

Д.В. Преображенский, д.м.н., профессор, Н.И. Некрасова, И.В. Талызина, С.А. Патарая, М.А. Бугримова (РФ)

Лизиноприл — гидрофильный ингибитор ангиотензинпревращающего фермента длительного действия: особенности клинической фармакологии и диапазон клинического применения

Лизиноприл выделяется среди длительнодействующих ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) несколькими особенностями.

Во-первых, в то время как подавляющее большинство ИАПФ II и III поколения являются пролекарствами, которые лишь под влиянием гидролитических ферментов превращаются в активные соединения, лизиноприл представляет собой активное вещество.

Во-вторых, лизиноприл — единственный доступный в настоящее время ИАПФ, который не метаболизируется в организме, а полностью выводится почками в неизменном виде, поэтому данный препарат более безопасен, чем другие ИАПФ, у больных с тяжелым поражением печени. Особенности его выведения объясняются тем, что он является гидрофильным веществом, тогда как подавляющее большинство других ИАПФ относятся к липофильным соединениям.

В-третьих, как гидрофильное вещество лизиноприл в незначительной мере связывается с белками (5-10%) плазмы крови, поэтому его фармакокинетика существенно не изменяется у больных с гипопротейнемией, а также при совместном назначении с лекарственными средствами, способными вытеснять другие препараты из связи с плазменными белками.

Особенности клинической фармакологии

В отличие от большинства других ИАПФ лизиноприл не требует предварительной биотрансформации в печени. Антигипертензивный эффект препарата проявляется в течение 30-60 мин после его перорального приема, достигает максимума через 4-10 ч и продолжается до 36 ч.

Биодоступность лизиноприла после приема внутрь составляет в среднем 25-50% и не зависит от приема пищи. После перорального приема его плазменные концентрации достигают максимума в течение 6 ч. В крови лизиноприл циркулирует в основном не связываясь с плазменными белками.

Поскольку лизиноприл не метаболизируется в печени, нет необходимости снижать дозу препарата у пациентов с печеночной недостаточностью. При почечной недостаточности элиминация лизиноприла замедляется, в связи с чем требуется назначение более низких его начальных доз.

Выведение лизиноприла носит двухфазный характер. Эффективный период его полужизни составляет около 13 ч, а терминальный период — около 30 ч.

Лизиноприл при артериальной гипертензии и сахарном диабете

Длительное лечение АГ — основное показание для назначения ИАПФ, в частности лизиноприла.

В рандомизированных двойных слепых исследованиях показано, что при курсовом применении лизиноприл (10-40 мг/сут) снижает артериальное давление (АД) в среднем на 15-20/10-15 мм рт. ст. По данным контролируемых исследований, монотерапия препаратом позволяет получить хороший клинический эффект у 50-80% больных с АГ I или II ст.

Важным преимуществом лизиноприла является его способность при приеме 1 р/сут эффективно снижать АД на протяжении более 24 ч и предотвращать повышение АД в ранние утренние часы.

Наряду с антигипертензивным действием лизиноприл вызывает обратное развитие гипертрофии ЛЖ у больных АГ. Регрессия гипертрофии миокарда ЛЖ при лечении лизиноприлом отмечается быстрее, чем при терапии нифедипином ретард. Более того, лизиноприл (в отличие от лосартана) улучшает перфузию гипертрофированного миокарда и увеличивает коронарный резерв. Это объясняется тем, что данный ИАПФ увеличивает накопление в тканях брадикинина, который оказывает сосудорасширяющее действие на коронарные артерии и артериолы. При длительном назначении в качестве монотерапии лизиноприл оказывает благоприятное влияние на систолическую и диастолическую функции ЛЖ.

Лизиноприл улучшает податливость аорты и крупных артерий эластического типа. При длительном применении он уменьшает отношение медиа/просвет артерий резистивного типа и улучшает функцию эндотелия у больных АГ, что свидетельствует о наличии у него не только кардио-, но и вазопротекторных свойств.

Важное значение имеет способность лизиноприла уменьшать экскрецию альбуминов с мочой у больных сахарным диабетом (СД) I и II типа. В ряде длительных исследований показано, что у таких пациентов препарат снижает АД в такой же мере, как и гидрохлортиазид, атенолол, метопролол или нифедипин ретард, но одновременно достоверно уменьшает экскрецию альбуминов с мочой (в среднем на 35-60%). Это является доказательством наличия

у лизиноприла ренопротекторного действия, независимого от его антигипертензивного эффекта.

Таким образом, наряду со снижением АД ИАПФ лизиноприл оказывает благоприятное влияние на основные органы-мишени у больных АГ — сердце, сосуды и почки.

Как и другие ИАПФ, лизиноприл повышает чувствительность тканей к инсулину, что делает его препаратом выбора для лечения АГ у пациентов с СД 2 типа или метаболическим синдромом.

Являясь гидрофильным веществом, лизиноприл плохо растворяется в жирах и, следовательно, не накапливается в жировой ткани человека. С учетом этого высказывается мнение, что данный препарат более предпочтителен, чем липофильные ИАПФ, для лечения АГ у больных с ожирением.

Влияние длительной терапии лизиноприлом на возникновение и прогрессирование диабетической нефропатии у нормотензивных пациентов с СД 1 типа изучалось в крупном двухлетнем плацебо контролируемом исследовании EUCLID. Обнаружено, что по сравнению с плацебо лизиноприл в дозе 10-20 мг/сут, вызывая небольшое снижение диастолического АД, приводит к достоверному уменьшению экскреции альбуминов с мочой, которое было наиболее выражено у больных с исходной микроальбуминурией (в среднем на 50%). Это означает, что препарат способен замедлить развитие диабетической нефропатии у пациентов с СД 1 типа. Кроме того, у таких больных лизиноприл замедлял прогрессирование диабетической ретинопатии. Таким образом, длительная терапия этим ИАПФ может замедлять развитие микроваскулярных осложнений у больных СД 1, причем как с повышенным, так и с нормальным АД. По данным исследования ALLHAT, лизиноприл при длительном применении значительно снижает риск развития новых случаев СД (по сравнению с хлорталидоном).

В рандомизированном исследовании BRILLIANT показано, что у пациентов с СД 2 типа лизиноприл снижает АД в большей степени, чем нифедипин ретард, и вызывает достоверно более выраженное уменьшение экскреции альбуминов с мочой (в среднем на 40 против 8%). Это может служить дополнительным доказательством, что лизиноприл и другие ИАПФ более предпочтительны для лечения АГ у больных СД 2 типа.

Лизиноприл при лечении хронической сердечной недостаточности

ИАПФ считаются обязательным компонентом медикаментозной терапии ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ. При отсутствии противопоказаний препараты этого класса рекомендуются назначать всем больным ХСН (от I до IV функционального класса). Тем не менее следует иметь в виду, что доказанную способность снижать смертность при длительном назначении пациентам с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ, имеют только пять ИАПФ (в частности, лизиноприл). Другие ИАПФ либо вовсе не изучались в крупных и длительных рандомизированных исследованиях, либо результаты этих исследований оказались противоречивыми. По обобщенным данным 4 плацебо контролируемых исследований, при ХСН лизиноприл снижает смертность в среднем на 38%.

В рандомизированном исследовании ATLAS были получены доказательства, что высокие дозы лизиноприла более значимо по сравнению с низкими увеличивают выживаемость больных ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ. В этом исследовании сравнивали эффективность и переносимость длительной терапии низкими и высокими дозами препарата у 3164 пациентов с ХСН II-IV функционального класса (ФК) и фракцией выброса ЛЖ $\leq 30\%$. До рандомизации все больные в течение 2-4 нед получали лизиноприл в дозе 12,5-15 мг/сут. После рандомизации в одной группе дозу препарата постепенно увеличивали до 32,5-35 мг/сут, а в другой — уменьшали до 2,5-5 мг/сут. Наблюдение за больными продолжалось от 39 до 56 мес.

Более 90% больных хорошо переносили высокие дозы ИАПФ лизиноприла. Артериальная гипотензия и нарушения функции почек несколько чаще встречались в группе пациентов, получавших высокие дозы препарата. Частота других побочных эффектов у больных сравниваемых групп не различалась.

За время наблюдения в группе пациентов, получавших высокие дозы лизиноприла, наблюдалась более низкая смертность от всех причин (на 8%; $p=0,126$) и от сердечно-сосудистых причин (на 10%; $p=0,068$). Общее число случаев смерти и госпитализации было достоверно меньше (на 12%; $p=0,002$) в группе терапии высокими дозами препарата по сравнению с низкими.

Терапия высокими дозами лизиноприла привела к значительному снижению необходимости в госпитализации, в частности в связи с декомпенсацией ХСН (на 24%; $p=0,002$) и ишемическими событиями (на 20%; $p=0,085$). Как известно, затраты на лечение пациента в стационаре составляют большую часть всех расходов на лечение больных ХСН. Поэтому данные о снижении потребности в госпитализации под влиянием высоких доз лизиноприла, полученные в исследовании ATLAS, могут рассматриваться как доказательства фармакоэкономической обоснованности применения высоких доз ИАПФ у пациентов с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ.

Примерно 20% больных ХСН, участвовавших в исследовании ATLAS, имели сопутствующий СД. Как известно, отдаленный прогноз у пациентов с ХСН и СД хуже, чем у больных без СД. Среди лиц с ХСН в сочетании с СД высокие дозы лизиноприла улучшали выживаемость в большей степени, чем у больных без диабета (на 14 и 6% соответственно). Число дней госпитализации в связи с сердечной недостаточностью в подгруппе больных СД было на 27% меньше среди принимавших высокие дозы ИАПФ, чем среди получавших низкие дозы препарата. Переносимость высоких и низких доз лизиноприла в целом была одинаковой у пациентов с СД и без него, хотя в обеих подгруппах больных отмечалась более высокая частота гипотонии, головокружения, дисфункции почек и гиперкалиемии среди получавших высокие дозы данного препарата (особенно у больных 70 лет и старше).

Следовательно, применение высоких доз ИАПФ лизиноприла позволяет прежде всего значительно уменьшить потребность больных ХСН в госпитализации (на 24%). В меньшей степени они снижают риск смерти (в среднем всего на 8%, а у больных без СД — на 6%). Протекторное действие высоких доз ИАПФ более выражено у пациентов с ХСН II ФК и особенно у больных с сопутствующим СД.

Лизиноприл после острого ИМ

У 70% пациентов с ХСН в анамнезе имеются указания на острый ИМ. В большинстве случаев ХСН развивается спустя более и менее длительное время после развития трансмурального ИМ. Появлению клинических симптомов, как правило, предшествует постинфарктное ремоделирование ЛЖ, которое проявляется дилатацией его полости, изменением его геометрии и прогрессирующим снижением систолической функции ЛЖ.

Способность ИАПФ ослаблять ремоделирование ЛЖ при ХСН позволила предположить, что назначение этих препаратов больным с острым ИМ может привести к значительному снижению риска развития сердечной недостаточности и смертности. В нескольких рандомизированных исследованиях изучалась эффективность и безопасность ИАПФ в остром периоде ИМ. Одним из таких исследований было GISSI-3, в котором у 19 394 пациентов с острым ИМ изучали эффективность лизиноприла. Терапию начинали в первые 24 ч острого ИМ и продолжали в течение 6 нед.

Среди больных, получавших лизиноприл, 6-недельная смертность была достоверно ниже (на 11%), чем среди пациентов, не получавших ИАПФ ($p=0,05$). В 1-е сутки терапии смертность больных, получавших данный препарат, снизилась в среднем на 40%, что указывает на важность раннего начала терапии ИАПФ у пациентов с ИМ. Наиболее выраженный эффект применения лизиноприла был отмечен у больных с сопутствующим СД, у которых смертность снизилась в среднем на 32%. Снижение 6-недельной смертности на фоне лечения препаратом составило в среднем 27% у лиц с СД 1 типа и 44% у пациентов с СД 2 типа.

Таким образом, лизиноприл является высокоэффективным ИАПФ длительного действия, благоприятные эффекты которого на течение и исходы АГ, СД, ХСН и острого ИМ были подтверждены в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.

РМЖ. Кардиология, 2010, т. 18, № 10

