardial infarction complicated with left ventricle dysfunction and diabetes (GISSI-3, ATLAS, ALLHAT, EUCLID) are presented in the review. The results of these trials establish more active usage of lisinopril in clinical practice.

Key words: lisinopril, myocardial infarction, arterial hypertension, heart failure, diabetes.

Rational Pharmacother. Card. 2007;5:79-82

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – одна из наиболее популярных и часто используемых групп препаратов в кардиологии. Эти препараты улучшают прогноз жизни больных при ряде сердечно-сосудистых заболеваний. Вначале это было показано у больных хронической сердечной недостаточностью, а вскоре – и у больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ), осложнившийся нарушением сократительной функции левого желудочка.

Ингибиторам АПФ принадлежит лидирующая роль и среди антигипертензивных препаратов, хотя, по имеющимся данным, они не превосходят другие классы таких препаратов по влиянию на прогноз артериальной гипертензии (АГ). В качестве препаратов первой линии при лечении АГ ингибиторы АПФ можно рассматривать у больных с сопутствующей сердечной недостаточностью, систолической дисфункцией левого желудочка или сахарным диабетом (СД), перенесенным ИМ или инсультом, а также у пациентов с высоким риском коронарной болезни сердца. Эффективность ингибиторов АПФ у данных категорий больных была подтверждена в специальных исследованиях [1-3].

В последнее время появились сведения о благоприятном влиянии ингибиторов АПФ на прогноз жизни больных, не осложненной ИБС (исследования HOPE, EUROPA), в связи с чем препараты этой группы включены в обязательный список лекарств, назначае-

мых при данном заболевании (наряду с аспирином, бета-адреноблокаторами и статинами).

Ингибиторы АПФ различаются по химической структуре, особенностям метаболизма (метаболизируется или не метаболизируется препарат при первом прохождении через печень) и выведения из организма (только почками или и почками, и печенью), тканевой специфичности и продолжительности действия. Это ставит перед клиницистами сложную задачу выбора препарата для конкретного больного. Выживаемость больных при использовании одного препарата нельзя переносить на другой того же класса [4,5]. Можно считать лишь несколько ингибиторов АПФ препаратами с доказанной эффективностью. К ним относятся каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл и трандолаприл. Именно этим препаратам следует отдавать предпочтение в клинической практике.

Лизиноприл в свете доказательной медицины

Рассмотрим имеющуюся доказательную базу в отношении одного из ингибиторов АПФ – лизиноприла, применение которого началось еще с 1980 г., практически одновременно с эналаприлом.

В отличие от многих ингибиторов АПФ лизиноприл не является пролекарством, не метаболизируется в печени и выделяется в неизмененном виде почками. Та-

ким образом, лизиноприл является препаратом выбора для пациентов с сопутствующей патологией печени. Период полувыведения составляет около 12 ч.; при нарушении функции почек этот период существенно увеличивается. Лизиноприл имеет невысокую тканевую специфичность, значительно уступая в этом отношении таким препаратам, как квинаприл, бенazeприл, рамиприл, периндоприл. Лизиноприл не липофилен и практически не связывается с белками плазмы. Его действие начинается через 1 ч. после приема внутрь; пик эффекта развивается через 4–6 ч., а продолжительность действия достигает 24 ч., что обеспечивает удобный режим приема – однократно в сутки.

Лизиноприл стал одним из первых ингибиторов АПФ, для которого была доказана способность улучшать прогноз жизни больных с ОИМ (ИМ). В исследовании GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico), включавшем более 19000 больных, было показано, что прием лизиноприла, начинавшийся с первых суток ОИМ в течение 6 нед (начальная доза 5 мг в день, затем 10 мг в день), способствовал значимому снижению общей смертности по сравнению как с контрольной группой, так и с группой, получавшей трансдермальный нитроглицерин, а также существенному улучшению функции левого желудочка. Данное преимущество терапии лизиноприлом сохранялось и через 6 месяцев. Положительное влияние лизиноприла на исход болезни было выявлено также в подгруппе пожилых больных [6].

Одним из исследований, в котором проводилось прямое сравнение двух ингибиторов АПФ (зофеноприла в дозе 30–60 мг и лизиноприла в дозе 5–10 мг/сут при ОИМ), было SMILE-2 (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2) [7]. Терапия ингибиторами АПФ начиналась не позднее 12 ч. после завершения тромболиза и продолжалась 42 дня. В исследование было включено 1024 больных. Достоверных различий в показателях смертности и сердечно-сосудистых осложнений между обеими группами не было ($p=0.38$).

Важным, с точки зрения доказательной медицины, является исследование ATLAS (The Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) [8]. В это двойное слепое рандомизированное исследование были включены 3164 больных сердечной недостаточностью II-IV функционального класса по NYHA. Больные получали лизиноприл – в низких (2,5–5 мг/сут) и высоких дозах (32,5–35 мг/сут). Именно такие дозы, по предварительным данным, соответствовали низким и высоким дозам других ингибиторов АПФ, способствовавших существенному снижению смертности при сердечной недостаточности. Длительность наблюдения составила 39–58 мес. Фактически, в этом исследовании сравнивали дозы ингибиторов АПФ, рекомендуемые по результатам контролируемых исследований, с дозами тех

же препаратов, которые чаще всего реально назначают больным (известно, что ингибиторы АПФ в повседневной клинической практике больным с сердечной недостаточностью обычно назначают в минимальных дозах [9]) с целью предотвращения выраженной гипотонии.

Несмотря на отсутствие достоверных различий в общей смертности между группами (различие в смертности составило 8% в пользу больных, лечившихся высокими дозами, $p=0,128$), высокие дозы препарата в комбинации с бета-адреноблокаторами и дигоксином достоверно больше снижали риск смерти и госпитализации по любой причине (на 12% по сравнению с низкими дозами, $p=0,002$), а также риск смерти и госпитализации по причине сердечно-сосудистых заболеваний (на 9%, $p=0,027$). Клиническое улучшение (динамика класса сердечной недостаточности) было выражено примерно одинаково в группах, лечившихся низкими и высокими дозами лизиноприла. Этот факт свидетельствует о том, что целевых доз ингибиторов АПФ при лечении сердечной недостаточности следует стремиться достигать даже в тех случаях, когда уже низкие дозы дают симптоматическое улучшение. Это исследование еще раз подтвердило необходимость использования в клинической практике именно тех доз препаратов, которые отражены в руководствах по лечению и были применены в основных клинических исследованиях.

Важно также, что терапия высокими дозами лизиноприла не сопровождалась достоверным увеличением частоты побочных эффектов. Проведенный фармакоэкономический анализ показал, что, несмотря на то, что применение высоких доз лизиноприла стоило дороже, в конечном счете такое лечение позволило сэкономить средства, затраченные на лечение в целом. На 1000 больных, пролеченных в течение 3 лет, было предотвращено 37 смертей и 250 госпитализаций по поводу обострения сердечной недостаточности.

Наиболее крупным исследованием, посвященным изучению эффективности лизиноприла у больных с АГ, было исследование ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). В этом исследовании сравнивали влияние на исходы АГ четырех различных групп препаратов: диуретиков (хлорталидона), ингибитора АПФ (лизиноприла), антагонистов кальция (амлодипина) и альфа-адреноблокаторов (доксазозина). Лизиноприл назначали в дозах 10–40 мг/сут. В данном исследовании, в котором приняли участие 15 255 пациентов с АГ, не было зарегистрировано различий между диуретиком, ИАПФ и антагонистом кальция по влиянию на первичную конечную точку – фатальную ИБС и нефатальный ИМ [10]. Был также сделан вывод о том, что артериальное давление (АД) с помощью использованных препаратов

можно контролировать у 2/3 больных и что для достижения целевых цифр АД (менее 140/90 мм рт.ст.), как правило, необходимо использовать комбинацию препаратов.

К наиболее интересным результатам этого исследования можно отнести также данные о снижении риска развития новых случаев СД у больных, получавших лизиноприл, по сравнению с больными, получавшими хлорталидон. Частота новых случаев СД, выявленных через 2 года лечения, была почти в два раза выше у больных, получавших хлорталидон, по сравнению с пациентами, получавшими лизиноприл. Та же тенденция сохранялась и через 4 года от начала лечения. У больных, принимавших лизиноприл, уровень глюкозы крови оказался ниже. Эти различия достигли достоверности уже через 2 года и оставались значимыми до его окончания.

В исследовании TROPHY изучалась эффективность монотерапии лизиноприлом и гидрохлортиазидом у больных АГ с избыточной массой тела [11]. Терапия лизиноприлом позволила достичь диастолического АД ниже 90 мм рт.ст. примерно у 60% пациентов, тогда как терапия диуретиком – только у 43%; доза лизиноприла в 10 мг была эффективна более чем у половины пациентов.

Лизиноприл, как и другие ингибиторы АПФ, не только снижает АД, но и предупреждает прогрессирование поражения органов-мишеней, прежде всего – нефропатии, у пациентов с СД 1 и 2 типа. Ренопротективный эффект лизиноприла был выше, чем у блокаторов кальциевых каналов, диуретиков и бета-блокаторов, несмотря на аналогичный антигипертензивный эффект.

В многоцентровом исследовании EUCLID (Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria) [12] было изучено влияние лизиноприла на прогрессирование диабетической нефропатии и ретинопатии у больных с СД 1 типа без АГ. В исследование было включено 530 больных с СД, рандомизированных для лечения лизиноприлом или плацебо. В конце исследования уровень микроальбуминурии в группе лизиноприла был на 18,8 % ниже, чем в группе плацебо. Максимальный эффект зарегистрирован у больных, уже имевших нефропатию к началу исследования. Данные исследования EUCLID расширили область применения лизиноприла, распространив ее на пациентов с СД 1 типа с микроальбуминурией и нормальным АД [13].

В рекомендациях по применению лизиноприла предпочтительное время приема препарата четко не указано. Было проведено специальное исследование [14] с целью сравнения различных режимов назначения лизиноприла: однократно в дозе 20 мг в 8 ч. утра, в 4 ч. дня и в 10 ч. вечера. Контроль за динамикой АД осу-

ществлялся с помощью суточного мониторингирования. Степень снижения АД и продолжительность гипотензивного эффекта была одинаковой во всех трех группах, однако при назначении препарата в 10 ч. вечера в наибольшей степени предотвращался утренний подъем АД, как известно, связанный с максимальным риском сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, лизиноприл – один из эталонных ингибиторов АПФ. Доказана его высокая эффективность при ОИМ, сердечной недостаточности, а также при АГ и СД с поражением органов-мишеней. Это позволяет рекомендовать более широкое применение препарата.

Оригинальный препарат и дженерики

Следует подчеркнуть, что все крупные исследования, оценивающие влияние препаратов на прогноз жизни и заболевания, в огромном большинстве используют только оригинальные лекарственные препараты. Лизиноприл был создан и выпускался под названием Приливил® компанией MSD. Впоследствии лицензия на производство этого препарата была продана компании Zeneca, которая выпускала этот препарат под названием Зестрил® (именно под этим названием он использовался в исследованиях GISSI-3, ATLAS, ALLHAT).

На фармацевтическом рынке России лизиноприл широко представлен дженериками: более 15-ти препаратов зарегистрированы различными фармацевтическими компаниями, и этот список постоянно пополняется. Одним из дженериков лизиноприла является препарат Листрил®, представленный компанией Dr.Reddy's, Индия. Данный препарат прошел все необходимые этапы регистрации и около года назад был внесен в государственный реестр лекарственных средств. Требуемые для регистрации показатели фармакокинетики изучаемого препарата продемонстрировали полную фармакокинетическую эквивалентность Листрила® оригинальному препарату и всецело отвечают критериям, установленным и принятым FDA (Food and Drug Administration) в 1992 г. (табл. 1).

Таблица 1. Основные показатели фармакокинетики двух препаратов лизиноприла (n=24)

Показатель	Листрил	Зестрил
AUC (ч·нг/мл)	537,90±161	499,41±119,72
C _{max} (нг/мл)	31,432±8,64	31,458±6,53
T _{max} (ч)	5,25±0,85	6,63±1,01

Заключение

Ингибитор АПФ лизиноприл является хорошо изученным препаратом, который в ряде крупных контролируемых исследований доказал свою эффективность при хронической сердечной недостаточности, остром

инфаркте миокарда (начиная с первых суток) и перенесенном инфаркте миокарда, осложнившимся нарушением функции левого желудочка, а также при АГ. При назначении препарата рекомендуется придерживать-

ся режима дозирования и времени назначения, доказавших свою эффективность в вышеперечисленных исследованиях.

Литература

1. Second Joint Task Force of European and other Societies. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.
2. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2003; 24(17): 1601-19.
3. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289(19): 2560-72.
4. Furberg C.D., Herrington D.M., Psaty B.M. Are drugs within a class interchangeable? *Lancet* 1999;354:1202-4.
5. Furberg C.D., Pitt B. Are all angiotensin-converting enzyme inhibitors interchangeable? *J Am Coll Cardiol* 2001;37: 1456-60.
6. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet* 1994;343:1115-22.
7. Borghi C., Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 Working Party. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: Results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study. *Am Heart J* 2003;145:80-7.
8. Packer M., Poole-Wilson P.A., Armstrong P.W. et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100: 2312-8.
9. Simpson K., Jarvis B. Lisinopril. A review of its use in congestive heart failure. *Drugs* 2000;59:1149-67.
10. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. 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;288:2981-97.
11. Reisin E, Weir MR, Falkner B, et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group. *Hypertension*. 1997;30(1 Pt 1):140-5.
12. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet*. 1997;349:1787-92.
13. Reja A., Tesfaye S., Harris N.D. et al. Is ACE inhibition with lisinopril helpful in diabetic neuropathy? *Diabet Med* 1995;12:307-9.
14. Macchiarulo C., Pieri R., Mitolo D.C., Pirrelli A. Management of anti-hypertensive treatment with Lisinopril: a chronotherapeutic approach. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1999;3:269-75.