

Лечение артериальной гипертензии: от клинических испытаний к врачебной практике

А.Н. БЕЛОВОЛ, член-корр. АМН Украины, д. мед. н., профессор; И.И. КНЯЗЬКОВА, к. мед. н.

/Харьковский национальный медицинский университет/

Резюме

Лікування артеріальної гіпертензії: від клінічних випробувань до лікарської практики

О.М. Біловол, І.І. Князькова

В огляді представлені результати клінічних досліджень з антигіпертензивної ефективності, органопро-тективних властивостей і впливу на ризик розвитку ускладнень лізиноприлу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Підкреслено, що антигіпертензивна ефективність лізиноприлу еквівалентна аналогічній дії інших інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) та інших класів гіпотензивних препаратів. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, що палять, разом з антигіпертензивною активністю лізиноприлу продемонстровано поліпшення ендотеліальної функції. Крім того, відмічено, що фармакокінетичні властивості ІАПФ лізиноприлу визначають широкі можливості його використання у хворих на артеріальну гіпертензію з різними ураженнями печінки. Лізиноприл має сприятливий профіль ефективності і безпеки, доведений у великих клінічних дослідженнях.

Ключові слова: лізиноприл, артеріальна гіпертензія, тютюнопаління, захворювання печінки

Summary

Treatment of Hypertension: from Clinical Tests to Medical Practice

A.N. Bilovol, I.I. Knyazkova

The article reviews clinical and safety aspects of lisinopril used for treatment of hypertension. There is also detailed data of lisinopril multicenter controlled clinical trials. Review provides clinical data of lisinopril effects on endothelial function in hypertensive smokers. In the patients with arterial hypertension with liver disorders lisinopril slowed progression of liver pathology and proved antihypertensive effects with a good profile of safety.

Key words: lisinopril, hypertension, hypertensive smokers, liver pathology

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) относятся к числу наиболее часто назначаемых гипотензивных препаратов. Наличие большого количества ИАПФ ставит перед клиницистами сложную задачу выбора конкретного препарата для конкретного больного. Обращает внимание, что доказательная база в отношении влияния того или иного ИАПФ на исход заболевания сильно различается для разных препаратов. К наиболее хорошо изученным ИАПФ относится лизиноприл.

Антигипертензивная эффективность лизиноприла изучена и подтверждена более чем в 50 различных клинических и много-центровых сравнительных исследованиях (ALLHAT, TROPHY, STOP-Hypertension 2, SAMPLE, CALM, APTN, EUCLID и др.), в которых участвовало более 30 000 пациентов с артериальной гипертензией (АГ). В ряде исследований показано, что антигипертензивная эффективность лизиноприла сопоставима с действием других ИАПФ. Так, М. Diamant и соавторы [1] в перекрестном исследовании, включавшем 34 пациента с АГ, провели прямое сравнение антигипертензивной эффективности эналаприла и лизиноприла с помощью амбулаторного суточного мониторирования артериального давления (СМАД). Установлено, что оба ИАПФ существенно снижали АД, но эффект лизиноприла был выше ($p < 0,009$). В двойном слепом многоцентровом исследовании E. Malacco и соавторов [14], включавшем 181 пациента пожилого возраста с АГ, проведено сравнение эффективности и безопасности зофе-

ноприла (30 мг или 60 мг однократно в день) и лизиноприла (10 мг или 20 мг один раз в день). Процент пациентов с целевыми уровнями диастолического АД – ДАД (< 90 мм рт. ст.) и количество ответивших на лечение респондентов (снижение ДАД ≥ 10 мм рт. ст.) существенно не отличались между двумя группами. Выявлена одинаковая гипотензивная активность лизиноприла в дозе 10 мг в сутки и зофеноприла в дозе 30 мг в сутки.

Установлено, что антигипертензивная эффективность лизиноприла сопоставима с препаратами других групп. Так, в исследовании TROPHY (Trial of Preventing Hypertension) проведено сравнение антигипертензивной эффективности монотерапии лизиноприлом и гидрохлортиазидом с применением СМАД у 124 пациентов с АГ и избыточной массой тела [3]. Лизиноприл назначали в дозе 10–40 мг в сутки, гидрохлортиазид – 12,5–50 мг в сутки. Продолжительность исследования составила 12 недель. Установлено, что терапия лизиноприлом позволила достичь снижения ДАД ниже 90 мм рт. ст. примерно у 60 % пациентов, в то время как в группе гидрохлортиазида – только у 43 %, при этом доза лизиноприла 10 мг была эффективна более чем у половины пациентов. При разделении больных на группы по типу циркадного ритма АД оказалось, что нон-дипперы (больные со степенью ночного снижения АД < 10 %) одинаково отвечают на терапию обоими препаратами, а у дипперов (больные со степенью ночного снижения АД 10–20 %) лизиноприл проявил более высокую эффективность [17].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании [5] изучена антигипертензивная эффективность, переносимость и влияние лизиноприла и нифедипина на качество жизни 828 пациентов с АГ I и II степени. Средняя доза лизиноприла в конце исследования составила 18,8 мг в сутки, нифедипина – 37,4 мг в сутки. Длительность исследования – 10 недель. Продемонстрировано, что лечение лизиноприлом ($n=412$) приводило к большему снижению систолического АД (САД) и ДАД, чем в группе нифедипина ($n=416$), с меньшим количеством побочных эффектов. Оба препарата одинаково влияли на качество жизни пациентов.

Лизиноприл не уступает по эффективности также блокаторам β -адренорецепторов. Так, в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании, включавшем 68 пациентов с АГ [6], установлено, что по степени гипотензивного эффекта лизиноприл в суточной дозе 20 мг не отличается от блокатора β -адренорецепторов небиволола в суточной дозе 5 мг.

В нескольких исследованиях сравнивалась эффективность лизиноприла и блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов. В рандомизированном открытом перекрестном исследовании [7] проведено сравнение гипотензивного эффекта 80 мг телмисартана с 20 мг лизиноприла у 32 ранее не лечившихся пациентов с АГ. По данным офисного измерения и СМАД не выявлено различий между обеими группами пациентов. Авторы заключили, что телмисартан столь же эффективен, как и лизиноприл, в снижении АД и пульсового давления. Оба препарата обеспечивают антигипертензивный эффект в течение 24-часового наблюдения. В проспективном рандомизированном исследовании [8], включавшем 121 пациента с АГ I и II степени, сравнение антигипертензивной активности лизиноприла с лозартаном и амлодипином показало эквивалентную эффективность указанных лекарственных средств. В двойном слепом рандомизированном исследовании у пациентов с АГ (ДАД 95–115 мм рт. ст.) комбинация 8 мг кандесартана и 12,5 мг гидрохлортиазида в сутки оказалась сопоставимой по эффективности с комбинацией 10 мг лизиноприла и 12,5 мг гидрохлортиазида [9].

В международном многоцентровом двойном слепом исследовании оценен общий профиль безопасности и антигипертензивной эффективности комбинированной терапии амлодипином и валсартаном в сравнении с комбинацией лизиноприла и гидрохлортиазида у пациентов с АГ II степени (ДАД ≥ 110 и < 120 мм рт. ст.). Пациенты (130 человек) были рандомизированы на прием 5–10 мг амлодипина + 160 мг валсартана или 10–20 мг лизиноприла + 12,5 мг гидрохлортиазида в течение 6 недель. Продемонстрировано, что обе комбинации равноценны по снижению АД и одинаково хорошо переносятся больными [10].

Влияние на состояние органов-мишеней

Требования к антигипертензивной терапии включают не только достижение целевого уровня АД, но и обеспечение протективного действия в отношении поражения основных органов-мишеней, прежде всего – развития гипертрофии миокарда левого желудочка и нефропатии. Важным также является влияние гипотензивной терапии на эластичность артерий и функцию эндотелия сосудов – факторов, непосредственно связанных с активностью атеросклеротического поражения и риском развития сердечно-сосудистых осложнений [5].

Лизиноприл предупреждает развитие гипертрофии миокарда левого желудочка и вызывает при длительном лечении уменьшение его массы. В исследовании SAMPLE (Study on Ambulatory Monitoring of blood Pressure and Lisinopril Evaluation) [12], включав-

шем 206 пациентов АГ с гипертрофией левого желудочка, рандомизированных на получение лизиноприла в дозе 20 мг в сутки, при необходимости – в комбинации с гидрохлортиазидом в дозе 12,5–25 мг в сутки в течение года. Установлено, что лизиноприл не только достоверно снижал АД (по данным офисного измерения и СМАД), но и вызывал обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка.

В двойном слепом рандомизированном исследовании ELVERA (Effects of amlodipine and lisinopril on Left Ventricular mass) [13] проведено сравнение влияния антагониста кальция амлодипина и ИАПФ лизиноприла на массу миокарда и диастолическую функцию левого желудочка у 166 пожилых лиц с АГ (ДАД 95–115 мм рт. ст. и/или САД 160–220 мм рт. ст.), рандомизированных на прием 5–10 мг амлодипина или 10–20 мг лизиноприла в течение 2 лет. В обеих группах наблюдалось эквивалентное снижение САД и ДАД. К окончанию исследования в группе амлодипина индекс массы миокарда левого желудочка уменьшился на 21,8 г/м [95 % доверительный интервал [ДИ] 18,3–25,3], а соотношение E/A увеличилось на 0,08 (95 % ДИ 0,05–0,11). При этом в группе лизиноприла наблюдалось снижение индекса массы миокарда левого желудочка на 22,4 г/м (95 % ДИ 19,0–25,8) и возрастание соотношения E/A на 0,07 (95 % ДИ 0,04–0,10). Таким образом, получены доказательства того, что длительная терапия амлодипином или лизиноприлом оказывала аналогичное влияние на массу миокарда левого желудочка и диастолическую функцию левого желудочка у лиц пожилого возраста с АГ.

Увеличение толщины комплекса интима–медиа общей сонной артерии является прогностическим маркером повышения риска развития инфаркта миокарда и инсульта. Имеются сообщения о том, что снижение АД ассоциируется с уменьшением толщины стенок. В двойном слепом исследовании 69 пациентов с АГ, ранее не получавших лечения, были рандомизированы на прием амлодипина (5–10 мг в сутки) или лизиноприла (5–20 мг ежедневно) в течение 1 года. Через 12 месяцев лечения отмечено сходное снижение АД и массы миокарда левого желудочка в обеих группах пациентов. Наряду со снижением АД наблюдался регресс структурных изменений сонных артерий, о чем свидетельствовало уменьшение толщины комплекса интима–медиа общей сонной артерии (на 0,048 мм в группе амлодипина и на 0,027 мм в группе лизиноприла; $p < 0,05$ между группами). При этом отмечено эквивалентное снижение площади интима–медиа в обеих группах пациентов, что свидетельствовало о положительном ремоделировании артерии [14].

Лечение курящих пациентов с артериальной гипертензией

Результаты анализа крупных международных исследований (HDFP, MRFIT, IPPPSH, MRC, Australian National BP Study) показали, что смертность среди курящих больных с АГ в два раза выше, чем у некурящих пациентов (HDFP) [15]. В исследовании Australian National BP Study [15] установлено, что в группе некурящих пациентов, принимавших плацебо, частота достижения конечных точек была ниже по сравнению с группой курильщиков, принимавших активную терапию.

По данным исследования Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) [16], в котором принимали участие 316 099 мужчин, доказано, что у курящих пациентов с повышенным уровнем холестерина коронарная смертность в 10 раз превышала аналогичный показатель в группе некурящих больных с низким уровнем холестерина. При ишемической болезни сердца у курящих пациентов приступы сте-

нокардии регистрируются в 3 раза чаще по сравнению с некурящими больными, а их продолжительность – в 12 раз больше [30].

Самая радикальная борьба с курением – это полный отказ от курения самого курильщика. К сожалению, на это способна максимум четверть пациентов. Определить с высокой степенью достоверности, кто из них может бросить курить, позволяет один простой вопрос, получивший известность как тест Фагерстрема: «Когда вы закуриваете первую сигарету после пробуждения?». Если ответом будет промежуток времени до 1 часа, вероятность отказа от курения для этого человека минимальна, а 25 % готовых бросить курить – это люди, которые закуривают первую сигарету позже, чем через час после пробуждения. Стратегия помощи этим 25 % заключается в назначении никотинзаместительной терапии, однако следует признать, что она малоэффективна. Лишь 9 % пациентов к 12-му месяцу лечения не возвращаются снова к этой привычке. Это даже меньше, чем эффект плацебо, и скорее обусловлено сильной волей и мотивацией, чем медикаментами [31].

По результатам исследования с применением СМАД у больных АГ обнаружено, что у курящих пациентов уровни систолического и диастолического АД достоверно выше, чем у некурящих больных. Авторы заключили, что данные результаты могут свидетельствовать о недолеченности курящих больных с АГ [18].

Анализ крупномасштабных исследований свидетельствует о снижении антигипертензивной эффективности терапии у курящих пациентов с АГ. Продемонстрировано, что курение оказывает существенное модифицирующее влияние на органопротективные эффекты антигипертензивных препаратов. Так, применение блокаторов β -адренорецепторов позволило уменьшить число коронарных эпизодов у некурящих гипертоников, в то время как у курящих такой эффект отсутствовал [25].

В двух крупных плацебо-контролируемых исследованиях (Medical Research Council (MRC), 1985, 1992) у пациентов с АГ были проанализированы органопротективные эффекты диуретиков (бенд-рофлюметиазида и гидрохлортиазида/амилорида) и блокаторов β -адренорецепторов (пропранолола и атенолола) в сравнении с плацебо, отдельно для курильщиков и некурящих. В исследовании Medical Research Council (MRC, 1985) [19] у курящих пациентов риск инсульта снижался при лечении диуретиками и практически не изменялся на фоне приема блокаторов β -адренорецепторов, причем ни у мужчин, ни у женщин. В то же время, ни диуретик, ни блокатор β -адренорецепторов не предотвращали риск коронарных осложнений у курящих больных с АГ. В отличие от группы курильщиков, у некурящих пациентов с АГ диуретики и блокаторы β -адренорецепторов эффективно предотвращали развитие мозговых и коронарных осложнений, причем церебропротективное действие было более выражено у диуретиков, а кардиопротективное – у блокаторов β -адренорецепторов [20].

В исследовании Medical Research Council (MRC, 1992) [15] у курильщиков риск инсульта не снижался ни при лечении диуретиками, ни при лечении блокаторами β -адренорецепторов (частота инсульта 13,5 и 13,5 на 1000 человек в год соответственно против 10,9 – у получавших плацебо). Частота коронарных осложнений у курящих больных с АГ снижалась на фоне лечения диуретиками, но увеличивалась при лечении блокаторами β -адренорецепторов (10,1 и 21,9 на 1000 человек в год соответственно против 17,4 – у получавших плацебо).

Итак, очевидно, что курение в значительной мере ослабляет церебро- и кардиопротективные эффекты широко используемых классов антигипертензивных препаратов, в частности, тиазидных диуретиков и блокаторов β -адренорецепторов.

Среди причин, снижающих эффективность сердечно-сосудистых препаратов у курящих пациентов с АГ, важнейшую роль играет развитие эндотелиальной дисфункции. Как известно, курение является мощным фактором ее развития [21]. Кроме того, дисфункция эндотелия, в основе которой лежит дефицит продукции оксида азота, является причиной как вазоспазма, так и запуска процессов атерогенеза и атеротромбоза [22]. В связи с этим дисфункция эндотелия приводит к выраженному периферическому вазоспазму, что, в свою очередь, снижает кровоток на уровне микроциркуляции с последующей ишемией органов и тканей, что является универсальным механизмом, поддерживающим высокое АД.

Установлено, что сигаретный дым оказывает непосредственное токсическое воздействие на эндотелий сосудов [23], а наличие эндотелиальной дисфункции у активных курильщиков сигарет [24], пассивных курильщиков [25] и молодых курильщиков [26] является хорошо известным фактом. Одним из важных механизмов, вызывающих развитие эндотелиальной дисфункции, является увеличение образования вследствие курения свободных радикалов, таких как супероксид анион, которые инактивируют оксид азота (NO) [27]. Курение сигарет увеличивает образование ангиотензина II [28], который способствует образованию супероксид анионов [29], что потенциально ведет к уменьшению биодоступности NO. Таким образом, курение может вызывать образование супероксид анионов прямым способом и путем увеличения превращения ангиотензина I в ангиотензин II, что делает ингибирование АПФ особенно многообещающим в качестве средства коррекции эндотелиальной дисфункции у курильщиков.

Кроме того, во время курения происходит выброс катехоламинов, главным образом – из надпочечников. Катехоламины стимулируют α_1 - и α_2 -адренорецепторы артерий и артериол, причем не только системных, но также мозговых, коронарных и почечных. Вазоконстрикция, вызванная катехоламинами, может играть важную роль в патогенезе инсульта и инфаркта миокарда у курильщиков [30]. У курильщиков эта вазоконстрикция особенно опасна, поскольку возникает на фоне нарушенной в результате длительного курения сосудорасширяющей функции эндотелия. Также высвобождаемые во время курения катехоламины способствуют тромбообразованию, вызывая агрегацию тромбоцитов, которая опосредуется α_2 -адренорецепторами.

Можно предположить, что антигипертензивные препараты, обладающие симпатолитическим эффектом и корригирующие дисфункцию эндотелия, должны иметь преимущество у курящих пациентов с АГ. К таким классам препаратов, прежде всего, относятся ИАПФ. Во многих исследованиях была показана эффективность ИАПФ в плане улучшения эндотелиальной дисфункции [31, 32]. Так, в исследовании TREND отмечено, что в группе пациентов, принимавших ИАПФ, наблюдалось улучшение эндотелиальной функции у курильщиков в большей степени, чем у некурящих [31].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 40 пациентов с АГ и дислипидемией, но без других факторов риска, были рандомизированы на прием лизиноприла (20 мг в день) или плацебо в течение 6 месяцев [33]. Оценку эндотелиальной функции проводили с помощью интраартериального введения ацетилхолина в сосуды предплечья, позволяющего объективно оценить состояние эндотелия. Терапия лизиноприлом приводила к достоверному увеличению кровотока предплечья в ответ на интраартериальное введение ацетилхолина, что свидетельствует об улучшении эндотелиальной функции.

Работа R. Butfler и соавторов [34] основана на предположении о сходстве изменений эндотелия у пациентов с сахарным диабетом

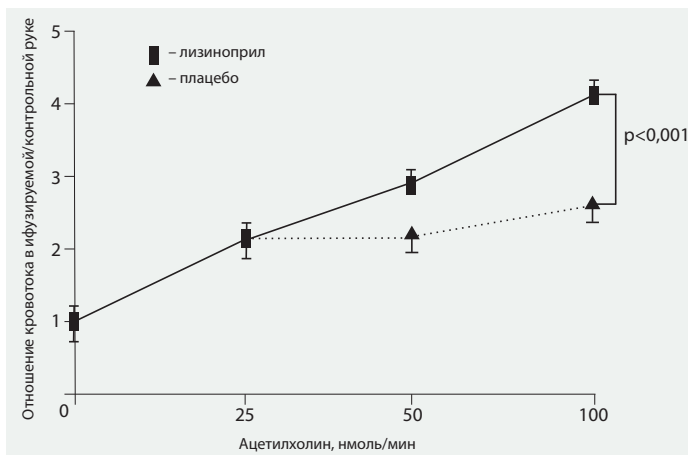


Рис. 1. Влияние лизиноприла на эндотелийзависимый сосудистый ответ на ацетилхолин (R. Butler и соавт. [34])

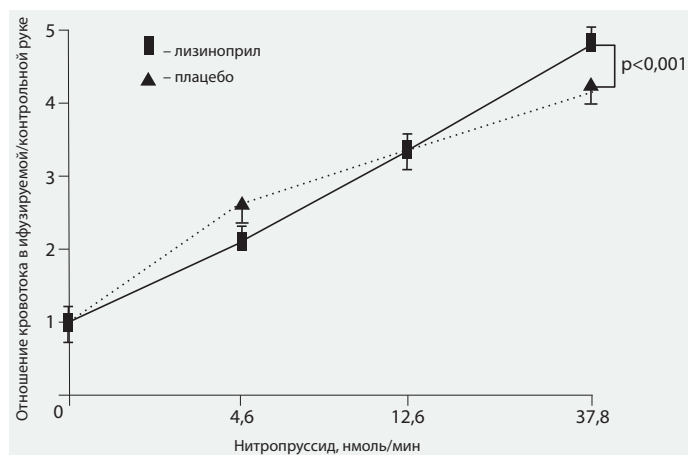


Рис. 2. Влияние лизиноприла на эндотелийнезависимый сосудистый ответ на нітропруссид (R. Butler и соавт. [34])

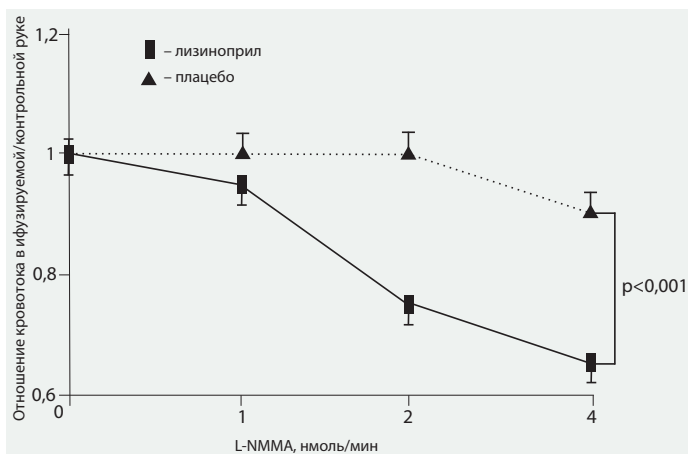


Рис. 3. Влияние лизиноприла на эндотелийзависимый сосудистый ответ на L-NMMA (монометил-L-аргинин), R. Butler и соавт. [34]

включено 23 курящих пациента с АГ (средний возраст – 38 ± 12 лет, стаж курения – 21 год, среднее число выкуриваемых сигарет – 19 в день), не имевших других факторов риска, которым в течение 8 недель попеременно назначали 20 мг лизиноприла и плацебо. Эндотелиальную функцию определяли по изменению объемного кровотока через предплечье. При лечении лизиноприлом наблюдалось достоверное увеличение кровотока предплечья (в ответ на интраартериальное введение ацетилхолина) на 20 % (отношение кровотока в инфузируемой руке в сравнении с контрольной при лечении лизиноприлом составило $3,12 \pm 0,37$, при использовании плацебо – $2,58 \pm 0,25$; $p=0,02$, 95 % ДИ $0,09-1,06$) (рис. 1).

При измерении реакций сосудистого тонуса проводили контрольные пробы с эндотелийнезависимым вазодилататором нітропруссидом натрия, который является аналогом фактора релаксации эндотелия. Действуя непосредственно на гладкие мышцы сосудов, данный препарат вызывает расширение артерий. Изменений сосудистого ответа на введение нітропруссиду натрия при лечении лизиноприлом и плацебо не отмечено (отношение кровотока в инфузируемой руке в сравнении с контрольной при лечении лизиноприлом составило $3,97 \pm 0,40$, плацебо – $3,92 \pm 0,39$, $p=0,84$; 95 % ДИ от $-0,50$ до $0,61$) (рис. 2).

Вазоконстрикторный ответ на введение L-NMMA также значительно улучшался (лизиноприл $0,77 \pm 0,06$; плацебо $0,95 \pm 0,05$, $p < 0,001$; 95 % ДИ от $-0,09$ до $-0,27$) (рис. 3) [34]. Полученные результаты подтверждают, что лизиноприл улучшает эндотелиальную функцию у курящих. Предполагается, что механизм этого благоприятного эффекта лизиноприла может быть связан с уменьшением ангиотензин II-индуцированного образования супероксид радикалов, которые обычно инактивируют оксид азота, а также с увеличением брадикинин-опосредованной секреции оксида азота.

В рандомизированном исследовании Д.В. Небиеридзе и соавторов [30] 30 курящих мужчин в возрасте 35–64 лет с эссенциальной АГ I и II степени с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний в течение 12 недель попеременно получали комбинацию 20 мг лизиноприла с 12,5 мг гидрохлортиазида и комбинацию 50 мг атенолола с 12,5 мг гидрохлортиазида. Следует отметить, что данные дозы оказывали эквивалентное действие на снижение АД у некурящих пациентов. Комбинация лизиноприла и гидрохлортиазида обеспечивала более выраженное снижение АД у курящих, чем комбинация атенолола и гидрохлортиазида, соответственно САД – на 16,6 мм рт. ст. и 11,9 мм рт. ст. ($p < 0,005$), ДАД – на 10,3 мм рт. ст. и 6,6 мм рт. ст. ($p < 0,005$). Эти различия сопровождалось различным влиянием двух стратегий лечения на эндотелиальную функцию, которую оценивали манжеточной пробой эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии с помощью ультразвука высокого разрешения [26]. Комбинированная терапия лизиноприлом и гидрохлортиазидом привела к выраженному улучшению эндотелиальной функции – отмечено достоверное увеличение эндотелийзависимой вазодилатации: $7,9 \pm 3,0$ % до лечения и $15,5 \pm 2,2$ % после лечения ($p < 0,05$). На фоне лечения комбинацией атенолола и гидрохлортиазида изменение эндотелийзависимой вазодилатации было статистически незначимо – $8,2 \pm 3,4$ % и $9,6 \pm 3,6$ % ($p > 0,05$).

Таким образом, прекращение курения рекомендовано всем пациентам с АГ. Предполагается, что некоторые классы антигипертензивных препаратов, прежде всего – ИАПФ, более эффективны, чем другие классы, у курящих пациентов, поскольку за счет улучшения эндотелиальной функции способны предотвратить (или ослабить) вазоконстрикторную реакцию, возникающую во время курения.

2-го типа и у курящих пациентов. Авторы предположили, что ИАПФ, возможно, будут так же эффективны у длительно курящих и не имеющих АГ, как и у больных с сахарным диабетом. В исследование

Лечение артериальной гипертензии с сопутствующей патологией печени

В клинической практике врачу часто приходится сталкиваться с сочетанием у больного АГ и патологии печени. При заболевании печени изменение ее цитоархитектоники является результатом воспаления и фиброза. Эти изменения приводят к капилляризации синусоидов гепатоцитов, повышенному формированию экстрацеллюлярного матрикса и повышенной резистентности гепатоцитов. Последнее затрудняет печеночный кровоток и приводит к портальной гипертензии [41]. Расширение воротной вены вследствие повышенной резистентности гепатоцитов и оксидативный стресс приводят к высвобождению вазодилаторов, таких как оксид азота, которые запускают множество компенсаторных механизмов, имеющих значение для восстановления функционального объема крови. Триггером является задержка в организме натрия и воды, а также стимуляция симпатической нервной системы [35]. Это ведет к появлению асцита, отеков, гепаторенального синдрома и гипердинамическому кровообращению, что типично для пациентов с выраженными заболеваниями печени. Ренин-ангиотензиновая система непосредственно вовлечена в этот процесс. Следовательно, изменяя активность ренин-ангиотензиновой системы посредством ингибирования образования ангиотензина II (ИАПФ) или связывания его с рецептором (блокаторы АГ₁-ангиотензиновых рецепторов) можно добиться положительного терапевтического эффекта [36]. При этом следует соблюдать равновесие между возможным благоприятным действием и потенциальными побочными эффектами такой терапии, так как активируются компенсаторные механизмы ренин-ангиотензиновой системы, необходимые для поддержания адекватной циркуляции.

При нарушениях функции печени активация пролекарства может быть в значительной степени замедлена [37]. Кроме того, взаимодействие лекарственных средств на уровне печеночного метаболизма может быть связано с изменением не только активности ферментов печени, но и печеночного кровотока, что, в конечном счете, может привести к гибели гепатоцитов [38]. Поэтому при выборе антигипертензивного препарата у пациентов с АГ и патологией печени следует отдавать предпочтение лекарственным средствам, не метаболизирующимся в печени и не ухудшающим ее функцию.

Одним из таких препаратов является ИАПФ лизиноприл – препарат, который не нуждается в печеночной биотрансформации, поскольку непосредственно обладает биологической активностью [39]. Это позволяет препарату сохранять высокую активность при заболеваниях печени, а также у пожилых пациентов, у которых метаболизм печени снижен. Кроме того, лизиноприл может использоваться у больных с измененным белковым составом крови, что не влияет на его собственную активность и на фармакокинетику других препаратов. У лизиноприла также нет лекарственных взаимодействий с препаратами, метаболизирующимися в печени или имеющими высокое сродство к белкам крови.

В ряде исследований изучена эффективность и безопасность применения лизиноприла у больных с заболеваниями печени разной этиологии в сочетании с АГ. В исследовании О.М. Драпкиной и соавторов [40] показано, что применение лизиноприла для лечения АГ в дозе 5–20 мг в сутки не ухудшает функцию печени у больных хроническим гепатитом вирусной, алкогольной и аутоиммунной этиологии.

В другом исследовании продемонстрировано, что у пациентов с АГ и неалкогольным стеатогепатитом [41] лизиноприл при-

водил к нормализации суточного профиля АД у большинства пациентов наряду с некоторым улучшением функционального состояния печени, проявившимся статистически достоверным снижением уровней аминотрансфераз и билирубина.

Л.Б. Лазебник и соавторы [42] изучили антигипертензивную эффективность лизиноприла (в сравнении с эналаприлом), его фармакокинетику и влияние на функцию печени у больных с циррозами печени в стадии компенсации. Группой сравнения были больные АГ без патологии печени. Длительность исследования составила 6 месяцев. Продемонстрировано, что у больных АГ и циррозом печени менялись фармакокинетические параметры эналаприла (гипотензивный эффект был значительно менее выражен, что требовало увеличения дозы препарата), но не лизиноприла. Лечение лизиноприлом не сопровождалось ухудшением функции печени, это позволило авторам сделать вывод: лизиноприл может быть препаратом выбора у больных АГ и циррозом печени.

Еще в одном исследовании [43] проведено сравнение лизиноприла и эналаприла у больных АГ, перенесших острый вирусный гепатит разной этиологии (А, В, С, В + С), в стадии реконвалесценции (1,5–6 месяцев). Лечение лизиноприлом не вызвало ухудшения показателей функции печени, в то время как терапия эналаприлом в 20,5 % случаев сопровождалась повышением уровней аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы, а в 19,6 % – билирубина. Авторы сделали следующий вывод: реконвалесцентам после перенесенного вирусного гепатита назначение эналаприла нежелательно, а препаратом выбора может быть лизиноприл.

При поражениях печени по типу стеатоза/стеатогепатита у больных сахарным диабетом, метаболическим синдромом, при алкоголизме, по-видимому, препаратом выбора также может быть лизиноприл. В эксперименте на крысах с удаленной частью здоровой печени отмечено, что лизиноприл улучшает регенерацию печени [44]. Исследования в этом направлении продолжаются. Также в эксперименте (в культуре гепатоцитов) продемонстрировано цитотоксическое действие эналаприла, квинаприла, фозиноприла и каптоприла. В основе такого воздействия, как предполагается, лежит взаимодействие с цитохромом P450; токсического действия на гепатоциты лизиноприла и эналаприлата не обнаружено.

Таким образом, фармакокинетические свойства ИАПФ лизиноприла определяют широкие возможности его использования у больных АГ с различными поражениями печени.

Проблема выбора между оригинальным препаратом и генериком

Генерики широко используются в системе лекарственного обеспечения всех стран, в том числе и очень богатых (например США), причем они не только закупаются в массовом порядке для армии и государственных программ здравоохранения, но и присутствуют в ассортименте частных аптек. Рынок генериков стран большой семерки формируется следующим образом: в США – 12 %, в Японии – 30 %, в Германии – 35 %, во Франции – 50 %, в Англии – 55 %, в Италии – 60 %, в Канаде – 64 % [45].

Среди генерических препаратов лизиноприла на украинском фармацевтическом рынке присутствует Витоприл (производства «STADA», Германия), который подтвердил свою эффективность в ряде исследований [46]. Продемонстрировано выраженное снижение показателей АД, как офисных, так и зарегистрированных при АД-мониторировании, что также соответствует опубликованным данным о гипотензивном эффекте лизиноприла.

Достижение целевого уровня АД было получено у 100 % пациентов с АГ I степени и у 85,2 % – с АГ II степени при хорошей переносимости препарата.

Таким образом, в арсенале антигипертензивных лекарственных средств имеется безусловно эффективный, достаточно безопасный, с хорошим органопротективным эффектом ИАПФ – лизиноприл. Большая доказательная база служит основанием для широкого применения этого лекарственного средства у пациентов с АГ. Лизиноприл – препарат выбора у пациентов с патологией печени, не требующий коррекции дозы. Имеются основания полагать, что лизиноприл является эффективным препаратом у курящих пациентов за счет улучшения эндотелиальной функции. Однако необходима серьезная доказательная база о сравнительной эффективности различных классов антигипертензивных препаратов у курящих. Назначать лизиноприл следует именно так, как рекомендуется в вышеназванных исследованиях, поскольку только в таком случае можно рассчитывать на получение аналогичных результатов в отношении улучшения прогноза заболевания.

Литература

- Diamant M., Vincent H.H. Lisinopril versus enalapril: evaluation of trough:peak ratio by ambulatory blood pressure monitoring // *J. Hum. Hypertens.* – 1999. – Vol. 13 (6). – P. 405–412.
- Malacco E., Piazza S., Omboni S. Zofenopril versus Lisinopril in the Treatment of Essential Hypertension in Elderly Patients: A Randomised, Double-Blind, Multicenter Study // *Clin. Drug. Investig.* – 2005. – Vol. 25 (3). – P. 175–182.
- Reisin E. et al. // *Hypertension.* – 1997. – Vol. 30. – P. 140.
- Anichkov D.A., Shostak N.A., Schastnaya O.V. 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. – Vol. 21 (1). – P. 113–119.
- Os I., Bratland B., Dahlof 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. – Vol. 10 (2).
- Rosei E.A., 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, multicentre, double-blind study // *Blood Press.* – 2003. – Vol. 1 (Suppl.). – P. 30–35.
- Stergiou G.S., Efstathiou S.P., Roussias L.G. et al. Blood pressure- and pulse pressure-lowering effects, trough: peak ratio and smoothness index of telmisartan compared with lisinopril // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 42 (4). – P. 491–496.
- Wu S.C., Liu C.P., Chiang H.T. 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. – Vol. 19 (1). – P. 13–18.
- McInnes G.T., O’Kane K.P., 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. – Vol. 14 (4). – P. 263–269.
- Poldermans D., Glazes R., Kargiannis S. et al. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension // *Clin. Ther.* – 2007. – Vol. 29 (2). – P. 279–289.
- Минушкина Л.О. Лизиноприл: применение в кардиологической практике // *Фарматека.* – 2007. – № 12 (146). – С. 16–21.
- Mancia 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. – Vol. 95. – P. 1464–1470.
- Terpstra W.F., May J.F., Smit A.J. et al. Longterm effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 19. – P. 303–309.
- Stanton A.V., Chapman J.N., 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. – Vol. 101 (5). – P. 455–464.
- Heyden S., Schneider K.A., Fodor J.G. Smoking habits and antihypertensive treatment // *Nephron.* – 1987. – Vol. 47 (Suppl. 1). – P. 99–103.
- Barry J., Mead K., Nabel E.G. Effect of smoking on the activity of ischemic heart disease // *JAMA.* – 1989. – Vol. 261 (3). – P. 398–402.
- Арутюнов Г.П. Курение как фактор риска у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Что делать практикующему врачу сегодня и как формировать стандарт завтра // *Сердце.* – 2005. – Т. 4, № 4. – С. 176–186.
- Bang L.E., Buttenschon L., Kristensen K.S. et al. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and non-smoking hypertensives // *Circulation.* – 1994. – Vol. 90 (1). – P. 248–253.
- Bolli P., Buhler F.R., McKenzie J.K. Smoking, antihypertensive treatment benefit, and comprehensive antihypertensive treatment approach: some thoughts on the results of the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1990. – Vol. 16 (Suppl. 7). – P. S77–S80.
- Heitzer T., Via Herttuala S., Luoma L. et al. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93. – P. 1346–1353.
- Vaughan D.E., Lazos S.A., Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 95. – P. 995–1001.
- Lyons D. Impairment and restoration of nitric oxide – dependent vasodilatation in cardiovascular disease // *Int. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 62 (Suppl. 2). – P. S101–109.
- Davis J.W., Shelton L., Eigenberg D.A. et al. Effects of tobacco and non-tobacco cigarette smoking on endothelium and platelets // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1985. – Vol. 37. – P. 529–533.
- Zeiger A.M., Schachinger V., Minners J. Longterm cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92. – P. 1094–1100.
- Celermajer D.S., Adams M.R., Clarkson P. et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 150–154.
- Celermajer D.S., Sorensen K.E., Georgakopoulos D. et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilatation in healthy young adults // *Circulation.* – 1993. – Vol. 88. – P. 2149–2155.
- Reilly M., Delanty N., Lawson J.A., FitzGerald G.A. Modulation of oxidant stress in vivo in chronic cigarette smokers // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94. – P. 19–25.
- Yu X.L., Jin X.R., Wang D.X. Effects of cigarette smoking on the function of metabolized arachidonic acid and angiotensin I in the isolated perfused rat lung // *J. Tongji Med. Univ.* – 1992. – Vol. 12. – P. 201–204.
- Griendling K.K., Minieri C.A., Ollerenshaw J.D., Alexander R.W. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells // *Circ. Res.* – 1994. – Vol. 74. – P. 1141–1148.
- Небиеридзе Д.В., Папова Ф.А., Сафарян А.С. и др. Особенности лечения курящих пациентов с артериальной гипертензией // *Consilium medicum.* – 2008. – № 10/11.
- Mancini G., Henry G., Mancaya C. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) study // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94. – P. 258–265.
- Anderson T.J., Elstein E., Haber H., Charbonneau F. Comparative Study of ACE-inhibition, Angiotensin II Antagonism and Calcium Channel Blockade on Flow-mediated Vasodilation in Patients with coronary Disease (BANFF Study) // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35 (1). – P. 60–66.
- Lee A.F., Dick J.B., Bonnar C.E. et al. Lisinopril improves arterial function in hyperlipidaemia // *Clin. Sci. (Lond).* – 1999. – Vol. 96 (5). – P. 441–448.
- Buttler R., Morris A.D., Struthers A.D. Lisinopril improves endothelial function in chronic cigarette smokers // *Clin. Sci. (Lond).* – 2001. – Vol. 101 (1). – P. 53–58.
- Toblli J.E., Munoz M.C., Cao G. et al. ACE inhibition and AT1-receptor blockade prevent fatty liver and fibrosis in obese Zucker rats // *Obesity (Silver Spring).* – 2008. – Vol. 16 (4). – P. 770–776.
- Lubel J.S., Herath C.B., Burrell L.M., Angus P.W. Liver disease and the renin-angiotensin system: recent discoveries and clinical implications // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol. 23 (9). – P. 1327–1338.
- Клінічна фармакологія: Підручник / За ред. О.Я. Бабака, О.М. Біловола, І.С. Чекмана. – К.: Медицина, 2008. – 768 с.
- Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Общая и частная клиническая фармакокинетика. – М., 2006. – С. 297–301.
- Piepho R.W. Overview of the angiotensin-converting-enzyme inhibitors // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2000. – Vol. 57 (Suppl. 1). – P. S3–S7.
- Драпкина О.М. и др. // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* – 2004. – № 4. – С. 30–33.
- Драпкина О.М., Тутнов Д.А. Особенности лечения артериальной гипертензии у больных с заболеваниями печени // *Рос. мед. вести.* – 2008. – № 3 (XIII). – С. 43–48.
- Лазебник Л.Б., Михайлова З.Ф. Особенности фармакотерапии сочетанной патологии у пожилых // *Атмосфера. Кардиология.* – 2007. – № 3. – С. 8–11.
- Шустраль Н.Ф., Малый В.П., Пеньков Д.Б. Опыт применения дитртона (лизиноприла) и эналаприла для лечения мягкой и умеренной артериальной гипертензии у больных с хроническим гепатитом // *Укр. мед. журн.* – 2004. – № 1. – С. 45.
- Yayama K., Sugiyagi R., Miyagi R., Okamoto H. Angiotensin-converting enzyme inhibitor enhances liver regeneration following partial hepatectomy: involvement of bradykinin B2 and angiotensin AT1 receptors // *Biol. Pharm. Bull.* – 2007. – Vol. 30. – P. 591–594.
- Куприна А.А., Белоусов Ю.Б. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с артериальной гипертензией: принципы выбора препарата // *Фарматека. Кардиология.* – 2006. – № 13 (128).
- Радченко Г.Д., Сиренко Ю.М. Досвід застосування вітоприлу у пацієнтів з м'якою та помірною артеріальною гіпертензією (результати двомісячного спостереження) // *Укр. мед. журн.* – 2009. – № 2.

ВІТОПРИЛ

Лізиноприл для життя!



Надійний 24-годинний
антигіпертензивний ефект

Зручна таблетка

Найкраща ціна за німецький препарат*

Ця інформація призначена для медичних закладів та лікарів. Виробник «STADA», Німеччина.

Вітоприл 5 мг РП UA/3886/01/02 від 27.06.06

Вітоприл 10 мг РП UA/3886/01/03 від 27.06.06

Вітоприл 20 мг РП UA/3886/01/04 від 27.06.06

Представництво в Україні: м. Київ, вул. Велика Васильківська, 9/2, оф. 52.

Перед застосуванням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування. Препарат має протипоказання.

Дотримуйтеся рекомендованих доз. Зберігати у місці, недоступному для дітей.

* За даними моніторингу роздрібних продаж лізиноприлів (Фармстандарт, січень, лютий 2010 р.)

STADA
Arzneimittel

Незмінні традиції
німецької якості з 1895 року