

Л.Б. Лазебник, д.м.н., профессор, О.М. Михеева, д.м.н., профессор, И.А. Комиссаренко, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет

Лизиноприл при лечении артериальной гипертензии у больных с патологией органов пищеварения

Для коррекции артериального давления (АД) у больных артериальной гипертензией (АГ) применяются антигипертензивные средства различных фармакологических групп, среди которых наиболее часто назначаемыми препаратами являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

За прошедшие 30 лет ингибиторы АПФ были названы краеугольным камнем лечения сердечно-сосудистых заболеваний (Е. Braunwald, 1991) и золотым стандартом терапии (J. Cohn, 1998).

Результаты многочисленных международных исследований показали, что данные препараты являются наиболее эффективными, уменьшающими смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, обладающими органопротекторным действием, и потому они были рекомендованы в качестве антигипертензивных средств первого ряда длительного лечения пациентов с АГ.

В настоящее время наиболее известны десять ингибиторов АПФ: каптоприл, эналаприл, беназеприл, фозиноприл, лизиноприл, мозексиприл, периндоприл, квинаприл, рамиприл и трандолаприл. Для пяти из них (каптоприла, эналаприла, лизиноприла, рамиприла, трандолаприла) в крупных исследованиях было показано, что они снижают смертность.

В скандинавском исследовании (STOP-2) сравнивалась эффективность ингибиторов АПФ (лизиноприл или эналаприл по 10 мг/сут) с другими гипотензивными препаратами (блокаторы бета-адренорецепторов, гидрохлортиазид в комбинации с амлодипидом или фелодипином) при лечении 6614 больных АГ в течение 54 мес.

В этом исследовании показано, что ингибиторы АПФ значительно снижали риск возникновения сердечной недостаточности.

Исследование ALLHAT включало 33 357 пациентов с АГ, наблюдавшихся в среднем 4,9 года. Первой группе больных был назначен хлорталидон (до 25 мг/сут), второй – амлодипин (до 10 мг/сут), третьей – лизиноприл (до 40 мг/сут). На фоне терапии лизиноприлом инсульт («конечная точка») развивался реже, чем при применении диуретика.

В исследовании TROPICY сравнивалась эффективность монотерапии гидрохлортиазидом и лизиноприлом у страдающих АГ с избыточной массой тела. Монотерапия ингибитором АПФ обеспечила контроль АД у 60%, а диуретиком – у 43% больных. В группе, получавшей лизиноприл, более чем у половины доза 10 мг/сут оказалась достаточной, и только у каждого четвертого понадобилось назначить 40 мг/сут. Для достижения целевого уровня АД на терапии диуретиком почти у каждого второго потребовалось назначение 50 мг/сут гидрохлортиазида, что сопряжено с вероятностью возникновения жизнеопасных аритмий.

В исследовании GISSI-3 у испытуемых, получавших лизиноприл, существенно снижались риск смерти и развития сердечно-сосудистой недостаточности.

Терапия ингибиторами АПФ у больных АГ и сахарным диабетом достоверно снижает риск возникновения поражения органов-мишеней. В исследовании EUCLID у 530 пациентов с сахарным диабетом I типа лизиноприл оказывал нефропротекторное действие и снижал риск прогрессирования ретинопатии.

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование ATLAS показало, что лечение высокими дозами (33,2 мг/сут) лизиноприла сопровождалось достоверным снижением риска смерти или госпитализаций на 12%.

Антигипертензивное действие ингибиторов АПФ связано с:

- ингибированием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в тканях и сосудистой стенке;
- торможением превращения неактивного ангиотензина I в активный вазоконстриктор ангиотензин II и уменьшением секреции альдостерона;
- увеличением активности ренина плазмы;
- аккумуляцией брадикинина вследствие ингибирования кининазы II;
- дилатацией почечных сосудов с повышением натрийуреза;
- усилением синтеза простагландинов PGI₂ и PGE₂.

Высвобождение PGI₂ и PGE₂ оказывает сосудорасширяющее, диуретическое и натрийуретическое действие. При лечении ингибиторами АПФ также уменьшается образование других вазоконстрикторных и антинатрийуретических веществ, таких как норадреналин, аргинин-вазопрессин, эндотелин-1.

Гемодинамические эффекты при применении ингибиторов АПФ проявляются:

- уменьшением общего сопротивления сосудов в связи с непрямым вазодилатирующим эффектом, что приводит к снижению АД на 15-25%;
- релаксацией объемных сосудов со снижением давления наполнения левого желудочка;
- повышением минутного объема крови;
- увеличением почечного кровотока в связи с дилатацией эфферентных артериол в клубочках.

Классификация ингибиторов АПФ

Несмотря на общий механизм действия, ингибиторы АПФ различаются по химической структуре, наличию в молекуле дополнительных функциональных групп, природе

пролекарства, активности и фармакокинетическому профилю, что очень важно учитывать при лечении больных с различной патологией органов пищеварения.

Наиболее популярна химическая классификация, согласно которой препараты подразделяются на четыре основных класса в зависимости от того, какая химическая группа в их молекуле связывается с ионом цинка в активных центрах АПФ:

- препараты, содержащие сульфгидрильную группу;
- препараты, включающие карбоксильную группу;
- препараты, содержащие фосфинильную группу;
- препараты, включающие гидроксамовую группу.

Анализ данных литературы показывает, что по продолжительности антигипертензивного эффекта ингибиторы АПФ можно разделить на две группы:

- средней продолжительности – каптоприл;
- пролонгированного действия – эналаприл, лизиноприл, квинаприл, которые в большинстве случаев обеспечивают круглосуточный контроль за уровнем АД при приеме один раз в сутки.

Учитывая данные о физико-химических свойствах и фармакокинетических особенностях, ингибиторы АПФ подразделяются на три класса:

1. Липофильные ингибиторы АПФ (каптоприл), которые сами по себе обладают фармакологической активностью, но в печени подвергаются дальнейшим превращениям с образованием фармакологически активных дисульфидов, которые выводятся путем почечной экскреции.

2. Липофильные пролекарства (фармакологически неактивные) становятся активными диацидными метаболитами после метаболической трансформации в печени (эналаприл – в эналаприлат), которые затем трансформируются в неактивные соединения. У больных с патологией печени оба эти процесса нарушены, а при снижении кровотока в печени отмечается задержка конверсии пролекарства в его активную форму при первом прохождении через нее.

Соответственно, при заболеваниях печени препараты, нуждающиеся в трансформации для приобретения активности, действуют слабее.

Пролекарства более липофильны, чем их фармакологически активные метаболиты, что позволяет им обеспечивать быструю и полную абсорбцию при приеме внутрь.

Ингибиторы АПФ этого класса следует разделять на три подгруппы в зависимости от преимущественного пути элиминации их активных диацидных метаболитов:

- подкласс А – препараты с преимущественно почечной элиминацией;
- подкласс В – препараты с двумя основными путями элиминации;
- подкласс С – препараты с преимущественно печеночной элиминацией.

3. Гидрофильные препараты (лизиноприл), которые не подвергаются метаболизму в организме больного. Они циркулируют в крови в несвязанной с белками плазмы форме и подвергаются элиминации через почки в неизменном виде. Концентрацию их в плазме крови определяют величина дозы, принятой внутрь, а также скорость абсорбции и скорость экскреции через почки.

Всего четыре ингибитора АПФ (каптоприл, либензаприл, лизиноприл и цернаприл) непосредственно обладают биологической активностью. Все другие ингибиторы АПФ сами по себе являются неактивными веществами или пролекарствами, то есть свое действие проявляют после биотрансформации в печени и образования активных метаболитов.

Степень блокирования тканевой ренин-ангиотензиновой системы различными ингибиторами АПФ неодинакова. Препараты, которые характеризуются меньшей липофильностью, в меньшей степени вызывают накопление в тканях брадикинина, с которым связывают появление побочного действия – сухого кашля.

Лизиноприл – хорошо изученный ингибитор АПФ, польза которого является доказанной при лечении больных АГ, он был третьим ингибитором АПФ (после каптоприла и эналаприла) из вошедших в клиническую практику препаратов этой группы.

Лизиноприл оказывает пролонгированный антигипертензивный эффект. Начало антигипертензивного эффекта – через 1-3 ч после приема внутрь, пик действия – через 6 ч, продолжительность действия – 24 ч со стабильным действием через 2-4 нед лечения.

Антигипертензивный эффект препарата длится более суток. В случае резкого прекращения терапии лизиноприлом не происходит внезапное повышение АД, а также значительное превышение значений АД до начала лечения.

Лизиноприл вызывает дилатацию артериол и вен, что приводит к снижению АД приблизительно на 15% вследствие снижения общего периферического сопротивления сосудов.

Лизиноприл не вызывает рефлекторной тахикардии из-за стимуляции блуждающего нерва и снижения чувствительности барорецепторов каротидного синуса вследствие улучшения податливости и дилатации сонной артерии.

Фармакокинетика

После приема внутрь биодоступность лизиноприла составляет 25-29%. Функциональное состояние печени не влияет на биодоступность. Прием пищи не изменяет абсорбцию препарата из желудочно-кишечного тракта. В организме человека он не подвергается метаболизму и экскретируется с мочой в неизменном виде. В плазме крови лизиноприл не связывается с белками. Период полувыведения равен 12,6 ч. Препарат подвергается клубочковой фильтрации, секретируется и реабсорбируется в канальцах. Максимальная концентрация достигается через 6 ч после приема разовой дозы, а стационарный уровень концентрации при регулярном приеме – на 2-3-и сутки.

При АГ начальная доза – 10 мг/сут при однократном приеме с последующим возможным постепенным увеличением до 40 мг/сут.

Таким образом, при лечении больных АГ с патологией органов пищеварения врач имеет возможность выбрать препарат из различных классов ингибиторов АПФ в зависимости от их фармакокинетических особенностей.

В нашей работе оценивалась эффективность ингибитора АПФ (лизиноприла) при терапии больных АГ с различной патологией органов пищеварения.

В исследование были включены 60 больных АГ в сочетании со стеатозом (1 группа), циррозом печени (2 группа), язвенной болезнью 12-перстной кишки (3 группа), по 20 человек в каждой группе.

Титрование дозировок лизиноприла проводилось ежедневно под контролем суточного мониторирования АД (СМАД). На основании жалоб, данных анамнеза и обследования (анализы крови, эзофагогастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости) установлено наличие патологии со стороны печени и верхних отделов пищеварительного тракта. Больные язвенной болезнью 12-перстной кишки с нормальной функцией печени составляли группу сравнения.

Для оценки эффективности лизиноприла проводилось СМАД с помощью монитора АВРМ-02 осциллометрическим методом измерения АД в свободном двигательном режиме. Регистрацию проводили на «нерабочей» руке при отсутствии асимметрии АД. При асимметрии АД более 5 мм рт. ст. исследование проводилось на руке с более высокими показателями. Измерение АД осуществляли в течение 24 ч каждые 15 мин с 6.00 до 22.00 и каждые 30 мин с 22.00 до 6.00.

С целью уточнения суточного профиля АД и оценки гипотензивного эффекта лизиноприла по данным СМАД определяли усредненные показатели АД. В норме в дневные часы АД не должно превышать 140 и 90 мм рт. ст., в ночные часы – 120 и 80 мм рт. ст. В качестве показателя нагрузки давлением оценивали временной индекс (ВИ) – процент времени, в течение которого АД превышает критический уровень за определенные временные периоды (в соответствии с рекомендациями Американского гипертонического общества – American Society of Hypertension – ВИ более 30% свидетельствует о наличии повышенного АД).

По данным СМАД у всех обследуемых больных исходно было выявлено стойкое повышение АД, достоверных различий между группами выявлено не было.

Эффективность терапии оценивали через 1, 2, 3 и 4 нед по уровню ВИ СМАД: хорошая – менее 30%, неудовлетворительная – более 30%.

При недостаточной эффективности лизиноприла дозу постепенно увеличивали до 20 мг.

В ходе исследования на фоне терапии лизиноприлом в дозе 10 мг/сут отмечено снижение среднесуточных показателей АД, ВИ АД во всех трех группах. При лечении лизиноприлом хороший антигипертензивный эффект был получен у 50% пациентов с циррозом печени. У 60% больных язвенной болезнью 12-перстной кишки хороший эффект был достигнут при приеме 10 мг/сут, у 30% больных – 20 мг/сут.

Недостаточная эффективность терапии лизиноприлом наблюдалась в 15% случаев у пациентов с циррозом печени и в 10% – с язвенной болезнью 12-перстной кишки даже при увеличении дозы препарата вдвое.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что эффективность монотерапии лизиноприлом не зависела от выраженности изменений печени у испытуемых. В связи с этим становится особенно актуальным использование антигипертензивных препаратов, не метаболизирующихся в печени, способных обеспечить у больных АГ с патологией желудочно-кишечного тракта адекватный контроль за АД в течение 24 ч.

Таким образом, лизиноприл является высокоэффективным антигипертензивным препаратом при лечении пациентов с различной патологией органов пищеварения.

Список литературы находится в редакции.
Статья напечатана в сокращении.
Лечащий врач, № 7, 2012 г.