Подзолков В.И., Тарзиманова А.И.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва

ЛИЗИНОПРИЛ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лечение, лизиноприл.

Ссылка для цитирования: Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Лизиноприл в лечении больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2017;57(9):77–82.

РЕЗЮМЕ

Несмотря на широкий выбор антигипертензивных препаратов, лишь небольшое число пациентов с артериальной гипертензией (АГ) лечатся эффективно. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) рассматриваются как препараты первого выбора для стартовой терапии неосложненной АГ. Среди множества представителей класса ингибиторов АПФ особого внимания заслуживает лизиноприл, который является одним из наиболее известных и хорошо изученных препаратов этой группы с широким спектром действия и доказанными органопротективными свойствами.

Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I.

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

LIZINOPRIL IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

Keywords: arterial hypertension, treatment, lisinopril.

For citation: Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. Lisinopril in the Treatment of Arterial Hypertension. Kardiologia. 2017;57(9):77–82.

SUMMARY

Despite availability of a wide selection of antihypertensive drugs, only a small portion of patients with arterial hypertension are treated effectively. Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) are considered drugs of first choice for starting therapy of uncomplicated arterial hypertension. Among large number of representatives of this class lisinopril deserves special attention as one of best known and well-studied ACEIs. Wide spectrum of activity and proven organoprotective qualities of lisinopril allow to use it a variety of situations.

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и важнейшим фактором риска развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта. Рост смертности от ССЗ и невысокая продолжительность жизни в России определяют высокую социальную значимость проблемы лечения больных АГ для нашей страны [1].

Существует линейная зависимость между уровнем артериального давления (АД) и риском развития осложнений: чем выше АД, тем больше вероятность развития инфаркта миокарда, хронической сердечной и почечной недостаточности. Поэтому первостепенной задачей в лечении АГ является снижение АД до целевых уровней. Фрамингемское исследование показало, что снижение систолического АД на 12–13 мм рт. ст. приводит к достоверному уменьшению риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на 21–37% [2].

Несмотря на широкий выбор антигипертензивных препаратов, лишь небольшое число пациентов с АГ лечатся эффективно. Причинами низкой эффективности антигипертензивной терапии служат неправильный выбор тактики ведения больного и низкая привержен-

ность пациентов к лечению [3]. Наиболее сложно подобрать адекватную терапию больным с высоким риском развития ССО.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) рассматриваются как препараты первого выбора для стартовой терапии неосложненной АГ. Среди множества представителей класса ингибиторов АПФ особого внимания заслуживает лизиноприл (диротон, выпускаемый компанией «Гедеон Рихтер»). Лизиноприл – один из наиболее известных и хорошо изученных препаратов этой группы с широким спектром действия и доказанными органопротективными свойствами. В химической структуре лизиноприла содержится карбоксильная группа, которая и связывает цинксодержащий домен АПФ. Лизиноприл не является пролекарством, не метаболизируется в печени и выделяется в неизменном виде почками. Отличительная особенность лизиноприла – длительный период полувыведения, что позволяет хорошо контролировать уровень АД и предотвращать его утренние подъемы при однократном приеме. В то же время лизиноприл – единственный препарат в классе ингибиторов АПФ, который имеет линейную кривую доза – ответ, а его гипотензивный эффект прямо пропорционален

принятой дозе. Лизиноприл не липофилен и практически не связывается с белками плазмы. Его действие начинается через 1 ч после приема; пик эффекта развивается через 4–6 ч, а продолжительность действия достигает 24 ч [4].

Накоплено множество данных, подтверждающих высокую антигипертензивную эффективность лизиноприла. В исследованиях ALLHAT, PREVAIL, TROPHY и др. было доказано значительное превосходство лизиноприла в удержании целевых уровней АД при сравнении с другими антигипертензивными средствами [5–7].

В многоцентровом рандомизированном исследовании ALLHAT проводился сравнительный анализ влияния терапии препаратами различных классов (хлорталидон, амлодипин, лизиноприл, доксазозин) на частоту развития ССО у пациентов с АГ [5]. В исследование были включены более 33000 пациентов, период лечения в среднем составил около 5 лет. Анализ общей смертности не выявил преимуществ какого-либо препарата. По влиянию на прогноз ССЗ лизиноприл оказался сопоставимым с препаратами других групп. Однако лизиноприл значительно превосходил амлодипин в отношении профилактики декомпенсации сердечной недостаточности у европейцев, у больных негроидной расы эффективность лизиноприла и амлодипина существенно не отличалась [5]. К наиболее интересным результатам этого исследования можно отнести также данные о снижении риска развития новых случаев сахарного диабета (СД) у больных, получавших лизиноприл, по сравнению с больными, получавшими хлорталидон. Число новых случаев СД, выявленных через 2 года лечения, было почти в 2 раза больше у больных, получавших хлорталидон, по сравнению с пациентами, получавшими лизиноприл. Та же тенденция сохранялась и через 4 года от начала лечения [5].

Антигипертензивная эффективность лизиноприла оценивалась в рандомизированном клиническом исследовании PREVAIL [6]. В исследование были включены 1213 пациентов с АГ 1–3-й степени. Больные получали валсартан в дозе 160 мг/сут или лизиноприл 20 мг/сут. Через 4 нед при недостаточной эффективности к терапии добавлялся гидрохлортиазид. Снижение АД оказалось одинаковым в обеих группах больных, антигипертензивный эффект лизиноприла был сопоставим с эффективностью валсартана [6].

Лизиноприл можно считать препаратом выбора для лечения больных АГ с ожирением, так как это единственный гидрофильный ингибитор АПФ с продолжительностью действия 24–30 ч, не распределяющийся в жировой ткани. Представители всех современных классов антигипертензивных препаратов были созданы до того, как было установлено, что повышение АД тесно связано с наличием инсулинорезистентности и многообразными метаболическими нарушениями. По данным

исследования TOMHS, применение тиазидных диуретиков и старых генераций β -адреноблокаторов вызывало нарушения углеводного и липидного обмена [8]. В ряде случаев препараты могут не только негативно влиять на метаболизм углеводов, липидов и чувствительность к инсулину, но и вызывать новые случаи СД. Одним из основных требований, предъявляемых к антигипертензивным препаратам для лечения больных с метаболическим синдромом, является их метаболическая нейтральность. Ввиду важной роли метаболического синдрома в заболеваемости и смертности от ССЗ наличие антигипертензивных препаратов, способных улучшать инсулинорезистентность и дислипидемию, имеет высокую клиническую и прогностическую ценность.

В исследовании TROPHY изучалась эффективность монотерапии лизиноприлом и гидрохлортиазидом у больных АГ с ожирением II–III степени [7]. Целевых уровней диастолического АД удалось достичь у 60% пациентов при лечении лизиноприлом в дозе 10 мг и 43% больных, получавших гидрохлортиазид. Оба препарата не оказали существенного влияния на уровень инсулина и липидный состав крови, однако уровень глюкозы в крови через 12 нед лечения существенно различался: в группе лизиноприла средние значения показателя уменьшились на 0,21 ммоль/л, а в группе гидрохлортиазида наблюдалось увеличение уровня глюкозы в крови в среднем на 0,31 ммоль/л ($p < 0,001$) [7].

Лизиноприл – метаболически нейтральный препарат. В исследовании B. Falkner и соавт. показано, что применение лизиноприла не влияет на уровень инсулина у пациентов с ожирением (рис. 1) [9].

Концепция комплексной модификации риска у больных АГ подразумевает, помимо снижения АД, также воздействие на механизмы поражения органов-мишеней на различных этапах сердечно-сосудистого и ренального континуумов. Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) является независимым фактором риска развития ССЗ и смерти от них. ГЛЖ у больных АГ выявляется почти в 5 раз чаще, чем у лиц с нормальным уровнем АД. Появление ГЛЖ увеличивает риск развития коронарной недостаточности и желудочковых нарушений ритма в 2 раза, а риск возникновения ХСН – в 5 раз [2]. Доказано, что регресс ГЛЖ сопровождается улучшением систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), уменьшением фиброза миокарда и увеличением коронарного резерва.

Не вызывает сомнений, что активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играет важную роль в развитии ГЛЖ. Повышенные концентрации ангиотензина II не только увеличивают общее периферическое сопротивление сосудов, но также способствуют развитию фиброза, апоптоза кардиомиоцитов и ГЛЖ.

лизиноприл

ИНГИБИТОР АПФ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ¹

- ♥ Уменьшает выраженность гипертрофии миокарда¹
- ♥ Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда¹
- ♥ Замедляет прогрессирование дисфункции ЛЖ у перенесших инфаркт миокарда¹
- ♥ Способствует нормализации функции поврежденного гломерулярного эндотелия, уменьшает альбуминурию¹

Защищая настоящее, сохраняем будущее

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент;
ЛЖ – левый желудочек; ИМ – инфаркт миокарда
1. Инструкция по медицинскому применению
препарата Диротон®: РУ П N011426/01-141113

ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия)
Россия, Москва, 4-й Добрынинский пер., д.8
тел.: +7 (495) 987-1555, www.g-richter.ru

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Рис. 1. Динамика уровня инсулина в плазме крови при лечении лизиноприлом.

А — базальный уровень; Б — пиковый уровень во время теста на толерантность к глюкозе.

В связи с этим блокада РААС представляется крайне важной как у пациентов с развившейся ГЛЖ, так и у больных из группы риска.

Ингибиторы АПФ считаются лидерами по способности вызывать регресс ГЛЖ, поскольку активация тканевого звена РААС является центральным патогенетическим звеном в развитии ГЛЖ. В исследовании SAMPLE доказана способность лизиноприла уменьшать ГЛЖ у больных АГ. На фоне терапии лизиноприлом в дозе 20 мг/сут у больных АГ с ГЛЖ наблюдалось уменьшение индекса массы миокарда ЛЖ на 15,8% [10] (рис. 2).

В исследовании ELVERA изучалось влияние лизиноприла и амлодипина на массу миокарда и диастолическую функцию ЛЖ у пожилых больных с АГ [11]. Больные 1-й группы получали амлодипин в дозе 5–10 мг/сут, больные 2-й группы – лизиноприл в дозе 10–20 мг/сут. Индекс массы миокарда ЛЖ уменьшился на 25,7 г/м² в группе амлодипина и на 27 г/м² в группе лизиноприла [11]. Авторы сделали вывод, что лизиноприл дает высокий кардиопротективный эффект и достоверно уменьшает ГЛЖ.

АГ и СД служат основными причинами развития и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП), поэтому адекватный контроль АД замедляет ее развитие. Гиперактивация РААС приводит к поражению почечной ткани и способствует постепенному развитию гломерулосклероза, что существенно усугубляет течение АГ и ухудшает возможности контроля АД. Тесную взаимосвязь патологии почек с ССО доказывает то, что главной причиной смерти пациентов с нефрологическими проблемами являются не ХБП, а ССО. Поэтому раннее

и эффективное лечение АГ предупреждает формирование дисфункции почек, замедляет ее прогрессирование и даже способствует обратному развитию нефропатии.

Особое значение нефропротективный эффект гипотензивных препаратов имеет на ранних стадиях, при наличии микроальбуминурии или небольшого снижения скорости клубочковой фильтрации, когда можно приостановить и даже прекратить развитие прогрессирования нефропатии. Для этого необходимо добиваться жесткого контроля АД <140/90 мм рт. ст. и уменьшения протеинурии или микроальбуминурии до уровня, близкого к нормальному.

Ингибиторы АПФ являются основной группой нефропротективных средств. Результаты клинических исследований доказали, что применение лизиноприла больными СД 2-го типа улучшает азотвыделительную функцию почек, уменьшает экскрецию белка с мочой (рис. 3) и снижает смертность больных ХБП [12]. Кроме того, у больных АГ в сочетании с СД 2-го типа при приеме лизиноприла наблюдалось снижение уровня гликированного гемоглобина и липидов в крови.

В исследовании EUCLID доказана способность лизиноприла замедлять развитие и прогрессирование начальной стадии диабетической нефропатии у больных СД 1-го типа. При этом наибольшие нефропротективные свойства проявлялись именно на стадии микроальбуминурии. В исследовании EUCLID проанализировано влияние полиморфизма I/D гена, кодирующего АПФ, на течение диабетической нефропатии [13]. Максимальный темп увеличения отношения альбумина к креатинину в моче наблюдался у носителей II варианта гена АПФ, при этом назначение лизиноприла способствовало максимальному снижению мочевой экскреции альбумина.

За последние годы стратегия лечения АГ претерпела принципиальные изменения. Согласно результатам российского популяционного исследования ПРИМА, каждый пятый взрослый горожанин имеет высокий

Рис. 2. Уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка при лечении лизиноприлом.

Рис. 3. Влияние лизиноприла на показатели общей смертности и систолическую дисфункцию ЛЖ у больных с ОИМ.

ЛЖ – левый желудочек; ОИМ – острый инфаркт миокарда.

и очень высокий риск развития ССО. Наибольшее число лиц с высоким риском выявлено среди респондентов в старших возрастных группах: 17% в 50–59 лет и 43,1% в 60–69 лет, среди лиц в возрасте 30–49 лет высокий риск выявляется менее чем в 10% случаев [14]. Современные антигипертензивные препараты должны в первую очередь нивелировать риск развития ССО и смерти от них [15]. Ингибиторы АПФ являются препаратами выбора для лечения пациентов с высоким риском развития ССО.

Лизиноприл стал одним из первых ингибиторов АПФ, для которого была доказана способность улучшать прогноз жизни больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ). Результаты исследования GISSI-3 показали, что назначение лизиноприла с 1-х суток ОИМ достоверно снижает общую смертность больных [16]. Даже через 6 мес после ОИМ общая смертность в группе лизиноприла была значительно ниже, чем в контрольной группе и группе пациентов, получавших трансдермальный нитроглицерин. Прием лизиноприла в течение первых 6 нед после ОИМ способствовал существенному улучшению инотропной функции ЛЖ [16] (см. рис. 3).

Сведения об авторах:

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

Кафедра факультетской терапии № 2 лечебного факультета

Подзолков В. И. – д.м.н., проф., зав. кафедрой.

Тарзимова А. И. – к.м.н., доцент кафедры.

E-mail: tarzimanova@mail.ru

Information about the author:

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Chair of faculty therapy № 2 medical faculty

Tarsimanova A. I. – PhD.

E-mail: tarzimanova@mail.ru

В исследовании SMILE-2 проводилось прямое сравнение двух ингибиторов АПФ: зифеноприла и лизиноприла у больных с ОИМ, получавших тромболитическую терапию [17]. Лечение ингибиторами АПФ начиналось не позднее 12 ч после завершения тромболиза и продолжалось 42 дня. Достоверных различий по риску развития ССО у пациентов сравниваемых групп выявлено не было [17].

Способность лизиноприла улучшать прогноз жизни больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) была продемонстрирована в рандомизированном исследовании ATLAS. Целью исследования было сравнение эффективности и переносимости длительной терапии низкими (2,5–5 мг) и высокими (32,5–35 мг) дозами лизиноприла у 3164 больных с ХСН II–IV функционального класса и фракцией выброса ЛЖ менее 30%. У пациентов, получавших высокие дозы препарата, снижался риск смерти от ССО и от любой причины и уменьшалось число госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН [18]. Фармакоэкономический анализ показал, что, несмотря на то что применение высоких доз лизиноприла стоило дороже, в конечном счете терапия высокими дозами препарата позволила сэкономить средства, затраченные на лечение в целом. На 1000 больных, пролеченных в течение 3 лет, было предотвращено 37 смертей и 250 госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН.

Заключение

Таким образом, лизиноприл (диротон) – один из наиболее известных и хорошо изученных ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента как в мире, так и в России, обладающий высокой антигипертензивной эффективностью. Назначение лизиноприла пациентам с артериальной гипертензией позволяет не только эффективно контролировать артериальное давление, но и обеспечивает положительное кардио- и нефропротективное действие, снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от них.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shalnova S.A., Konradi A.O., Karpov Yu.A. et al. Cardiovascular mortality in 12 Russian Federation regions – participants of the “Cardiovascular Disease epidemiology in Russian Regions” study Russ. J Cardiol 2012;5(97):6–11. Russian (Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». Российский кардиологический журнал 2012;5(97):6–11).
2. Vasan R.S., Larson M.G., Leip E.P. et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. Lancet 2001;358:1682–1686.
3. ESH-ESC Guidelines Committee. 2013 ESH-ESC guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension 2013;31:1281–1357. doi: 10.1097/01
4. Semple P.F. et al. Onset of action of captopril, enalapril, enalaprilic acid and lisinopril in normal man. Cardiovasc Drugs Ther 1987;1:45–50.
5. Davis B.R., Culter J.A., Gordon D.J. Antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. Am J Hypertens 1996;9:342–60.
6. Malacco E., Santonastaso M., Vari N.A. et al. Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: the Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril (PREVAIL) study. Clin Ther 2004;26(6):855–865.
7. Reisin E. Lisinopril versus HCTZ in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in obese Patients with Hypertension (TROPHY) Study Group. Hypertens 1997;30:140–145.
8. Grimm R.H., Grandits G.A., Prineas R.J. et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women: treatment of mild hypertension study (TOMHS). Hypertension 1997;29:8–14.
9. Falkner B., Canessa M., Anzalone D. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril) on insulin sensitivity and sodium transport in mild hypertension. Am J Hypertens 1995;8(5 Pt.1):454–460.
10. Mancia G., Zanchetti A. et al. Study on monitoring of blood pressure and lisinopril evaluation. Circulation 1997;95(6):1464–1470.
11. Terpstra W.F., May J.F., Smit A.J. et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. J Hypertens 2001;19(2):303–309.
12. Mogensen C.E., 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;321:1440–1444.
13. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. Lancet 1997;349(9068):1787–1792.
14. Chazova I.E., Oshepkova E.V., Zhernakova Yu.V. et al. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Clinical guidelines. Cardiology Herald 2015;10(1):3–30. Russian (Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. и др. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиологический вестник 2015;10(1):3–30).
15. Podzolkov V.I. Arterial hypertension. M: Medical news Agency 2016, p.424. Russian (Подзолков В.И. Артериальная гипертензия М: Медицинское информационное агентство, 2016, 424 с.),
16. 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;343:1115–1122.
17. 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;145:80–87. DOI: 10.1067
18. 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;100:2312–2318.

Поступила 05.05.17 (Received 05.05.17)