



Трисветова Е.Л.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Лизиноприл в лечении хронической сердечной недостаточности

Trisvetova E.L.

Belarusian State Medical University, Minsk

Lisinopril in the treatment of chronic heart failure

Резюме. Распространенность и высокий уровень смертности при хронической сердечной недостаточности обуславливают выбор препаратов класса ингибиторов АПФ с доказанным эффектом для лечения пациентов различных возрастных групп. Лизиноприл в виде монотерапии или в комбинации с гидрохлортиазидом является препаратом первой линии для лечения хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: лизиноприл, ингибиторы АПФ, хроническая сердечная недостаточность.

Summary. Prevalence and high death rate at chronic heart failure cause a choice of preparations of a class inhibitor ACF with the proved effect for treatment of patients of various age groups. Lisinopril in the form of monotherapy or a combination with hydrochlorthiazid is a preparation of the first line for treatment of chronic heart failure.

Keywords: Lisinopril, inhibitor ACF, chronic heart failure.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) относится к распространенным заболеваниям и ассоциируется с высоким уровнем смертности у населения всех стран мира. Хронической сердечной недостаточностью страдают около 23 млн людей во всем мире, что составляет от 0,4% до 2% взрослого населения [1]. Поскольку такое же количество населения имеет бессимптомную дисфункцию левого желудочка, общее количество пациентов с ХСН достигает 4%. По приблизительным оценкам АНА, в США ежегодно регистрируют 550 тыс. новых случаев ХСН [2]. Хроническая сердечная недостаточность чаще всего встречается у лиц пожилого возраста, и в возрасте старше 65 лет распространенность этого заболевания составляет 10 случаев на 1000 человек. D.M.Lloyd-Jones et al. (2002) по результатам Фремингемского исследования показали, что риск развития ХСН после 40 лет достигает 21% у мужчин и 20% у женщин. Риск развития ХСН коррелирует с уровнем АД и зависит от наличия перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), однако и в отсутствие ИМ риск развития ХСН в этой возрастной группе достигает 11% у

мужчин и 15% у женщин [3]. Согласно результатам Роттердамского исследования (G.S. Bleumink et al., 2004), риск ХСН у лиц старше 55 лет составляет 33% у мужчин и 28,5% у женщин.

Известно, что риск ХСН снижается при активном влиянии на факторы, вызывающие развитие заболевания. К наиболее существенным факторам риска ХСН относят артериальную гипертензию (АГ), перенесенный ИМ, сахарный диабет, врожденные и приобретенные пороки сердца, ожирение. По мнению исследователей Российской Федерации, существуют особенности распространенности основных этиологических факторов риска ХСН: АГ – 88%, ИБС – 59% случаев, сочетание АГ и ИБС – у половины пациентов с ХСН, хроническая обструктивная болезнь легких – 13% случаев, СД – 11,9%, перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения – 10,3% случаев [4].

По данным V.L. Roger et al. (2004), смертность от ХСН в течение 1 года достигает 21% у мужчин и 17% у женщин, таким образом, в течение года после диагностирования заболевания умирает каждый пятый больной ХСН. Известно также, что в течение 8 лет от ХСН умира-

ют 80% заболевших мужчин и 70% женщин (моложе 65 лет) [1]. Глобальное постарение населения, улучшение качества и продолжительности жизни при основных сердечно-сосудистых заболеваниях способствуют возрастанию распространенности ХСН.

Достижениями в лечении сердечно-сосудистых заболеваний ознаменовался конец 80-х годов прошлого века благодаря введению в клиническую практику класса ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Обоснование важной роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патогенезе основных сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, ИБС, ХСН) позволило планировать и выполнять исследования, тем самым сформировать доказательную базу по применению ингибиторов АПФ. Доказана клиническая эффективность ингибиторов АПФ у лиц с АГ и гипертрофией миокарда, систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка, гипертонической и диабетической нефропатией, атеросклерозом сонных артерий, сахарным диабетом и др. Результаты многоцентровых международных исследований показали преимуще-

тва различных представителей класса ингибиторов АПФ и целесообразность их применения в определенных клинических ситуациях [5].

Согласно современным представлениям, ингибиторы АПФ относятся к препаратам первой линии в лечении ХСН. Ингибиторы АПФ показаны всем больным с симптомами ХСН независимо от этиологии и стадии сердечной недостаточности. Имеются убедительные доказательства, что ингибиторы АПФ увеличивают выживаемость, улучшают клиническую симптоматику и повышают качество жизни пациентов с ХСН, замедляют прогрессирование сердечной недостаточности, начиная с функционального класса (ФК) I (по классификации NYHA), снижают необходимость в госпитализации по поводу декомпенсации ХСН (рисунок) [5, 6]. На основании доказательной медицины для длительной терапии больных с ХСН рекомендуют в первую очередь использовать каптоприл, эналаприл, лизиноприл, фозиноприл, периндоприл.

В метаанализе крупных многоцентровых исследований (SOLVD-treatment, V-HeFT-II, SOLVD-prevention, CONSENSUS-I), представленном R.Garg и S.Yusuf, показано, что применение ингибиторов АПФ в комплексном лечении снижает риск смерти больных ХСН на 12–39% (в среднем на 23 %), при этом на 31% снижается риск смерти собственно от сердечной недостаточности, и на 35% уменьшается риск прогрессирования декомпенсации [7, 8, 9].

Лизиноприл (Диротон, ОАО «Гедеон Рихтер») относится к наиболее известным и хорошо изученным ингибиторам АПФ, рекомендованным для лечения ХСН. Основной механизм действия препарата, как и других ингибиторов АПФ, основан на блокировании активного цинк-содержащего домена ангиотензин-превращающего фермента, что вызывает снижение синтеза ангиотензина II и снижение активности РААС в целом. Химический состав лизиноприла, содержащего карбоксильную группу, обуславливает более продолжительный эффект действия и лучшую переносимость по сравнению с представителями класса ингибиторов АПФ с сульфгидрильной группой. Ингибиторы АПФ подавляют также кининазу II и повышают уровни брадикинина, который стимулирует β_2 -рецепторы и вызывает высвобождение оксида азота и вазоактивных простагландинов (простациклина и простагландина E₂).

В отличие от большинства ингибиторов АПФ лизиноприл не является

пролекарством. Всасываясь в желудочно-кишечном тракте, он не подвергается дальнейшим метаболическим превращениям в печени и выводится в неизменном виде почками. Препарат обладает достаточной биодоступностью – до 60 %. Лизиноприл не липофилен и практически не связывается с белками плазмы, поэтому его фармакокинетика существенно не изменяется при гипопротеинемии и совместном назначении с лекарственными средствами, способными вытеснять другие препараты из связи с плазменными белками (амиодарон и др.). Его действие начинается через час после приема внутрь, максимальный эффект развивается через 4–6 часов, а продолжительность действия достигает 24 часов, что обеспечивает однократный прием в течение суток [10, 11].

Антигипертензивная эффективность лизиноприла доказана во многих клинических исследованиях (TROPHY, STOP-2, ALLHAT) [12, 13]. В рандомизированных многоцентровых клинических исследованиях ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival), APTH (Ambulatory Blood Pressure and Treatment of Hypertension), EUCLID (Eurodiab Controlled trial of Lisinopril in Insulin-dependent Diabetes), CALM (Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria Study) применение лизиноприла в дозе 10–40 мг и его положительное кардиопротективное, нефропротективное влияние показано

в различных возрастных группах пациентов с АГ [14, 15]. В других исследованиях продемонстрирована способность лизиноприла улучшать эндотелиальную функцию атеросклеротически измененных коронарных артерий при сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе ХСН [7].

Результаты эпидемиологических исследований АГ свидетельствуют о том, что гипертрофия левого желудочка является самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и сердечной недостаточности. При наличии гипертрофии левого желудочка у лиц с АГ частота развития ИМ повышается в 3 раза, внезапной смерти – в 3–5 раз, желудочковой аритмии и ХСН – в 5 раз по сравнению с лицами, имеющими повышенное АД без гипертрофии левого желудочка. Применение ингибиторов АПФ при АГ вызывает регресс гипертрофии миокарда левого желудочка и относится к мероприятиям, снижающим риск развития ХСН [16, 17].

В исследовании SAMPLE участвовали 206 пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка. Назначение лизиноприла (20 мг/сут) в сочетании с гидрохлортиазидом (12,5–25 мг/сут) способствовало нормализации АД и снижению индекса массы миокарда левого желудочка на 15,8%. Наряду с регрессом гипертрофии левого желудочка, лизиноприл вызывал обратное развитие мелконодулярного фибро-

Рисунок

Профиль действия ингибиторов АПФ при ХСН: уменьшение симптомов, ремоделирование миокарда, профилактика развития ХСН, улучшение прогноза и качества жизни



за миокарда, тем самым способствуя улучшению систолической и диастолической функции левого желудочка. Механизмы регрессии гипертрофии левого желудочка являются следствием не только снижения АД, но и уменьшения постнагрузки, специфического эффекта на ангиотензин II — изменения способности к стимуляции роста, подавления активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, уменьшения образования коллагена [18].

Согласно результатам рандомизированного многоцентрового открытого исследования GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico), у 18895 пациентов через 24 часа после развития острого ИМ со стабильной гемодинамикой назначение лизиноприла в дополнение к стандартной терапии тромболитическими средствами, аспирином, β -адреноблокаторами снижало общую смертность, сочетание общей смертности с тяжелой левожелудочковой недостаточностью и благоприятно влияло на ремоделирование левого желудочка. Исследование через шесть месяцев от начала лечения показало, что применение лизиноприла (5–10 мг/сут) приводило к снижению конечного диастолического объема левого желудочка, определяемого после 6 недель приема препарата и сохранявшегося весь период наблюдения. Данные, опубликованные в 2008 г. по результатам GISSI-3, свидетельствуют об уменьшении риска смерти в период госпитализации на 12% ($p=0,052$) и риска разрыва сердца на 39% ($p<0,05$) в случае продолжительного применения (в среднем 56 месяцев) лизиноприла, начатого во время острого ИМ. В целом применение ингибитора АПФ у этих пациентов в течение не менее 6 недель позволяет предотвратить 8 смертей на 1000 пациентов, а при продолжительности лечения не менее 5 лет — 10 смертей на 1000 пациентов [19].

Результаты GISSI-3 согласуются с данными крупных клинических исследований (ISIS-4, CCS-1, SMILE), в которых использовались другие представители класса ингибиторов АПФ. На основании метаанализа исследований с применением ингибиторов АПФ при остром ИМ в разработанных Европейским обществом кардиологов рекомендациях указывают на необходимость назначения ингибиторов АПФ перорально в первые 24–36 часов после развития острого ИМ у пациентов, не имеющих признаков артериальной гипотонии, с высоким сердечно-сосудистым риском. Начинать лечение

следует с низкой дозы препарата, увеличивая ее постепенно под контролем АД и функции почек [20].

У пациентов с ХСН лизиноприл, снижая ОПСС, уменьшает постнагрузку на сердце, способствует повышению ударного и минутного объема крови без увеличения частоты сердечных сокращений, повышает толерантность к физической нагрузке. Гемодинамические эффекты препарата вызывают снижение давления в малом круге кровообращения и в правом предсердии, уменьшая напряжение стенок желудочков и выраженность гипертрофии миокарда. Лизиноприл улучшает внутрисердечную гемодинамику, повышает уровень клубочковой фильтрации, в первую очередь у пациентов с АГ и снижением клиренса креатинина (<60 мл/мин) или скорости клубочковой фильтрации (<60 мл/мин/1,73 м²).

Многоцентровое рандомизированное исследование ATLAS проведено с целью определения оптимальных переносимых и эффективных доз лизиноприла у пациентов с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка. Сравнивали эффективность и переносимость длительной терапии низкими и высокими дозами лизиноприла у 3164 пациентов с ХСН ФК II–IV и фракцией выброса левого желудочка $<30\%$. До рандомизации все пациенты в течение 2–4 недель получали лизиноприл в дозе 12,5–15 мг/сут. После рандомизации для одной группы дозу лизиноприла постепенно увеличивали до 32,5–35 мг/сут, для другой — уменьшали до 2,5–5 мг/сут. Длительность наблюдения составила 39–56 месяцев. За время наблюдения в группе, получавшей высокие дозы лизиноприла, наблюдали более низкую смертность от всех причин (снижение на 8%; $p=0,126$) и смертность от сердечно-сосудистых причин (снижение на 10%; $p=0,068$). Общее число случаев смерти и госпитализации было достоверно меньше в группе леченных высокими дозами лизиноприла по сравнению с пациентами, получавшими низкие дозы препарата (снижение на 12%; $p=0,002$) [15].

Преимущество высоких доз лизиноприла в отношении предупреждения смерти отмечено у пациентов ХСН ФК II, в то время как при ФК IV эффективность высоких и низких доз лизиноприла была одинаковой. Наиболее значимое снижение смертности и заболеваемости пациентов с выраженной ХСН ассоциировалось с использованием высоких доз лизиноприла в сочетании с β -адреноблокатором и дигоксидом.

Высокие дозы лизиноприла более эффективно предупреждали смерть у лиц моложе 70 лет и мужчин, в то время как у лиц старше 70 лет и женщин эффективность высоких и низких доз лизиноприла была одинаковой. Число госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН уменьшилось при использовании высоких доз в среднем на 24% ($p=0,002$), а число госпитализаций в связи с ишемическими событиями — на 20% ($p=0,085$). При высоких дозах ингибитора АПФ достоверно увеличивался риск побочных реакций (гипотония, гиперкалиемия). Вместе с тем запланированного уровня доз лизиноприла достигли 90% участников исследования, среди которых были пациенты пожилого возраста, с сахарным диабетом, а также с исходным низким уровнем систолического АД (<120 мм рт.ст.), повышенным уровнем креатинина плазмы (>132 мкмоль/л). Исследователи отметили хорошую переносимость и безопасность высоких доз лизиноприла при постоянном мониторинговании возможных нежелательных реакций.

К одной из дополнительных задач исследования ATLAS отнесли анализ суточной вариабельности сердечного ритма и систолического АД, — снижение этих показателей имеет неблагоприятное прогностическое значение. Суточное мониторирование АД проводилось до включения пациентов в исследование и через 4 недели лечения низкими (5 мг/сут) и высокими (35 мг/сут) дозами лизиноприла. При анализе индекса суточной вариабельности систолического АД оказалось, что высокие дозы лизиноприла ассоциируются с большей вариабельностью систолического АД [21, 22].

Таким образом, ингибиторы АПФ применяют при любой этиологии и тяжести ХСН, поскольку установлено, что препараты этого класса эффективны от начальных проявлений сердечной недостаточности, включая бессимптомную дисфункцию левого желудочка, до поздних стадий декомпенсации.

Применение лизиноприла начинают с минимальных доз (2,5–5 мг/сут), один раз в каждые 2–3 дня увеличивают дозу до целевой (10 мг/сут) или максимальной переносимой. При исходном низком систолическом АД (100–85 мм рт.ст.) стартовую дозу лизиноприла уменьшают вдвое.

Назначение ингибитора АПФ сопровождают контролем клинического состояния пациента, регулярно измеряют АД.

Мониторят функцию почек: определяют уровень креатинина и сывороточный уровень калия. При снижении скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин дозу лизиноприла уменьшают вдвое, а при снижении <30 мл/мин – на 3/4. Учитывая 100% элиминацию лизиноприла почками, при значительном снижении скорости клубочковой фильтрации следует выбрать ингибитор АПФ с двумя путями выведения.

Гипотония часто развивается у пациентов с ХСН высокого ФК, при сочетанном применении с другими периферическими вазодилататорами (нитраты, блокаторы кальциевых каналов и т.д.), после обильного диуреза, при высокорениновой форме ХСН. Перед назначением лизиноприла целесообразно за 24 часа отменить диуретики и вазодилататоры, терапию ингибитором АПФ начинать вечером, поскольку возможно развитие гипотонии первой дозы. В случае плохой переносимости и трудности достижения целевой дозы ингибитора АПФ не следует отказываться от применения препарата в более низких дозах. Резкая отмена препарата возможна в случае развития угрожающих жизни осложнений (ангионевротический отек), в других ситуациях не следует допускать внезапного прекращения лечения для предупреждения декомпенсации ХСН.

Абсолютными противопоказаниями к назначению ингибиторов АПФ являются ангионевротический отек, имевший место при ранее проводимой терапии ингибиторами АПФ, беременность, лактация, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки, выраженная гипотония, тяжелый аортальный стеноз, выраженная гиперкалиемия (>5,5 ммоль/л) [15].

Согласно рекомендациям, при ХСН, начиная с ФК II (с застоем), ингибиторы АПФ применяют в сочетании с мочегонными, лечение часто начинают с тиазидных диуретиков. Комбинация ингибитора АПФ лизиноприла и тиазидного диуретика гипотиазида относится к рациональным благодаря влиянию препаратов на различные механизмы АГ, подавлению

активации контррегуляторных механизмов, развивающихся при назначении одного антигипертензивного препарата. Известно, что ингибиторы АПФ менее эффективны при низкорениновой форме АГ, усиление активности РААС под влиянием натрийуретического действия тиазидных диуретиков повышает активность ингибитора АПФ. Нарушения электролитного баланса крови: снижение концентрации калия, магния, мочевой кислоты, инсулинорезистентность при лечении тиазидными диуретиками нивелируются в случае комбинации с ингибитором АПФ, способным повышать концентрацию мочевой кислоты и калия в крови. Комбинированная терапия двумя антигипертензивными средствами позволяет уменьшать дозу компонентов комбинации и тем самым снижать риск развития нежелательных реакций [23].

К принципам рациональной терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями относится использование фиксированных комбинаций лекарственных средств. Фиксированная комбинация лизиноприла и гипотиазида 10/12,5 и 20/12,5 мг (Ко-Диротон, ОАО «Гедеон Рихтер») эффективно влияет на выживаемость пациентов на всех стадиях развития хронической сердечной недостаточности, независимо от возраста, пола и исходного поражения сердечно-сосудистой системы. Использование фиксированной комбинации лизиноприл и гипотиазид повышает приверженность к лечению пациентов, получающих большое количество препаратов, и рекомендуется для уменьшения риска развития ХСН, лечения бессимптомной и клинически манифестирующей ХСН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart. J.* – 2005. – Vol. 26 (22). – P. 2472.
2. Dickstein K., Cochen-Solal A., Filippatos G. et al. // *Eur. Heart. J.* 2008. – Vol. 29 (19). – P. 2388–2442.
3. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. Рекомендации ВНОК 2010. Сер-

- дечная недостаточность. – 2010. – Vol. 1 (57). – P. 69–160.
4. McMurray J.J., Pfeffer M.A. // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365. – P. 1877–1889.
 5. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, А.И. Вялова, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. Вып. V. – М.: ЭХО, 2004. – 944 с.
 6. Demers C., Mody A., Teo K.K. et al. // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2005. – Vol. 5(6). – P. 351–359.
 7. Заключение экспертов Европейского общества кардиологов по применению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при сердечно-сосудистых заболеваниях. Рабочая группа по ингибиторам АПФ Европейского общества кардиологов (Lopez-Sendon J. и др.) // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2005. – Vol. 1. – P. 49–69.
 8. The CONSENSUS Trial Study Group: Effects on enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 316. – P. 1429–1435.
 9. The SOLVD Investigations. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive cardiac failure // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 293–302.
 10. Джагани Н.А. // *Рус. мед. журн.* – 2005. – Vol. 27. – P. 1858–1863.
 11. Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. // *Атмосфера.* – 2007. – Vol. 2. – P. 2–5.
 12. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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. – Vol. 288. – P. 2981–2997.
 13. Reisin E. et al. // *Hypert.* – 1997. – Vol. 30. – P. 140–145.
 14. The EUCLID Study Group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349 (9068). – P. 1787–1792.
 15. Packer M., Poole-Wilson P., Armstrong P. et al. // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100 (23). – P. 2312–2318.
 16. Беленков Ю.Н. // Сердечная недостаточность. – 2004. – Vol. 1(5). – P. 4–7.
 17. Terpstra W.L., May J.F., Smit A.J. et al. // *J. Hypert.* – 2001. – P. 19.
 18. Pool J.L., Gennari J., Goldstein R. et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1987. – Vol. 9 (Suppl. 3). – S. 36–42.
 19. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction // *Lancet.* – 1994. – Vol. 343. – P. 1115–1122.
 20. Borghi C., Ambrosioni E. // *Am. Heart. J.* – 2003. – Vol. 145(1).
 21. Majumdar S.R., McAlister F.A., Cree M. et al. // *Clin. Ther.* – 2004. – Vol. 26(5). – P. 694–703.
 22. Mancia G., Grassi G. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 30(5). – P. 548–553.
 23. Leduc J.J., Madonna O., Gressin V. // *Therapie.* – 1994. – Vol. 49(1). – P. 17–22.