Доказательная база применения лизиноприла при артериальной гипертонии

С.В.Недогода
ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России

Рекомендации по артериальной гипертонии (АГ) от 2013 г., разработанные Европейским обществом гипертонии и Европейским кардиологическим обществом), поставили во главу угла при принятии решений уровень доказательности применения того или иного фармакотерапевтического вмешательства по данным рандомизированных клинических исследований [6].

С этих позиций интересно оценить существующие многочисленные антигипертензивные препараты. Лизиноприл представляется хорошей моделью для этой цели, поскольку имеет длительную историю своего клинического применения при АГ, начало данной истории относится к 1987 г.

Лизиноприл стал первым среди ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) препаратом с карбоксильной, а не сульфгидрильной группой (как каптоприл), что предопределило его более продолжительное действие и лучшую переносимость. Кроме этого, лизиноприл не является пролекарством, для реализации фармакологических эффектов которого требуется превращение в активное соединение под действием гидролитических ферментов. Также препарат полностью выводится почка-

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

ДИРОТОН®

Препарат принимают внутрь 1 раз в сутки, при всех показаниях, независимо от приема пищи, предпочтительно в одно и то же время суток.

При *эссенциальной гипертензии* больным, не получающим другие антигипертензивные средства, назначают по 10 мг 1 раз в сутки. Обычная суточная поддерживающая доза – 20 мг. Максимальная суточная доза – 40 мг. Полный эффект развивается обычно через 2–4 нед от начала лечения, что следует учесть при увеличении дозы. При недостаточном клиническом эффекте возможно комбинирование препарата с другими гипотензивными средствами.

Если пациент получал предварительное лечение диуретиками, то их прием необходимо прекратить за 2–3 дня до начала применения ***Диротона***. Если невозможно отменить диуретики, то начальная доза ***Диротона*** не должна превышать 5 мг/сут. В этом случае после приема первой дозы рекомендуется врачебный контроль в течение нескольких часов (максимум действия достигается примерно через 6 ч), так как может развиться выраженное снижение АД.

При *реноваскулярной гипертензии или других состояниях с повышенной активностью РААС* также целесообразно назначать более низкую начальную дозу – 2,5–5 мг/сут под усиленным врачебным контролем (контроль АД, функции почек, концентрации калия в сыворотке крови). Поддерживающую дозу следует определить в зависимости от динамики АД.

При **почечной недостаточности** ввиду того, что лизиноприл выделяется почками, начальная доза должна быть определена в зависимости от клиренса креатинина, затем в соответствии с реакцией следует установить поддерживающую дозу в условиях частого контроля функции почек, концентрации калия и натрия в сыворотке крови.

Клиренс креатинина, мл/мин	Начальная доза, мг
30–70	5–10
10–30	2,5–5
менее 10 (включая больных, находящихся на гемодиализе)	2,5

При хронической сердечной недостаточности начальная доза – 2,5 мг 1 раз в сутки, которую можно постепенно увеличить через 3–5 дней до обычной, поддерживающей суточной дозы 5–20 мг. Доза не должна превышать максимальную суточную дозу 20 мг. При одновременном применении с диуретиками предварительно, по возможности, дозу диуретика следует снизить. Прежде чем приступить к лечению препаратом ***Диротон®***, и позднее в ходе лечения следует регулярно контролировать АД, функцию почек, содержание калия и натрия в крови во избежание развития артериальной гипотензии и связанного с ней нарушения функции почек.

При *остром инфаркте миокарда (в составе комбинированной терапии)* в первые сутки назначают 5 мг, на вторые сутки – повторно 5 мг, на третьи сутки – 10 мг, поддерживающая доза – 10 мг 1 раз в сутки. У больных с острым инфарктом миокарда препарат следует применять в течение не менее 6 нед. При низком систолическом АД (менее 120 мм рт. ст.) лечение начинают с низкой дозы (2,5 мг/сут). В случае развития артериальной гипотензии, когда систолическое АД менее 100 мм рт. ст., поддерживающую дозу снижают до 5 мг/сут, в случае необходимости временно можно назначать по 2,5 мг/сут. В случае длительного выраженного снижения АД (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст. более 1 ч) необходимо прекратить лечение препаратом.

При *диабетической нефропатии* у пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом ***Диротон®*** применяется в дозе 10 мг 1 раз в сутки. При необходимости дозу можно повысить до 20 мг 1 раз в сутки с целью достижения значений диастолического АД ниже 75 мм рт. ст. в положении сидя. Пациентам с инсулиннезависимым сахарным диабетом препарат назначают в той же дозе, с целью достижения значений диастолического АД ниже 90 мм рт. ст. в положении сидя.

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственного средства.
Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.

ми и не метаболизируется в печени, что дает возможность применять его при поражении печени без коррекции доз.

Прежде всего необходимо отметить, что ***для лизиноприла доказано положительное влияние на «жесткие» конечные точки при АГ***. В исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) [8] оценивались смертность от ишемической болезни сердца и частота инфарктов миокарда у пациентов с АГ. Отличительной особенностью популяции, включенной в исследование, был высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений в возрастной группе около 55 лет. Сравнивались три режима антигипертензивной терапии: 15 255 больных принимали хлорталидон в дозе 12,5–25 мг, 9048 – амлодипин в дозе 2,5–10 мг и 9054 – лизиноприл в дозе 10–40 мг/сут. Если целевого уровня артериального давления (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 мг 2 раза в сутки). При отсутствии эффекта на третьей ступени добавляли гидралазин – 25–100 мг 2 раза в сутки. По способности предотвращать наступление первичной комбинированной конечной точки (инфарктов миокарда и смертности от сердечно-сосудистых причин) и снижать общую смертность не было выявлено преимуществ ни одного из этих трех режимов терапии. Лизиноприл эффективно предотвращал инсульты, госпитализации по поводу стенокардии и ухудшения течения сердечной недостаточности. Он существенно превосходил амлодипин в отношении профилактики декомпенсации сердечной недостаточности и в максимальной степени по сравнению с другими режимами терапии снижал риск развития сахарного диабета (СД) и повышения уровня глюкозы [8].

Положительное влияние лизиноприла на снижение риска смертельного и несмертельного инсульта также было продемонстрировано в исследовании HYVET-PILOT (пациенты с АГ старше 80 лет), в котором его эффект составил 39% [3].

Важно отметить, что в прямом сравнительном исследовании лизиноприл («старый» ИАПФ) оказался не хуже валсартана. В исследовании PREVAIL (Ehe Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril study) [5] с участием 1213 пациентов с АГ (систолическое АД – САД 160–220 мм рт. ст. и диастолическое АД – ДАД 95–110 мм рт. ст.) сравнивались режимы терапии с использованием валсартана в дозе 160 мг/сут или лизиноприла 20 мг/сут, с добавлением гидрохлоротиазида (ГХТ) через 4 нед при неэффективности монотерапии. Через 16 нед снижение АД оказалось одинаковым в 2 группах – 31,2/15,9 и 31,4/15,9 мм рт. ст. соответственно на лизиноприле и валсартане. При этом частота добавления ГХТ также была одинаковой [5].

Кардиопротективные свойства лизиноприла были продемонстрированы в исследованиях ELVERA (Effects of amlodipine and lisinopril on Left Ventricular mass) [10] и SAMPLE (Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation) [7]. В исследовании ELVERA оценивалось влияние лизиноприла (85 больных принимали препарат в дозе 10–20 мг/сут) и амлодипина (81 больной принимал препарат в дозе 5–10 мг/сут) на массу миокарда и диастолическую функцию левого желудочка при АГ (ДАД 95–115 мм рт. ст. и САД 160–220 мм рт. ст.). Возраст пациентов был от 60 до 75 лет и исходно они не получали антигипертензивной терапии. Через 2 года терапии индекс массы миокарда уменьшился в группах лизиноприла и амлодипина соответственно на 27 и 25,7 г/м^2, и эти различия

были статистически достоверными [10]. В исследовании SAMPLE у 206 пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка антигипертензивная терапия, основанная на приеме лизиноприла в дозе 20 мг/сут, приводила к снижению индекса массы миокарда левого желудочка на 15,8% [7].

Нефропротективный эффект лизиноприла был продемонстрирован как минимум в двух крупных клинических исследованиях. При этом необходимо подчеркнуть, что данный эффект был доказан как у пациентов с СД типа 1, так и типа 2. В многоцентровом двухлетнем плацебо-контролируемом исследовании EUCLID (EUrodiab Controlled trial of Lisinopril in insulin-dependent Diabetes) изучалось влияние раннего назначения лизиноприла на прогрессирование диабетической нефропатии и ретинопатии у 530 больных СД типа 1 с нормоальбуминурией (85% пациентов) и микроальбуминурией (15%) на фоне нормального АД. Уровень микроальбуминурии в группе лизиноприла после окончания наблюдения был на 18,8% ниже, чем в группе плацебо. Наибольший эффект был выявлен у пациентов с нефропатией на момент включения в исследование (при исходной нормоальбуминурии снижение экскреции альбумина с мочой по сравнению с плацебо составило 12,7% (1,0 мкг/мин), а у пациентов с исходной микроальбуминурией – 49,7% (34,2 мкг/мин). Эти результаты свидетельствуют о том, что нефропротективный эффект лизиноприла не связан со снижением АД [2].

В исследовании BRILLIANT (Blood pressure, Renal effects, Insulin control, Lipids, Lisininopril and Nifedipine Trial) лизиноприл достоверно уменьшал экскрецию альбуминов с мочой на 40% у больных СД типа 2 против 8% на нифедипине ретард [1].

Эффективность лизиноприла у «проблемных» пациентов с АГ была изучена в многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании TROPHY (The Treatment in Obese Patients with Hypertension). В ходе прямого сравнительного изучения эффективности 12-недельной терапии 232 больных с ожирением (индекс массы тела 28–40 кг/м^2 у мужчин и 27–40 кг/м^2 у женщин) и АГ лизиноприлом и ГХТ было показано, что снижение ДАД<90 мм рт. ст. имело место у 60% больных, леченных лизиноприлом, и лишь у 43% – леченных ГХТ ($p<0,05$). Большая часть больных (57%), принимавших лизиноприл, оставались на дозе 10 мг в течение всего периода лечения, в то время как 71% больных, получавших ГХТ, было необходимо увеличение дозы до 25–50 мг/сут (всего 29% респондеров на дозе ГХТ 12,5 мг/сут), предопределило негативные метаболические эффекты. Все это проявилось динамикой уровня глюкозы плазмы крови: в группе лизиноприла он снизился на 0,21 ммоль/л, а в группе ГХТ повысился на 0,31 ммоль/л. Особенно выраженным различие в количестве лиц, достигших целевого АД, было в молодом возрасте – 46% на начальной дозе лизиноприла против 15% на ГХТ [9].

Кроме этого, необходимо помнить, что выявлена способность лизиноприла предотвращать повышение уровня мочевой кислоты при терапии ГХТ [4].

В уже упоминавшемся исследовании EUCLID была продемонстрирована способность лизиноприла снижать риск прогрессирования диабетической ретинопатии на 50% (отношение шансов – ОШ 0,5), а у пациентов с компенсацией углеводного обмена (гликированный гемоглобин ниже 7%) – на 66% (ОШ 0,34) [2].

Все изложенное позволяет создать «образ» пациента с АГ, которому назначение лизиноприла предпочтительнее. Итак, это пациент с нарушениями углеводного обмена, повышенным индексом массы тела, гиперурикемией, поражением почек и сосудов глазного дна.

Таким образом, анализ доказательной базы применения лизиноприла при АГ свидетельствует о том, что препарат вполне соответствует критериям эффективности новых Европейских рекомендаций по АГ. А с учетом данным фармакоэкономических исследований в России уже давно отдается предпочтение препарату Диротон® как в лечении пациентов с АГ, так и с сердечной недостаточностью [11].

Список литературы находится в редакции.