

# Применение лизиноприла при артериальной гипертонии

Л.О. Минушкина  
УНМЦ УДП РФ, Москва

Лизиноприл – один из наиболее известных и хорошо изученных ингибиторов АПФ, считающийся препаратом-прототипом. Как и у других препаратов данной группы, основной механизм действия основан на блокировании активного цинк-содержащего домена ангиотензин-превращающего фермента, что вызывает снижение синтеза ангиотензина II и снижение активности ренин-ангиотензиновой системы в целом. Этот эффект определяет основные показания к назначению иАПФ. Эти препараты применяются при тех состояниях, в патогенезе которых может играть роль активация РААС. Основными показаниями, таким образом, могут быть артериальная гипертония и сердечная недостаточность. Кроме того, ангиотензин-превращающий фермент участвует в инактивации брадикинина. Таким образом, другой стороной действия ингибиторов АПФ является накопление тканевого брадикинина. С этим связано развитие основных побочных эффектов терапии иАПФ – сухого кашля, ангионевротического отека.

В данном обзоре суммированы основные данные, касающиеся применения лизиноприла при артериальной гипертонии.

## Фармакокинетические свойства лизиноприла

В химической структуре лизиноприла присутствует карбоксильная группа, которая и связывает цинк-содержащий домен АПФ. В отличие от большинства иАПФ лизиноприл не является пролекарством. Всасываясь в ЖКТ, он не подвергается дальнейшим метаболическим превращениям и выводится в неизменном виде почками. Препарат обладает достаточно вариабельной биодоступностью – от 6 до 60 %. Лизиноприл не липофилен и практически не связывается с белками плазмы. Его действие начинается через час после приема внутрь, пик эффекта развивается через 4–6 часов, а продолжительность действия достигает 24 часов, что обеспечивает удобный режим назначения – однократно в сутки.

С помощью суточного мониторирования АД было проведено сравнение трех режимов назначения лизиноприла. Препарат назначался однократно в дозе 20 мг в сутки. При этом первая группа больных принимала препарат в 8 часов утра, вторая – в 4 часа дня и третья – в 10 часов вечера. Степень снижения АД и продолжительность гипотензивного эффекта была одинаковой во всех трех группах лечения. При назначении препарата в 10 часов вечера в наибольшей степени предотвращался утренний подъем АД, связанный с максимальным риском сердечно-сосудистых осложнений. Видимо, такой режим назначения препарата должен быть предпочтительным [1].

## Лизиноприл при лечении артериальной гипертонии

Для лечения артериальной гипертонии лизиноприл применяется давно, и в настоящее время накоплено множество данных, подтверждающих хорошую эффективность лизиноприла по сравнению с другими иАПФ и гипотензивными препаратами других групп.

Прямое сравнение эффективности двух иАПФ – эналаприла и лизиноприла – было проведено с использованием для контроля эффективности терапии мониторирования АД. В качестве целевого АД был принят уровень 140/90 мм рт. ст., и доза обоих препаратов титровалась до достижения этого уровня АД. При необходимости добавлялся гидрохлоротиазид. Оба препарата достоверно снижали артериальное давление, но эффект лизиноприла был более выраженным. Средние дозы препаратов в конце исследования были в одной группе 18 мг эналаприла и 8 мг гипотиазида, во второй группе – 17 мг лизиноприла и 6 мг диуретика. Оказалось, что при одинаковом режиме назначения (однократно в сутки) лизиноприл обладает большей продолжительностью действия. Переносимость препаратов не отличалась [2].

В другом исследовании при прямом сравнении эффективности эналаприла и лизиноприла у 367 больных с мягкой и умеренной артериальной гипертонией оказалось, что лизиноприл в дозе 10–40 мг в сутки более эффективен, чем эналаприл в дозе 5–20 мг в сутки [3].

Проводилось и прямое сравнение эффективности лизиноприла и квинаприла. В исследование было включено 50 больных с мягкой и умеренной артериальной гипертонией. Терапия иАПФ продолжалась два месяца. Контроль эффективности гипотензивной терапии проводился с помощью мониторирования АД. Оказалось, что лизиноприл лучше снижает как систолическое, так и диастолическое АД. Оба препарата не вызывали достоверных изменений липидного спектра крови и уровня гликемии [4].

В сравнительно небольшом исследовании (65 больных с ДАД 95–115 мм рт. ст.) сравнивалась эффективность и переносимость лизиноприла и β-блокатора небиволола. Лизиноприл назначался в дозе 20 мг один раз в сутки, небиволол – 5 мг один раз в сутки. Оба препарата вызывали достоверное снижение артериального давления и хорошо переносились больными [5].

Лизиноприл не уступает по эффективности и антагонистам кальция. В Датском кооперативном исследовании сравнивали эффективность и переносимость лизиноприла и фелодипина у больных с артериальной гипертонией 1 и 2 степени. Всего в исследование было включено 219 больных, которые рандомизировались для приема фелодипина в дозе 5–10 мг или лизиноприла в дозе 10–20 мг в сутки. В целом, лизиноприл в такой дозировке оказался более эффективен, чем фелодипин. В подгруппе пожилых больных оба препарата были одинаково эффективны. Лизиноприл несколько лучше переносился больными. Основными побочными эффектами были головокружение, слабость и сухой кашель. У фелодипина наиболее частыми побочными эффектами были периферические отеки [6].

Лизиноприл превзошел по эффективности нифедипин при лечении артериальной гипертонии 1 и 2 степени. В норвежском многоцентровом исследовании была изучена гипотензивная эффективность, переносимость и влияние этих двух препаратов на качество жизни у 828 больных с мягкой и умеренной артериальной гипертонией. Средняя доза лизиноприла в конце исследования

## Информация о препарате

**СИНОПРИЛ (Сотекс)**  
**Лизиноприл**  
**Таблетки 10 мг****ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Ингибитор АПФ пролонгированного действия. Снижение АД отмечается через один час после приема препарата, максимальный гипотензивный эффект наблюдается через 6 часов. Действие Синоприла продолжается в течение 24 часов.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью Синоприл, снижая ОПСС, уменьшает постнагрузку на сердце, увеличивает ударный и минутный объем сердца без увеличения ЧСС, повышает толерантность к физической нагрузке.

**РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ**

Препарат следует принимать 1 раз в сутки независимо от приема пищи. При лечении артериальной гипертензии начальная доза Синоприла составляет 10 мг в сутки. В дальнейшем режим

дозирования корректируют в процессе лечения в зависимости от клинической эффективности препарата. Средняя доза составляет 20–40 мг в сутки.

При лечении хронической сердечной недостаточности рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг в сутки. Средняя рекомендуемая доза при сердечной недостаточности составляет 5–20 мг в сутки.

**ПОКАЗАНИЯ**

Артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность.

**Разделы:** Побочное действие, Противопоказания, Беременность и лактация, Особые указания, Передозировка, Лекарственное взаимодействие – см. в инструкции по применению препарата.

составила 18,8, нифедипина – 37,4 мг в сутки. Лизиноприл был более эффективен в отношении снижения систолического и диастолического давления, лучше переносился больными, меньше была частота побочных эффектов. Оба препарата одинаково влияли на качество жизни больных [7].

У женщин с метаболическим синдромом проводилось сравнение эффективности лизиноприла и агониста имидазолиновых рецепторов рилменидина. Лизиноприл назначался в дозе 10 мг, рилменидин – в дозе 1 мг в сутки. При этом оба препарата одинаково снижали артериальное давление. При лечении обоими препаратами отмечалась тенденция к нормализации уровня липидов крови и снижению уровня глюкозы крови [8].

В исследовании TROPHY с использованием суточного мониторирования АД сравнивали гипотензивную эффективность лизиноприла и диуретика гипотиазида. В исследование были включены 124 больных с артериальной гипертензией и ожирением. Лизиноприл назначался в дозах 10–40 мг, гипотиазид – 12,5–50 мг в сутки. Продолжительность лечения составила 12 недель. Оба препарата достоверно снижали АД, степень снижения систолического АД была одинаковой, а диастолическое АД в большей степени снижалось в группе лизиноприла. У мужчин лизиноприл, как правило, был более эффективен, чем гипотиазид, у женщин препараты были одинаково эффективны. У больных негритянской расы более эффективным был диуретик, у белых – ингибитор АПФ. При разделении больных в группы по типу циркадного ритма АД оказалось, что нон-дипперы отвечают одинаково на терапию обоими препаратами, а у дипперов лизиноприл более эффективен [9].

В небольшом исследовании было проведено сравнение эффективности лизиноприла и блокатора рецепторов ангиотензина (БАР): 32 нелеченных ранее больных с артериальной гипертензией были рандомизированы для перекрестного лечения 80 мг телмисартана или 20 мг лизиноприла в сутки. Эффективность ингибитора АПФ и БАР оказалась одинаковой как по данным обычных офисных измерений АД, так и по данным суточного мониторирования АД [10].

В другом исследовании на 122 больных с артериальной гипертензией 1 степени была показана одинаковая гипотензивная эффективность лизиноприла, БАР лозартана и амлодипина. Как и ожидалось, амлодипин чаще других препаратов вызывал периферические отеки, а лизиноприл – сухой кашель [11].

У больных с тяжелой артериальной гипертензией было проведено сравнение эффективности фиксированных комбинаций кандесартана и ли-

зиноприла с гидрохлоротиазидом. В исследование включались больные, у которых уровень ДАД 95–115 мм рт. ст. сохранялся, несмотря на предшествующую гипотензивную терапию. Продолжительность лечения составила 26 недель. Комбинацию 8 мг кандесартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида в сутки получали 237 больных, 10 мг лизиноприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида – 116 больных. Оказалось, что обе комбинации обладают одинаковой эффективностью в отношении диастолического артериального давления. Как и ожидалось, при применении лизиноприла была выявлена несколько большая частота побочных эффектов (сухой кашель) [12].

Лизиноприл продемонстрировал сравнимую эффективность с блокатором рецепторов ангиотензина валсартаном. В крупное рандомизированное исследование PREVAIL (Ehe Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril study) было включено 1213 пациентов с артериальной гипертензией 1–3 степени (САД 160–220 мм рт. ст. и ДАД 95–110 мм рт. ст.). Больные рандомизировались для приема валсартана в дозе 160 мг или лизиноприла 20 мг в сутки. Через четыре недели при недостаточной эффективности к терапии добавлялся гипотиазид. Общая продолжительность лечения составила 16 недель. Полностью курс лечения закончили 1100 больных; 51 больной из группы валсартана и 62 больных из группы лизиноприла прекратили лечение из-за побочных эффектов терапии. Снижение артериального давления оказалось идентичным в обеих группах лечения – 31,2/15,9 мм рт. ст. и 31,4/15,9 мм рт. ст. соответственно. Как и ожидалось, в группе лизиноприла была выше частота такого побочного явления, как сухой кашель (7,2 % против 1,0 %) [13].

Лизиноприл является одним из препаратов, который может быть рекомендован для лечения гипертензии у детей и подростков. У детей от 6 до 16 лет лизиноприл, назначавшийся в дозах 0,07 мг/кг, хорошо переносился и при назначении один раз в сутки эффективно снижал артериальное давление [14].

**Влияние на состояние органов-мишеней**

Одним из важных требований, предъявляемых к современным гипотензивным препаратам, является их протективное действие в отношении поражения основных органов-мишеней при АГ. К органам-мишеням относятся прежде всего гипертрофия миокарда левого желудочка, нефропатия. Кроме того, важным является воздействие гипотензивной терапии на эластичность артерий, функцию эндотелия сосудов, которые непосред-



# Синоприл®

ЛИЗИНОПРИЛ

Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента



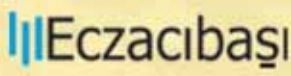
## Современный пролонгированный препарат для лечения:

- ♥ Артериальной гипертензии различного генеза
- ♥ Сердечной недостаточности
- ♥ Последствий инфаркта миокарда
- ♥ Диабетической нефропатии



**Синоприл®**  
Лизиноприл 10 мг  
20 таблеток  
Ингибитор Ангиотензин Превращающего Фермента (АПФ)  
Для орального применения  
Eczacıbaşı

**Синоприл – сердцу мил**

ственно связаны с активностью атеросклеротического поражения сосудов и риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Накоплено достаточно доказательств хорошей эффективности лизиноприла в отношении поражения органов-мишеней.

В сравнительно небольшом исследовании 40 больных с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка были рандомизированы для лечения комбинацией лизиноприла в дозе 20 мг с нифедипином SR 30 мг в сутки или лизиноприла в той же дозе с гипотиазидом 25 мг в сутки. Обе комбинации были одинаково эффективны в отношении снижения артериального давления. У пациентов, получавших комбинацию лизиноприла и нифедипина, отмечалась достоверно большая регрессия степени гипертрофии левого желудочка, чем у больных, получавших комбинацию с диуретиком [15].

В другом небольшом исследовании сравнили влияние терапии лизиноприлом и нифедипином замедленного высвобождения на гипертрофию левого желудочка и состояние сонных артерий у больных с АГ. Реакция артериального давления была одинаковой в обеих группах, а вот влияние на органы-мишени оказалось разным. Нифедипин в большей степени влиял на толщину интимы-медии (ТИМ) сонных артерий, а терапия лизиноприлом была более эффективной в отношении регрессии гипертрофии миокарда левого желудочка и профилактики развития нефропатии [16].

В исследовании SAMPLE (Study on Ambulatory Monitoring of blood Pressure and Lisinopril Evaluation) изучалось воздействие лизиноприла на параметры мониторингирования АД и гипертрофия миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией. Пациенты в течение года получали терапию лизиноприлом в дозе 20 мг в сутки, при необходимости – в комбинации с гипотиазидом в дозе 12,5 или 25 мг в сутки. Лизиноприл не только достоверно снижал артериальное давление как по данным офисного измерения, так и по данным суточного мониторингирования АД, но и вызывал обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка [17].

В исследовании ELVERA (Effects of amlodipine and lisinopril on Left Ventricular mass) изучалось влияние лизиноприла и амлодипина на массу миокарда и диастолическую функцию левого желудочка у пожилых больных с артериальной гипертензией, не получавших антигипертензивной терапии. В исследование были включены 166 больных с артериальной гипертензией (ДАД 95–115 мм рт. ст. и САД 160–220 мм рт. ст.) в возрасте от 60 до 75 лет: 81 больной получал амлодипин в дозе 2–10 мг в сутки, 85 больных получали лизиноприл в дозе 10–20 мг в сутки. Срок наблюдения составил два года. Оказалось, что оба препарата одинаково влияют на выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка – индекс массы миокарда уменьшился на 25,7 г/м<sup>2</sup> в группе амлодипина и на 27 г/м<sup>2</sup> в группе лизиноприла. Не было выявлено и различий по влиянию на диастолическую функцию левого желудочка [18]. Изучено было также и влияние этих двух препаратов на ТИМ сонных и бедренных артерий. Оба препарата вызывали достоверное уменьшение ТИМ сонных артерий, наиболее выраженное к концу первого года наблюдения. В конце второго года наблюдения отмечалось некоторое нарастание ТИМ, хотя уровень АД сохранялся на одном и том же уровне.

Достоверных различий влияния этих двух препаратов на ТИМ не выявлено [19].

В другом, схожем по дизайну исследовании, 69 больных гипертонией, ранее не получавших антигипертензивного лечения, получали амлодипин в дозе 5–10 мг или лизиноприл в дозе 5–20 мг в сутки. Терапия продолжалась в течение 12 месяцев. При этом реакция АД по данным обычного измерения и по данным мониторинга была одинаковой, не различалась масса миокарда левого желудочка. В обеих группах отмечалась одинаковая регрессия ТИМ сонных артерий, при этом просвет общих сонных артерий в конце лечения оказался значимо большим в группе лизиноприла, что, видимо, может быть связано со структурным изменением стенки сонных артерий при лечении ингибиторами АПФ [20].

У курильщиков лечение лизиноприлом в дозе 20 мг в сутки в течение 8 недель приводило к улучшению эндотелий-зависимой вазодилатации. Оценка сосудодвигательной функции эндотелия при этом проводилась при помощи инфузии ацетилхолина, эндотелий-независимая вазодилатация – инфузии нитроглицерина. Реакция сосудов на введение нитратов после лечения лизиноприлом не изменилась. Изменение сосудистой реактивности при этом, вероятно, связано не только с блокадой ренин-ангиотензиновой системы, но и накоплением брадикинина [21].

Влияние лизиноприла на состояние эндотелиальной регуляции тонуса сосудов было изучено у больных с дислипидемией. Лизиноприл назначался 20 больным в дозе 20 мг в сутки, группа сравнения получала плацебо. Продолжительность лечения составила 6 месяцев. Как и ожидалось, в группе лизиноприла достоверно снижалось АД. Вазодилатация в ответ на инфузию ацетилхолина и нитропрусида достоверно увеличилась в конце курса лечения ингибитором АПФ. В группе, получавшей плацебо, реактивность сосудов не изменилась [22].

Нефропатия – одно из поражений органов-мишеней, характерных для артериальной гипертонии. Разные классы гипотензивных препаратов по-разному влияют на прогрессирование нефропатии. В исследовании на 32 больных с артериальной гипертонией и гипертонической нефропатией было показано, что только терапия лизиноприлом улучшает функцию почек – снижает уровень экскреции альбуминов, уменьшает резистентность сосудов почек. Терапия нифедипином в сочетании с гипотиазидом, при сходном контроле артериального давления, не влияла на функцию почек у больных с гипертонической нефропатией [23].

### Сахарный диабет и диабетическая нефропатия

У больных с сахарным диабетом (СД) терапия иАПФ помогает не только замедлить прогрессирование поражения органов-мишеней и, прежде всего, нефропатии, но и способствует повышению чувствительности тканей к инсулину. Для лизиноприла получены доказательства эффективности у этой группы больных.

В многоцентровом исследовании EUCLID (Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria) было изучено влияние лизиноприла на прогрессирование диабетической нефропатии и ретинопатии у больных с сахарным диабетом 2 типа (СД2) без артериальной гипертонии. Всего в исследование включили 530 больных с СД, рандомизированных для лечения лизиноприлом или плацебо. Уровень диастолического АД при включении в исследова-

ние не должен был быть меньше 70 мм рт. ст. и больше 90 мм рт. ст., систолического АД – не выше 155 мм рт. ст. Терапия продолжалась в течение двух лет. В конце исследования оказалось, что уровень микроальбуминурии в группе лизиноприла на 18,8 % ниже, чем в группе плацебо. Максимальным эффектом был у больных, уже имевших нефропатию в начале исследования. Больные, получавшие лизиноприл, имели достоверно более низкий уровень гликозилированного гемоглобина (6,9 % по сравнению с 7,3 %). Прогрессирование ретинопатии отмечалось у 13,2 % больных в группе лизиноприла и у 24,3 % больных в группе плацебо [24].

У 21 больного с СД 1 типа и начальной стадией нефропатии (экскрецией альбуминов 20–70 мкг/мин) изучили влияние терапии лизиноприлом на уровень экскреции альбуминов и реакцию артериального давления при физической нагрузке. Терапию лизиноприлом в дозе 20 мг в сутки проводили в течение двух лет. Группа сравнения, сопоставимая по возрасту, тяжести диабета, уровню гликозилированного гемоглобина, получала плацебо. У больных, получавших лизиноприл, через два года и экскреция микроальбуминов, и реакция АД на физическую нагрузку уменьшились, в группе плацебо – выросла [25].

В рандомизированном перекрестном исследовании на 24 больных с АГ изучалось влияние лизиноприла и лозартана на чувствительность к инсулину. Лизиноприл назначался в дозе 20 мг, лозартан – 50 мг в сутки. Чувствительность к инсулину изучалась с помощью CLAMP-теста. Продолжительность терапии каждым из препаратов составила 6 недель. Оказалось, что только терапия лизиноприлом улучшала чувствительность к инсулину, хотя степень снижения АД при лечении обоими препаратами была одинаковой [26].

Показано, что терапия лизиноприлом может способствовать уменьшению отека соска зрительного нерва у больных с СД и артериальной гипертонией. Уменьшение толщины сетчатки было отмечено через два месяца терапии лизиноприлом в дозе 10 мг в сутки. Оценка эффективности проводилась путем измерения толщины сетчатки и флюоресцентной ангиографии сетчатки [27].

Сравнение эффективности лизиноприла и нифедипина ретард было проведено у больных с СД2, начальной стадией диабетической нефропатии и артериальной гипертонией (ДАД 90–100 мм рт. ст.). Нифедипин назначали в дозе 20–40 мг два раза в сутки, лизиноприл – в дозе 10–20 мг один раз в сутки. Всего было обследовано 239 мужчин и 96 женщин. Через 12 месяцев лечения в группе лизиноприла отмечалось более значимое снижение скорости экскреции микроальбуминов с мочой. Снижение АД было одинаковым в обеих группах лечения как по данным обычного измерения АД, так и по данным суточного мониторинга. Клиренс креатинина, гликемический контроль и уровень липидов крови достоверно не изменились в течение всего исследования. Число больных, выбывших из исследования из-за развития побочных эффектов, также не различалось между группами лечения. Таким образом, терапия ингибитором АПФ оказалась предпочтительной для лечения и профилактики диабетической нефропатии [28].

При сравнении эффективности лизиноприла и блокатора кальциевых каналов манидипина оказалось, что при сравнимом гипотензивном эффекте препараты по-разному влияют на функцию почек и гипертрофию миокарда левого желудочка. В исследование были включены 174 больных с артериальной гипертонией (ДАД 80–100 мм рт. ст.)



и СД2 и микроальбуминурией. Терапию начинали с 10 мг лизиноприла или 10 мг манидипина в сутки. Если через 8 недель сохранялось ДАД выше 80 мм рт. ст., дозу препаратов удваивали. Если еще через три месяца целевой уровень ДАД не был достигнут или у больных регистрировались побочные эффекты, терапию прекращали и пациентов исключали из анализа. Весь период наблюдения составлял 24 месяца. Полностью закончили наблюдение 99 больных. Оказалось, что оба препарата одинаково снижают САД и ДАД: манидипин – на 22,3/15,5 мм рт. ст. и лизиноприл – на 21,4/15,7 мм рт. ст. Лизиноприл вызывал более значительное снижение уровня микроальбуминурии – на 37,2 мг против 29,9 мг в сутки, и этот эффект при приеме лизиноприла наступал раньше (уже через три месяца лечения), чем при лечении манидипином. Более выраженная регрессия гипертрофии левого желудочка наблюдалась при лечении манидипином ( $-14,9 \text{ г/м}^2$  против  $-10,8 \text{ г/м}^2$  при лечении лизиноприлом) [29].

В проспективном исследовании изучалось влияние длительной (в течение 48 месяцев) терапии лизиноприлом и нисолдипином на состояние функции почек у больных с СД1. Проводился контроль АД с помощью суточного мониторинга, оценка степени микроальбуминурии и скорость клубочковой фильтрации. Лизиноприл назначался в дозе 10–20 мг, нисолдипин – 20–40 мг в сутки. Снижение артериального давления было одинаковым в обеих группах лечения, что подтверждалось данными суточного мониторинга. Снижение уровня клубочковой фильтрации также оказалось идентичным в обеих группах. При этом только лизиноприл вызывал снижение экскреции альбуминов с мочой. Терапия блокатором кальциевых каналов не влияла на степень микроальбуминурии [30].

Целью исследования CALM (The candesartan and lisinopril microalbuminuria study) было сравнить эффективность монотерапии кандесартаном, лизиноприлом и комбинированной терапии этими двумя препаратами у больных с артериальной гипертензией, микроальбуминурией и СД2. Пациенты получали лизиноприл в дозе 20 мг или кандесартан в дозе 16 мг в сутки в течение 12 недель. Затем еще в течение 12 недель продолжалась монотерапия или комбинированное лечение этими двумя препаратами. Основными параметрами, по которым оценивали эффективность терапии, были уровень артериального давления и уровень микроальбуминурии. Всего в исследование было включено 199 больных. Основными критериями включения больного в исследование было диастолическое АД 90–110 мм рт. ст. и отношение креатинин/альбумины 2,5–25 мг/моль после двух недель приема плацебо. Не включались в исследование пациенты со вторичными типами гипертонии, выраженным ожирением ( $\text{ИМТ} > 40 \text{ кг/м}^2$ ), почечной недостаточностью. Через 12 недель лечения оказалось, что снижение АД было одинаковым в группах больных, получавших монотерапию кандесартаном и лизиноприлом. В группе лизиноприла САД снизилось на 15,7 мм рт. ст., ДАД – на 9,7 мм рт. ст., отношение креатинин/альбумины уменьшилось на 46 %. В группе кандесартана снижение этих показателей составило соответственно 12,4 мм рт. ст., 9,5 мм рт. ст. и 30 %. При одинаковом снижении АД лизиноприл в большей степени снижал экскрецию альбуминов с мочой, хотя эта тенденция и была недостоверной ( $p = 0,058$ ). После первых 12 недель лечения треть больных продолжила монотерапию лизиноприлом, треть – монотерапию кандесартаном и треть получала комбинированную терапию

этими двумя препаратами. По влиянию на уровень АД комбинированная терапия оказалась более эффективной, чем монотерапия любым из препаратов. В группе комбинированной терапии регрессия микроальбуминурии также была наиболее значительной – на 50 %. При этом комбинированная терапия оказалась достоверно более эффективной по сравнению с кандесартаном ( $p = 0,04$ ). При сравнении с монотерапией лизиноприлом достоверных различий по влиянию на экскрецию микроальбуминов не было [31].

Сходное исследование было проведено с другим блокатором ангиотензиновых рецепторов – телмисартаном. Сравнивалась эффективность монотерапии 20 мг лизиноприла в сутки, 80 мг телмисартана в сутки и комбинации этих двух препаратов у больных с СД2, микроальбуминурией и артериальной гипертензией. Оба препарата значительно снижали систолическое и диастолическое АД, уменьшали уровень экскреции альбумина с мочой. Комбинированное лечение было более эффективным, чем монотерапия любым из препаратов [32].

Целью исследования CALM II (Long-Term Dual Blockade With Candesartan and Lisinopril in Hypertensive Patients With Diabetes) было сравнить влияние комбинированной терапии кандесартаном и лизиноприлом с монотерапией высокими дозами лизиноприла на уровень систолического АД у больных с АГ и СД. Дизайн исследования был двойной слепой с двумя группами активной терапии. Больные рандомизировались для приема лизиноприла в дозе 40 мг или комбинации лизиноприла 20 мг и кандесартана 16 мг в сутки. Срок наблюдения составил 12 месяцев. Эффективность терапии оценивалась по данным суточного мониторинга АД. В исследование были включены 75 больных с АГ и СД с систолическим АД 120–160 мм рт. ст. на фоне лечения лизиноприлом в дозе 20 мг по крайней мере в течение месяца. В целом, не было достоверных различий между комбинированной терапией и терапией лизиноприлом по влиянию на уровень АД. Комбинация лизиноприла и кандесартана достоверно лучше снижала АД в дневное время. АД в ночные часы и средние значения АД за сутки не различались [Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST et al. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: the CALM II study. *Diabetes Care*. 2005 Feb;28(2):273-7].

### Побочные эффекты

Самым частым побочным эффектом, возникающим при лечении лизиноприлом, является появление сухого кашля. Частота этого побочного эффекта, по разным данным, составляет от 4 до 18 %. При этом риск развития этого нежелательного явления зависит от длительности применения и АПФ [34]. В крупном постмаркетинговом исследовании на когорте из 10 289 больных было показано, что кроме сухого кашля наиболее частыми побочными эффектами были головокружение (2,3 %), головная боль (2,1 %), слабость (1,7 %), и тошнота (1,0 %) [35].

В крупном популяционном наблюдательном исследовании была проанализирована способность лизиноприла повышать уровень креатинина крови. Были проанализированы данные 18 977 больных, которым назначался лизиноприл на протяжении 6 месяцев. У 13 166 из них имелись данные об уровне креатинина до начала лечения и через 6 месяцев терапии. Значимым увеличением креатинина считалось возрастание от нормальных значений (менее 1,2 мг/дл) до 2,5 мг/дл и выше. Такое значимое нарастание уровня креатинина

было отмечено у 31 больного из обследованной группы. Ни у одного из этих больных при этом не наблюдалось терминальной стадии почечной недостаточности, хотя трое больных за период наблюдения умерли. Существенное нарастание уровня креатинина, как правило, было связано с тяжелым течением сердечной недостаточности, обезвоживанием или наличием конкурирующих заболеваний [36].

### Исследование ALLHAT: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial

Наиболее крупным исследованием, посвященным изучению эффективности лизиноприла у больных с АГ, было исследование ALLHAT, результаты которого подробно обсуждались ранее [37, 38].

Всего в исследовании ALLHAT 15 255 больных получали хлорталидон в дозе 12,5–25 мг, 9048 больных – амлодипин в дозе 2,5–10 мг и 9054 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 – 25–100 мг, резерпин – 0,05–0,2 мг однократно в сутки или клонидин – 0,1–0,3 два раза в день). При отсутствии эффекта на третьей ступени добавляли гидралазин – 25–100 мг два раза в день.

По способности предотвращать наступление так называемой первичной комбинированной конечной точки (инфарктов миокарда и смертей от сердечно-сосудистых причин) не было показано преимуществ ни одного из этих трех лекарственных препаратов. Анализ общей смертности также не выявил преимуществ какого-либо препарата. Лизиноприл несколько уступал хлорталидону по способности предотвращать инсульты, госпитализации по поводу стенокардии и ухудшения течения сердечной недостаточности. 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.). Особенно различия были велики у лиц негроидной расы, отличающихся низкой чувствительностью к ингибиторам АПФ. В целом, терапия лизиноприлом у больных белой расы в исследовании ALLHAT была более успешной. Так, лизиноприл значительно превосходил амлодипин в отношении профилактики декомпенсации сердечной недостаточности у белых, у больных негритянской расы эффективность лизиноприла и амлодипина существенно не отличалась.

К наиболее интересным результатам исследования можно отнести данные о снижении риска развития новых случаев сахарного диабета у больных, получавших лизиноприл, по сравнению с больными, получавшими хлорталидон [39]. Частота новых случаев СД, выявленных через два года лечения, была почти в два раза выше у больных, получавших хлорталидон, по сравнению с пациентами, получавшими лизиноприл. Та же тенденция сохранялась и через четыре года от начала лечения. У больных, принимавших лизиноприл, оказался ниже уровень глюкозы крови. Эти различия стали достоверными уже через два года исследования и оставались статистически значимыми до его окончания.

Подобные же результаты были выявлены и при применении блокаторов рецепторов ангиотензина. В группе валсартана в исследовании VALUE оказался меньше риск развития новых случаев СД, чем в группе амлодипина, и в группе лозартана в исследовании LIFE оказалось меньше новых случаев СД, чем в группе атенолола [40, 41]. Ана-

логичные результаты были получены для рамиприла по сравнению с плацебо в исследовании HOPE [42] и для каптоприла по сравнению с диуретиками и β-адреноблокаторами в исследовании CAPP [43]. Таким образом, подобный эффект иАПФ и БАР проявляется не только при сравнении с тиазидными диуретиками, известными своим влиянием на углеводный обмен, но и с препаратами других групп – антагонистами кальция, β-блокаторами. Чаще всего подобный эффект связывают с блокадой ренин-ангиотензиновой системы, однако механизм влияния иАПФ и БАР на профилактику развития инсулинорезистентности до конца не ясен.

В рамках исследования ALLHAT проводилось генетическое подисследование GenHAT, целью которого было определить, влияют ли генетические маркеры на эффективность гипотензивной терапии. Первые результаты исследования GenHAT уже опубликованы. Основным геном-кандидатом в отношении эффективности лизиноприла считался ген ангиотензин-превращающего фермента (ACE) и его полиморфный маркер типа I/D. Ранее было показано, что у носителей аллеля D выше уровень экспрессии гена ACE и выше активность ренин-ангиотензиновой системы. Считается, что носительство аллеля D предрасполагает к развитию сердечно-сосудистых осложнений. В исследовании GenHAT ассоциации этого аллеля с эффективностью терапии лизиноприлом выявлено не было [44].

### Другие показания к назначению лизиноприла

Помимо артериальной гипертензии показаниями к назначению лизиноприла могут быть перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) и сердечная недостаточность.

Исследование GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico) было посвящено изучению эффективности лизиноприла, нитратов и их комбинации у больных с острым инфарктом миокарда. Терапия в/в нитроглицерином или лизиноприлом начиналась не позднее 24 часов от момента появления симптомов ИМ. Доза лизиноприла составляла 5 мг в сутки. Оказалось, что только в группе больных, получавших лизиноприл, отмечалось достоверное снижение смертности и, кроме того, что в группе лизиноприла снижается риск развития тяжелой дисфункции левого желудочка, улучшается его ремоделирование [45].

Одним из исследований, в котором проводилось прямое сравнение двух ингибиторов АПФ при ИМ, было исследование SMILE-2 (Survival of Myocardial Infarction), в котором сравнивалась эффективность зофеноприла в дозе 30–60 мг и лизиноприла в дозе 5–10 мг в сутки. Оба препарата назначались больным, получившим тромболитическую терапию по поводу острого ИМ. Терапия ингибиторами АПФ начиналась не позднее 12 часов после завершения тромболизиса и продолжалась 42 дня. Всего в исследование было включено 1024 больных. Достоверных различий в риске сердечно-сосудистых осложнений в обеих группах лечения не было [46].

В исследовании ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival) проводилось сравнение эффективности высоких и низких доз лизиноприла в лечении сердечной недостаточности. Наибольшим было снижение риска новых госпитализаций из-за ухудшения течения сердечной недостаточности – на 24 % в группе больных, получавших высокие дозы препарата [47, 48]. Таким образом, лизиноприл – один из эталонных ингибиторов АПФ. Доказана его высокая эффектив-

ность у больных с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, поражением органов-мишеней. Это дает основания для более широкого применения препарата в лечении этих заболеваний.

#### Литература

1. Macchiarulo C, Pieri R, Mitolo DC, Pirrelli A. Management of antihypertensive treatment with Lisinopril: a chronotherapeutic approach. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 1999 Nov-Dec;3(6):269-75.
2. Diamant M, Vincent HH. Lisinopril versus enalapril: evaluation of trough:peak ratio by ambulatory blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens*. 1999 Jun;13(6):405-12.
3. Landmark K, Tellnes G, Fagerthun HE et al. Treatment of hypertension with the ACE inhibitor lisinopril. A multicenter study of patients with mild to moderate hypertension in general practice. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1991 Oct 30;111(26):3176-9.
4. 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. *Rev Esp Cardiol*. 1995 Nov;48(11):746-53.
5. Rosei EA, 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, multicenter, double-blind study. *Blood Press Suppl*. 2003 May;1:30-5.
6. Jensen HA. 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.
7. Os I, Bratland B, Dahllof B et al. Lisinopril or nifedipine in essential hypertension? A Norwegian multicenter study on efficacy, tolerability and quality of life in 828 patients. *J Hypertens*. 1992 Feb;10(2).
8. Anichkov DA, Shostak NA, Schastnaya OV. 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 Jan;21(1):113-9.
9. Weir MR, Reisin E, Falkner B. Nocturnal reduction of blood pressure and the antihypertensive response to a diuretic or angiotensin converting enzyme inhibitor in obese hypertensive patients. TROPHY Study Group. *Am J Hypertens*. 1998 Aug;11(8 Pt 1):914-20.
10. Stergiou GS, Efsthathiou SP, Roussias LG et al. Blood pressure- and pulse pressure-lowering effects, trough:peak ratio and smoothness index of telmisartan compared with lisinopril. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003 Oct;42(4):491-6.
11. Wu SC, Liu CP, Chiang HT et al. Prospective and randomized study of the antihypertensive effect and tolerability of three antihypertensive agents, losartan, amlodipine, and lisinopril, in hypertensive patients. *Heart Vessels*. 2004 Jan;19(1):13-8.
12. McInnes GT, O'Kane KP, Istad H. Comparison of the AT1-receptor blocker, candesartan cilexetil, and the ACE inhibitor, lisinopril, in fixed combination with low dose hydrochlorothiazide in hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2000 Apr;14(4):263-9.
13. Malacco E, Santonastaso M, Vari NA 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 Jun;26(6):855-65.
14. Soffer B, Zhang Z, Miller K et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of lisinopril for children with hypertension. *Am J Hypertens*. 2003 Oct;16(10):795-800.
15. Boydak B, Nalbantgil S, Yilmaz H et al. The effect of combination therapy on regression of left ventricular hypertrophy in cases with hypertension. *Saudi Med J*. 2004 Dec;25(12):1975-8.
16. Pontremoli R, Viazzi F, Ravera M et al. Long term effect of nifedipine GITS and lisinopril on subclinical organ damage in patients with essential hypertension. *J Nephrol*. 2001 Jan-Feb;14(1):19-26.
17. Mancía G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1997;95:1464-70.
18. Terpstra WF, May JF, Smit AJ 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;19:303-9.
19. Terpstra WF, May JF, Smit AJ et al. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial). *J Hypertens*. 2004 Jul;22(7):1309-16.
20. Stanton AV, Chapman JN, Mayet J et al. Effects of blood pressure lowering with amlodipine or lisinopril on vascular structure of the common carotid artery. *Clin Sci (Lond)*. 2001 Nov;101(5):455-64.
21. Butler R, Morris AD, Struthers AD. Lisinopril improves endothelial function in chronic cigarette smokers. *Clin Sci (Lond)*. 2001 Jul;101(1):53-8.
22. Lee AF, Dick JB, Bonnar CE et al. Lisinopril improves arterial function in hyperlipidaemia. *Clin Sci (Lond)*. 1999 May;96(5):441-8.
23. Leoncini G, Martinoli C, Viazzi F et al. Changes in renal resistive index and urinary albumin excretion in hypertensive patients under long-term treatment with lisinopril or nifedipine GITS. *Nephron*. 2002 Feb;90(2):169-73.
24. Sjolie AK, Chaturvedi N, Fuller J. Effect of lisinopril on progression of retinopathy and microalbuminuria in normotensive subjects with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ugeskr Laeger*. 1999 Feb 15;161(7):949-52.
25. Poulsen PL, Ebbelohj E, Mogensen CE. Lisinopril reduces albuminuria during exercise in low grade microalbuminuric type 1 diabetic patients: a double blind randomized study. *J Intern Med*. 2001 May;249(5):433-40.
26. Fogari R, Zoppi A, Corradi L. Comparative effects of lisinopril and losartan on insulin sensitivity in the treatment of non diabetic hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol*. 1998 Nov;46(5):467-71.
27. Funatsu H, Yamashita H, Shimizu E et al. Quantitative measurement of retinal thickness in patients with diabetic macular edema is useful for evaluation of therapeutic agents. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004 Dec;66(3):219-27.
28. Agardh CD, Garcia-Puig J, Charbonnel B et al. Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine. *J Hum Hypertens*. 1996 Mar;10(3):185-92.
29. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A et al. Effect of successful hypertension control by manidipine or lisinopril on albuminuria and left ventricular mass in diabetic hypertensive patients with microalbuminuria. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Jul 15.
30. Tarnow L, Rossing P, Jensen C et al. Long-term renoprotective effect of nisoldipine and lisinopril in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2000 Dec;23(12):1725-30.
31. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ*. 2000 Dec 9;321(7274):1440-4.
32. Sengul AM, Altuntas Y, Kurklu A et al. Beneficial effect of lisinopril plus telmisartan in patients with type 2 diabetes, microalbuminuria and hypertension. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006 Feb;71(2):210-219.
33. Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST et al. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: the CALM II study. *Diabetes Care*. 2005 Feb;28(2):273-7.
34. Visser LE, Vlug AE, van der Lei J et al. Cough due to ACE inhibitors: a case-control study using automated general practice data. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996;49(6):439-44.
35. Huckell VF, Belanger LG, Kazimirski M et al. Lisinopril in the treatment of hypertension: a Canadian postmarketing surveillance study. *Clin Ther*. 1993 Mar-Apr;15(2):407-22.
36. Thorp ML, Dittmer DG, Nash MK et al. A study of the prevalence of significant increases in serum creatinine following angiotensin-converting enzyme inhibitor administration. *J Hum Hypertens*. 2005 May;19(5):389-92.
37. 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;288:2981-2997.
38. Затеищиков Д.А. Сюрпризы исследования ALLHAT // Фарматека. 2003. № 3. С. 18-20.
39. Barzilay JI, Pressel S, Davis BR, et al, for the ALLHAT Collaborative Research Group. Risk and impact of incident glucose disorders in hypertensive older adults treated with an ACE inhibitor, a diuretic, or a calcium channel blocker: a report from the ALLHAT trial. *Am J Hypertens*. 2004;17(5, part 2 of 2):1A. Abstract OR-2.
40. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet*. 2004;363:2022-2031.
41. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. LIFE Study Group: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003.
42. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2001;342:145-153.
43. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet*. 1999;353:611-616.
44. Arnett DK, Davis BR, Ford CE, et al. Pharmacogenetic association of the angio-



- tensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism on blood pressure and cardiovascular risk in relation to antihypertensive treatment: the Genetics of Hypertension-Associated Treatment (GenHAT) study. *Circulation*. 2005 Jun 28;111(25):3374-83.
45. Latini R, Maggioni AP, Zuanetti G. Myocardial infarction: when and how should we initiate treatment with ACE inhibitors? GISSI-3 Investigators. *Cardiology*. 1996;87 Suppl 1:16-22.
46. Borghi C, Ambrosioni E. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocar-

- dial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study. *Am Heart J*. 2003 Jan;145(1):80-7.
47. Schwartz JS, Wang YR, Cleland JG et al. High- versus low-dose angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in the treatment of heart failure: an economic analysis of the Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS) trial. *Am J Manag Care*. 2003 Jun;9(6):417-24.
48. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong P et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure *Circulation* 1999;100:1-7.

## Дефицит оксида азота и поддержание сосудистого гомеостаза: роль моонитратов и проблемы цитопротекции

М.А. Гуревич<sup>1</sup>, Н.В. Стуров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра терапии ФУВ МОНИКИ, Москва

<sup>2</sup>Кафедра общей и клинической фармакологии РУДН, Москва

Вазорелаксирующее свойство эндотелиального оксида азота (NO) открыто в 1980 г., а в 1998 г. за проведенные исследования R. Furchgott, L. Ignarro и F. Murad были удостоены Нобелевской премии [1]. На сегодняшний день обстоятельно изучено воздействие этого соединения на эндотелий, гладкие миоциты сосудов, тромбоциты, лейкоциты и другие клетки на уровне многоступенчатого синтеза регуляторных субстанций, а также убедительно доказана роль в поддержании нормального функционирования сердечно-сосудистой системы и сосудистого гомеостаза в целом.

Роль оксида азота в поддержании сосудистого гомеостаза сводится к следующему [2]:

- к регуляции сосудистого тонуса;
- ингибированию адгезии, агрегации тромбоцитов и тромбообразования;
- регуляции пролиферации и апоптоза;
- регуляции оксидантных процессов;
- ингибированию лейкоцитарной адгезии.

Осложнениями, связанными с дефицитом этого соединения, являются [3-8]:

- острый инфаркт миокарда;
- нестабильная стенокардия;
- фибрилляция предсердий;
- атеротромбоз, тромбогенные заболевания сосудов;
- гемолитико-уремический синдром;
- тромботическая микроангиопатия;
- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;
- преэклампсия;

- тромбемболические цереброваскулярные заболевания в педиатрии.

Синтез оксида азота осуществляется при участии одноименной NO-синтазы, которая имеет три изоформы: нейрональную, индуцируемую и эндотелиальную. Фермент катализирует пятиступенчатое окисление L-аргинина до L-цитруллина и NO. В качестве кофакторов выступают НАДФН, тетрагидробиопротеин (BH4), флавинаденидинуклеотид и флавиномононуклеотид [9].

Активация индуцируемой NO-синтазы вызывает синтез высоких концентраций оксида азота, которые способны стимулировать Т-клеточное звено иммунитета и воздействовать цитотоксически, что отражает возможное участие оксида азота в подавлении некоторых этапов канцерогенеза [10, 11].

Нейрональная NO-синтаза участвует в регуляции роста и дифференцировки клеток центральной нервной системы и, предположительно, в их восстановлении после локальных ишемических повреждений головного мозга [12].

Эндотелиальной NO-синтазе отводится ведущая роль в обеспечении постоянного базисного уровня оксида азота, который ассоциируют с реализацией механизмов локальной эндотелиальной цитопротекции и поддержанием сосудистого гомеостаза. Снижение активности этой изоформы приводит к нарастанию эндогенной недостаточности оксида азота и является одним из ключевых звеньев патогенеза ишемической болезни сердца (ИБС) [9].

Эндотелиальная NO-синтаза образуется в эндотелиоцитах и тромбоцитах. Ее активность напрямую коррелирует с концентрацией внутриклеточного кальция [13]. Фермент может также стимулироваться при участии цАМФ-зависимой протеинкиназы А, а также сердечного шокового протеина-90. В активации всех изоформ фермента принимают участие некоторые цитокины [14-16].

NO присутствует в организме в трех переходящих друг в друга формах, находящихся в динамическом равновесии, таких как: нитрозоний (NO<sup>+</sup>), нитроксил-анион (NO<sup>-</sup>) и свободный радикал NO<sup>\*</sup>, которые оказывают воздействие на внутриклеточные мишени [17, 18]. Так, в качестве свободного радикала NO<sup>\*</sup> принимает участие в регуляции окислительно-восстановительного баланса клеток сосудов, выполняя функцию антиоксиданта [19, 20].

Эффект оксида азота на сосудистый тонус был впервые продемонстрирован более 20 лет назад [21] и с тех пор довольно хорошо изучен. Оксид азота, вырабатываемый эндотелием, обеспечивает расслабление гладких миоцитов и последующую вазодилатацию. Фармакологическое ингибирование данного процесса приводит к повышению тонуса сосудов, что убедительно демонстрирует роль недостатка этого соединения в генезе эссенциальной гипертензии и ИБС [22]. Оксид азота активирует цитоплазматическую гуанилатцик-