

ИНГИБИТОР АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ЛИЗИНОПРИЛ: ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ В КАРДИОЛОГИИ С УЧЕТОМ ДАННЫХ ДОКАЗАТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Марцевич С. Ю.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, отдел профилактической фармакологии.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) — одна из наиболее часто используемых групп препаратов в кардиологии. Эти препараты четко продемонстрировали способность улучшать прогноз жизни больных при ряде сердечно-сосудистых заболеваний. Это, в первую очередь, было показано у больных хронической сердечной недостаточностью, а вскоре — у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, осложнившийся нарушением функции левого желудочка.

ИАПФ являются также одной из основных групп гипотензивных препаратов, однако по влиянию на прогноз артериальной гипертензии (АГ) они (по имеющимся на сегодняшний день данным), в целом, не превосходят другие классы гипотензивных препаратов. Преимущество ИАПФ перед другими группами гипотензивных препаратов при АГ доказано лишь для особых категорий больных, в первую очередь — при наличии сопутствующих нарушений функции почек.

В последнее время появились данные о возможности благоприятного влияния ИАПФ на прогноз жизни больных неосложненной ИБС (исследования HOPE, EUROPA), в связи с чем обсуждается вопрос о включении этой группы препаратов в обязательный список лекарств, назначаемых при этом заболевании (наряду с аспирином, бета-адреноблокаторами и статинами).

Группа ИАПФ достаточно многочисленна. Эти препараты отличаются между собой по:

- химической структуре (наличию или отсутствию сульфгидрильной группы, некоторыми другими особенностями строения молекулы);
- особенностям метаболизма (метаболизируется или не метаболизируется препарат при первом прохождении через печень);
- особенностям выведения препарата из организма (только почками или и почками, и печенью);
- тканевой специфичности;
- продолжительности действия.

Наличие большого количества ИАПФ ставит перед клиницистами сложную задачу выбора конкретного препарата конкретному больному. Возникает вопрос, насколько названные выше отличия между различными ИАПФ влияют на их клиническую эффективность, и должны ли эти отличия определять выбор конкретного препарата практическим врачом.

Ответ на этот вопрос, в целом, отрицательный, в первую очередь потому, что на сегодняшний день нет никаких оснований считать, что именно эти особенности определяют клиническую эффективность того или иного препарата из группы ИАПФ.

Поскольку, как отмечалось выше, главным в действии ИАПФ является их способность улучшать прогноз заболеваний, принципиально важно, в одинаковой ли степени эта способность присуща всем препаратам этой группы. Обращает внимание, что доказательная база в отношении влияния того или иного ИАПФ на исходы заболевания сильно различается для разных препаратов. В связи с этим, возникает вопрос о том, насколько эффекты, доказанные для одного препарата, могут быть отнесены к другому препарату из этой же группы (этот вопрос возникает при рассмотрении и других групп препаратов, а не только ИАПФ), иными словами, насколько универсальным является понятие «класс-эффект».

С. Furberg в ряде публикаций, посвященных этому вопросу [1, 2], приходит к однозначному заключению, что ни в коем случае эффект на выживаемость больных, полученный с использованием одного препарата, нельзя переносить на другой препарат этого же класса (он доказывает это на разных группах препаратов, в частности, — на статинах). Применительно к ИАПФ, эту мысль можно проиллюстрировать, например, тем фактом, что не все ИАПФ доказали свою эффективность при лечении больных неосложненной ИБС: если рамиприл и периндоприл достоверно улучшали прогноз этого заболевания (исследования HOPE и EUROPA), то квинаприл такого действия не оказывал (исследование QUIET). По мнению С. Furberg, лишь несколько ИАПФ на сегодняшний день могут считаться препаратами с доказанным действием, и именно им следует отдавать предпочтение в реальной клинической практике (по крайней мере, при тех заболеваниях, при которых была доказана эффективность конкретных препаратов из этой группы).

Рассмотрим для примера имеющуюся на сегодняшний день доказательную базу в отношении одного из ИАПФ — лизиноприла. Лизиноприл не является новым препаратом, он известен с 1980 г. и начал использоваться практически одновременно с эналаприлом — наиболее часто используемым препаратом этой группы.

Лизиноприл, в отличие от многих ИАПФ, не является пролекарством. Выделяется в неизменном виде почками. Период полувыведения составляет около 12 ч, при нарушении функции почек он существенно увеличивается. Имеет невысокую тканевую специфичность, значительно уступая в этом отношении таким препаратам, как квинаприл, бенazeприл, рамиприл, периндоприл. Несмотря на ничем не выделяющиеся фармакологические свойства, лизиноприл является одним из наиболее популярных ИАПФ, в первую очередь, благодаря тому, что он достаточно активно использовался в крупных контролируемых исследованиях.

Лизиноприл стал одним из первых ИАПФ, для которого была доказана способность улучшать прогноз жизни больных с острым инфарктом миокарда. В исследовании GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico) на более чем 18000 больных было показано, что назначение лизиноприла, начиная с первых суток острого инфаркта миокарда и продолжавшееся в течение 6 недель (начальная доза 5 мг в день, затем 10 мг в день), способствовало статистически достоверному снижению общей смертности, как по сравнению с контрольной группой, так и по сравнению с группой, получавшей трансдермальный нитроглицерин (коэффициент риска = 0,88, 95% доверительный интервал — 0,79-0,99), а также существенному улучшению функции левого желудочка. Положительное влияние лизиноприла на исход болезни было выявлено также в подгруппе пожилых больных [3].

Весьма важным, с точки зрения использования данных доказательной медицины в реальной клинической практике, является исследование ATLAS (The Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) [4]. В это двойное слепое рандомизированное исследование были включены 3164 больных сердечной недостаточностью 2-4-го класса, которые могли переносить кратковременную терапию лизиноприлом в дозе 12,5-15 мг в день. Всех этих больных случайным образом распределяли в 2 группы: получавшие лизиноприл в низких дозах (2,5 — 5 мг в сутки) и получавшие лизиноприл в высоких дозах (32,5 — 35 мг в сутки). Именно эти дозы, по предварительным данным, соответствовали дозам других ИАПФ, способствовавшим существенному снижению смертности при сердечной недостаточности. Длительность наблюдения составила 39 — 58 месяцев.

Фактически в исследовании ATLAS сравнивали терапию ИАПФ, рекомендуемую по результатам контролируемых исследований, с терапией этими же препаратами, которую, чаще всего, реально назначают больным (хорошо известно, что ИАПФ в повседневной клинической практике больным с сердечной недостаточностью обычно назначают в минимальных дозах [5]).

Несмотря на то, что достоверных различий в общей смертности между группами в исследовании ATLAS зафиксировано не было (различие в смертности составило 8% в пользу больных, лечившихся высокими дозами, $p=0,128$), лечение высокими дозами достоверно больше снижало риск смерти и госпитализации по любой причине (на 12%, по сравнению с использованием низких доз, $p=0,002$), а также риск смерти и госпитализации по причине сердечно-сосудистых заболеваний (на 9%, $p=0,027$). Интересно, что клиническое улучшение (динамика класса сердечной недостаточности) было выражено примерно одинаково в группах, лечившихся низкими и высокими дозами лизиноприла. Этот факт свидетельствует о том, что целевых доз ИАПФ при лечении сердечной недостаточности следует стремиться достигать даже в тех случаях, когда лечение более низкими дозами дает симптоматическое улучшение.

Важно, что терапия высокими дозами лизиноприла не сопровождалась достоверным увеличением частоты побочных эффектов (по сравнению с низкими дозами препарата). Проведенный фармакоэкономический анализ показал, что, несмотря на то, что применение высоких доз лизиноприла стоило дороже, в конечном счете оно сэкономило средства, затраченные на лечение, поскольку на 1000 больных, пролеченных в течение 3 лет, оно позволяло предотвратить 37 смертей и 250 госпитализаций по поводу обострения сердечной недостаточности.

Наконец, лизиноприл, в качестве ИАПФ, использовался в исследовании ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), самом крупном контролируемом трайле, проводившемся у больных с АГ (в него было включено более 42000 больных). В этом исследовании, как известно, сравнивали влияние испытания АГ четырех различных групп препаратов: диуретиков (хлорталидона), ИАПФ (лизиноприла), антагонистов кальция (амлодипина) и альфа-адреноблокаторов (доксазозина). Лизиноприл в исследовании ALLHAT назначали в дозах 10-40 мг в сутки. Длительность наблюдения составляла 5 лет; лишь у больных, получавших доксазозин, оно было прервано досрочно в связи с более частым развитием сердечной недостаточности при лечении этим препаратом.

Не касаясь интенсивной дискуссии, развернувшейся по поводу трактовки результатов этого исследования и их клинической значимости, напомним лишь, что в нем не было зарегистрировано никаких различий между использованными в нем препаратами — диуретиком, ИАПФ и антагонистом кальция — во влиянии на первичную конечную точку — фатальную ИБС и нефатальный инфаркт миокарда [6]. В результате был сделан вывод о том, что артериальное давление (АД) с помощью использованных препара-

тов можно контролировать у 2/3 больных и что для достижения целевых цифр АД (менее 140/90 мм рт.ст.), как правило, необходимо использовать комбинацию препаратов.

В заключение необходимо напомнить еще об одной проблеме, возникающей при назначении лечения в каждом отдельном случае: выбору препарата с конкретным названием. В этой связи, необходимо сказать о проблеме выбора между оригинальным лекарством и препаратом-дженериком. Под первым понимают лекарство, произведенное фирмой-разработчиком по собственной технологии, защищенное патентом. По истечении срока патента другие фирмы имеют право воспроизводить это лекарство, именно такие копии препаратов называются дженериками.

Следует подчеркнуть, что все крупные исследования, оценивающие влияние препарата на прогноз жизни и заболевания, в огромном большинстве используют только оригинальные лекарственные препараты. Поэтому крайне важен вопрос, насколько полно дженерики копируют оригинальные лекарства и, соответственно, насколько данные об эффективности и безопасности лекарства, полученные в отношении оригинальных препаратов, могут быть перенесены на дженерики.

В идеале дженерик должен иметь «доказанную терапевтическую взаимозаменяемость» с оригинальным препаратом, однако далеко не всегда данные о такой взаимозаменяемости существуют. К сожалению, есть примеры, доказывающие (в том числе, и для ИАПФ), что в действии оригинального препарата и препарата-дженерика могут наблюдаться весьма су-

щественные отличия. Так, С.В.Недогода и соавт., сравнивая гипотензивный эффект различных дженериков эналаприла с помощью суточного мониторинга АД, показали, что эффективные дозы некоторых из них могут быть выше эффективных доз оригинального препарата почти в 3 раза [7].

Применительно к лизиноприлу сказать, какой препарат является оригинальным, а какой дженериком, на первый взгляд, трудно. Необходимо напомнить, что лизиноприл был разработан и выпускался под названием принивил компанией MSD. Впоследствии лицензия на производство этого препарата была продана компании Zeneca, которая выпускала этот препарат под названием зестрил (именно под этим названием он использовался в исследованиях GISSI-3, ATLAS, ALLHAT). В России зестрил на сегодняшний день не зарегистрирован, однако имеется препарат ирумед, который выпускается компанией BELUPO по лицензии компании MSD из ее сырья и по ее оригинальной технологии. Поэтому в настоящее время в России оригинальным препаратом лизиноприла является лишь ирумед.

Таким образом, ИАПФ лизиноприл является хорошо изученным препаратом, который использовался в ряде крупных контролируемых исследований и доказал способность влиять на исходы заболеваний. Безусловно, назначать этот препарат следует стремиться именно так, как это делалось в названных выше исследованиях, и именно тогда врач вправе рассчитывать на получение таких же результатов в отношении улучшения прогноза болезни.

Литература

1. Furberg C.D. Are drugs within a class interchangeable? //Lancet 1999;354:1202-1204.
2. Furberg C.D., Pitt B. Are all angiotensin-converting enzyme inhibitors interchangeable?// J.Amer.Coll.Cardiol. 2001;37:1456-1460.
3. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction// Lancet 1994;343:1115-1122.
4. Massie B.M., Armstrong P.W., Cleland J.G.F. et al. Toleration of high doses of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with chronic heart failure// Arch. Intern. Med. 2001;161:165-171.
5. Simpson K., Jarvis B. Lisinopril. A review of its use in congestive heart failure// Drugs 2000;59:1149-1167.
6. Houston M., Asher J.R., Naftilan A.J. Hypertension Institute ALLHAT clinical review: ALLHAT not all that it's cracked up to be: review of the facts and the science// J. Amer. Nutraceutic. Association 2003;6:1-4.
7. Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ангиотензинпревращающего фермента эналаприла (ренитека, энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью // Артериальная гипертензия 2000;1:52-55.

Поступила 14/05-2004