

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в стратегиях первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

А.Е. Березин, И.С. Зозуля

Березин Александр Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней № 2 1-го медицинского факультета Запорожского государственного медицинского университета

Зозуля Иван Саввич — доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой медицины неотложных состояний Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев

Введение

Основу современной стратегии профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний составляют подходы, направленные на достижение адекватного контроля величины артериального давления (АД), ограничение формирования и прогрессирования поражений органов-мишеней, предотвращение возникновения коморбидных метаболических состояний и атеротромботических событий в различных сосудистых бассейнах (Chrysant S.G., 1998; Fenster B.E. et al., 2003; Dahlöf B. et al., 2005; Fagard R.H. et al., 2009). В качестве основной молекулярной мишени, используемой для достижения указанных целей, в последние два десятилетия используется ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), выступающий в роли универсального интегрального модулятора процессов роста и дифференцировки ткани и водно-солевого гомеостаза на разных этапах онтогенеза.

Компоненты ренин-ангиотензиновой системы

Установлено, что в физиологических условиях ренин-ангиотензиновая система (РАС) играет одну из ведущих ролей в поддержании водно-солевого равновесия и сосудистого тонуса (рис. 1). Кроме того, РАС непосредственно участвует в процессах роста и дифференцировки тканей, модуляции процессов воспаления и апоптоза, а также потенциации синтеза и секреции целого ряда нейрогуморальных субстанций (Jackson E.K., 2001).

Основным кондуктором, обеспечивающим практически все известные влияния РАС, является ангиотензин-2, образующийся из ангиотензина-1 под влиянием АПФ и/или химаз. Причем последние контролируют продукцию большей части пула локального ангиотензина-2 в тканях. Ангиотензин-2 реализует свои тонические влияния посредством стимуляции специфических рецепторов. Номенклатура, локализация и основные эффекты стимуляции рецепторов к ангиотензину-2 суммированы в табл. 1.

Установлено, что активация АТ₁-рецепторов обуславливает вазоконстрикторный эффект, стимулирует освобождение вазопрессина, альдостерона, эндотелина, норадреналина, кортикотропин-рилизинг фактора. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* установлено, что ангиотензин-2 способствует накоплению коллагенового матрикса, продукции цитокинов, адгезивных молекул, активации внутриклеточной сигнальной системы (multiple intracellular signaling cascades) посредством стимуляции киназы митогенактивирующего протеина (mitogen-activated protein — MAP), киназы тирозина и различных факторов транскрипции (Yamada T. et al., 1995; 1996; Vaughan D.E., 1997).

В многочисленных исследованиях подтверждено участие активации РАС в процессах ремоделирования сердца (Asano K. et al., 1995; Yamada T. et al., 1995; 1996). Так, большое значение придается участию ангиотензина-2 в процессах формирования патологической гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), которая связана не только с увеличением массы миокарда, но и с качественными изменениями в кардиомиоците и накоплением внеклеточного коллагенового матрикса (Singh J.P. et al., 2012).

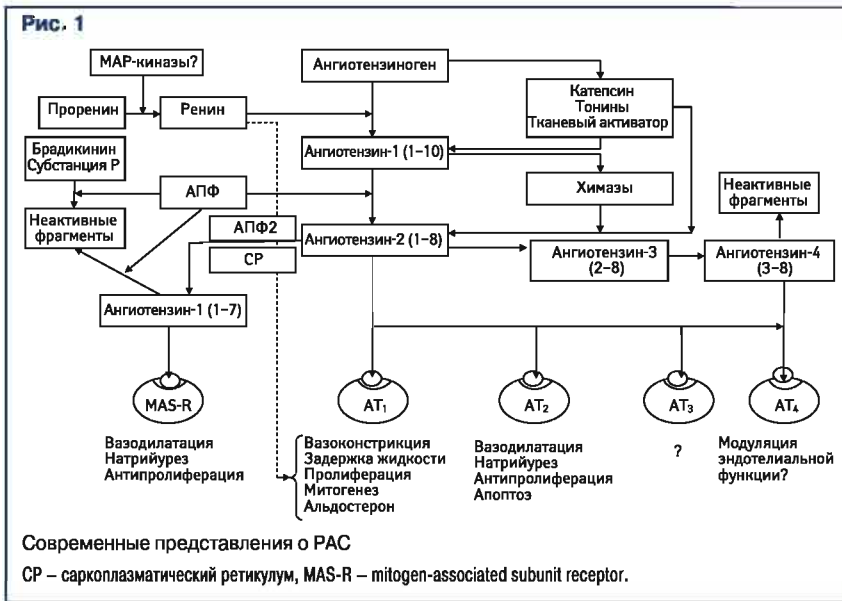
Ангиотензин-2 непосредственно способствует повышению экспрессии генов фетального фенотипа (Tikellis C., Thomas M.C., 2012), таких как гены тяжелых цепей β-миозина, скелетного α-актина, предсердного натрийуретического фактора. Повышение экспрессии фетальных изоформ контрактильных протеинов при-

водит к увеличению массы ЛЖ (Verdecchia P. et al., 2012) с последующим уменьшением в начале релаксационной, а затем и тотальной насосной функции сердца (Fournier D. et al., 2012). Кроме того, ангиотензин-2 способствует экспрессии «immediate-early», или «фетальных», генов, таких как *jun B*, *egr-1*, *c-myc*, *c-fos*, *c-jun*, ответственных за интенсивность внутриклеточного протеинсинтеза (Fournier D. et al., 2012). И хотя роль активации этих генов до конца не ясна, многие исследователи связывают повышение их экспрессии с нарушением внутриклеточного сигнального каскада и активацией фетального типа обмена веществ (Dias-Peixoto M.F. et al., 2012).

Установлено, что ангиотензин-2 может играть центральную роль и в процессах ремоделирования артерий, интенсификации оксидантного стресса и апоптоза (Yamada T. et al., 1996), возникновения и прогрессирования артериальной гипертензии (АГ) (Simon G., Altman S., 1992), сердечной недостаточности (СН) (Weber K.T., 1997), атеросклеротического повреждения сосудов (Berk V.C., Corson M.A., 1997), диабетической и недиабетической нефропатии (Border W.A., Noble N.A., 1998), ангиопатии при сахарном диабете (СД) (Border W.A., Noble N.A., 1998), эклампсии беременных, болезни Альцгеймера и многих других заболеваний (Unger T., 2001). Кроме того, ангиотензин-2 способствует индукции липолиза и деградации протеинов скелетных мышц, что приводит к гипотрофии и дисфункции поперечно-полосатых мышц у больных СН.

Таблица 1 Номенклатура, локализация и основные эффекты стимуляции рецепторов к ангиотензину-2 в соответствии с требованиями International Union of Pharmacology Committee of Receptor Nomenclature and Drug Classification (2000)

Рецептор	Лиганд	Локализация	Эффекты стимуляции
AT ₁	Ангиотензин-2	Гладкомышечные клетки, кардиомиоциты, фибробласты, нейробласты,	Васкулярные и аутопаракринные эффекты ангиотензина-2
AT ₂	Ангиотензин-2	глиальные клетки, эндокринные клетки, гепатоциты, эндотелиоциты, клетки эндометрия и плаценты	Значение уточняется
AT ₃	Ангиотензин-3	Нейробласты	Физиологическое значение не установлено
AT ₄	Ангиотензин-3-7; ангиотензин-4	Нейроциты, нейробласты, астроциты	Физиологическое значение не установлено



Необходимо отметить, что неблагоприятное влияние ангиотензина-2 в отношении прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний осуществляется независимо от его вазопрессорного эффекта (Asano K. et al., 1995). Вместе с тем участие большинства молекулярных и клеточных механизмов РАС в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний подтверждено в экспериментальных исследованиях *in vitro*. В этой связи клиническое и прогностическое значение многих из них еще требуется установить.

Таким образом, ангиотензин-2 представляется одним из центральных звеньев в сложном каскаде активации РАС, оказывающей негативное влияние на структурные и функциональные характеристики сердечно-сосудистой системы (Jackson E.K., 2001). Учитывая тот факт, что физиологическим антагонистом ангиотензина-2 является эндогенный брадикинин, постулировалось, что ограничение влияния ангиотензина-2 в отношении клеточных рецепторных субъединиц может быть достигнуто путем снижения синтеза АПФ и повышения уровня циркулирующего брадикинина за счет торможения активности дипептидиловой карбоксипептидазы, катализирующей отщепление двух аминокислотных остатков от С-конца молекул АПФ и брадикинина. Более того, хроническая блокада АПФ как молекулярной мишени рассматривалась в качестве реального способа ограничения формирования и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, повышения выживаемости и улучшения качества жизни больных высокого риска наступления сердечно-сосудистых событий. К настоящему времени это предположение полностью подтверждено результатами клинических испытаний с различным уровнем статистической мощности, а ингибиторы АПФ (иАПФ) прочно удерживают позицию наиболее назначаемого при сердечно-сосудистой патологии класса лекарственных средств с доказанной эффективностью и высокой безопасностью.

Фармакологические особенности иАПФ: фокус на лизиноприл

Традиционно лизиноприл принято относить к III поколению карбоксилсодержащих липофобных иАПФ (табл. 2). Лизиноприл является биологически активной молекулой и не требует предварительной биотрансформации в печени или энтероцитах.

После приема внутрь лизиноприл быстро всасывается, при этом биодоступность составляет в среднем 25–50%. Эффективный и терминальный периоды его полувыведения составляют 13 и 28 ч соответственно (Davis S., 2008). Препарат не подвергается пресистемному и печеночному метаболизму и имеет исключительно почечный клиренс. Отметим, что почечная экскреция лизиноприла демонстрирует практически линейную зависимость от клиренса креатинина и ассоциируется с величиной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что следует учитывать при применении препарата у пациентов с почечной недостаточностью (Davis S., 2008). Кроме того, препарат может быть элиминирован из крови больных посредством проведения диализа (Opie L.H. et al., 2002). В когорте пациентов старшего возраста биодоступность лизиноприла может повышаться на 25% (Gomez H.J. et al.,

1988), тем не менее, в коррекции суточной дозы препарата в этом случае обычно нет необходимости (Laher M.S. et al., 1988).

Антигипертензивный эффект лизиноприла проявляется в течение 30–60 мин после приема препарата внутрь, достигает максимума через 4–10 ч и сохраняется на протяжении 36 ч. Отношение остаточного (конечного) эффекта к наибольшему (пиковому) эффекту для лизиноприла колеблется от 30 до 75% и составляет в среднем 56%, что позволяет применять препарат 1 раз в сутки для достижения адекватного антигипертензивного результата (Goa K.L. et al., 1997).

Лизиноприл обычно хорошо переносится в широком диапазоне доз и демонстрирует достаточно низкую частоту отказов от лечения в связи с возникновением ожидаемых для представителей класса иАПФ побочных эффектов: сухого персистирующего кашля, артериальной гипотензии, сыпи, головокружения, диспептических расстройств, а также ангионевротического отека (Davis S., 2008). При этом препарат не оказывает негативного влияния на содержание глюкозы, мочевой кислоты крови, а также общего холестерина и компонентов липидного профиля, включая уровень аполипопротеинов, демонстрируя, таким образом, метаболическую нейтральность (Saku K. et al., 1995). Существуют сведения о благоприятном влиянии лизиноприла в отношении чувствительности тканей к инсулину, уровню глюкозы натощак и постпрандиально (Falkner B. et al., 1995; Zehetgruber M. et al., 1996). Кроме того, установлено, что сочетанное применение статинов и лизиноприла сопровождается реализацией синергичного эффекта в отношении восстановления липидного профиля плазмы крови (Spósito A.C. et al., 1999).

Антигипертензивный потенциал лизиноприла

Лизиноприл в широком диапазоне доз 2,5–40 мг/сут проявляет устойчивый дозозависимый антигипертензивный потенциал, снижая уровень офисного систолического и диастолического АД на 10–20 и 8–15 мм рт. ст. соответственно (Garavaglia G.E. et al., 1988). При однократном применении препарат не оказывает неблагоприятного влияния на суточный профиль АД, сохраняя его физиологический тренд или восстанавливая таковой, особенно в случае night-picker, что способствует предотвращению повышения уровня АД

Таблица 2

Представители семейства иАПФ	Фармакологические качества иАПФ			
	Период полувыведения, ч	% почечной экскреции	Липофильность	Соотношение Т/Р (throw/peak index), %
Сульфгидрилсодержащие иАПФ				
Каптоприл	2	95	+	25
Беназеприл	11	85	+	30
Зофеноприл	4,5	60	+	35
Карбоксилсодержащие иАПФ				
Эналаприл	11	88	+	40–64
Лизиноприл	12	70	–	30–75
Периндоприл	24	75	+	35
Гидрохлоротиазид + хинаприл	2–4	75	+	30–40
Рамиприл	8–14	85	+	50–63
Спирраприл	1,6	50	+	30–50
Трандолаприл	16–24	15	+	50–100
Фосфонилсодержащие иАПФ				
Фозиноприл	12	50	+	64

в ранние утренние часы (Garavaglia G.E. et al., 1988). Антигипертензивная эффективность лизиноприла в дозе 20 мг эквивалентна таковой 30 мг эналаприла, 10 мг небиволола, 100 мг каптоприла, 160 мг кандесартана, 100 мг лозартана, 10 мг амлодипина, 100 мг атенолола, 100 мг гидрохлоротиазида (Laplante L.E., 1994; Terpstra W.F. et al., 2001; Rosei E.A. et al., 2003; Malacco E. et al., 2004). Лизиноприл можно комбинировать практически с любым антигипертензивным лекарственным средством, исключая другой представитель иАПФ, с достижением как минимум синергичного антигипертензивного эффекта (Sengul A.M. et al., 2006; Poldermans D. et al., 2007; Bakris G.L. et al., 2010).

Влияние лизиноприла на клинические исходы у пациентов с АГ

Антигипертензивная эффективность лизиноприла составляет основу его благоприятного влияния в отношении превенции кардио- и цереброваскулярных событий, включая фатальные, у пациентов с АГ.

Среди многочисленных рандомизированных клинических испытаний (РКИ), касающихся влияния лизиноприла на твердые клинические конечные точки, РКИ ALLHAT — одно из наиболее крупных. Пациенты с АГ были распределены на группы доксазозина (n=9061), амлодипина (n=9048) и лизиноприла (n=9054). При этом исследователи получали возможность добавлять лорталидон в качестве второго антигипертензивного компонента (n=15 255) (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group, 2003). Ветвь РКИ, посвященная доксазозину, была остановлена ранее запланированного срока (приблизительно через 3,2 года после начала лечения) в связи с достоверным повышением риска возникновения инсульта (относительный риск (ОР) 1,26; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,10–1,46), СН (ОР 1,80; 95% ДИ 1,61–2,02), а также любых кардиоваскулярных событий (ОР 1,20; 95% ДИ 1,13–1,27). Через 6 лет наблюдения частота возникновения первичной конечной точки в группе лорталидона составила 11,5%. При этом не получено достоверных отличий в этом отношении у пациентов, получавших блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) (11,3%; ОР 0,98; 95% ДИ 0,90–1,07) или иАПФ (11,4%; ОР 0,99; 95% ДИ 0,91–1,08). Исследователи отметили, что в группе БМКК частота возникновения СН была несколько выше, чем в группе лорталидона (ОР 1,38, 95% ДИ 1,25–1,52). Близкий результат получен и у пациентов, получавших иАПФ, для которых ОР возникновения СН (1,19; 95% ДИ 1,07–1,31), инсульта (1,15; 95% ДИ 1,02–1,30) и любых кардиоваскулярных событий (1,10; 95% ДИ 1,05–1,16) был несколько выше, чем у лиц, леченных диуретиком. Регрессионный post-hoc анализ показал, что на полученный результат не оказывали влияния такие факторы, как СД или нефропатия (Barzilay J.I. et al., 2004; Rahman M. et al., 2005; Whelton P.K. et al., 2005). С другой стороны, лизиноприл эффективно предотвращал возникновение новых случаев СД 2-го типа в когорте больных АГ, что рассматривается как

проявление способности препарата ограничивать формирование и прогрессирование сопутствующих метаболических коморбидных состояний, способных оказывать самостоятельное влияние на клинические исходы (Black H., Davis B., 2005). Известны наблюдения, свидетельствующие о том, что иАПФ лизиноприл может быть применен в ранний постинсультный период с целью достижения более гладкого контроля за АД и редукции риска повторных церебральных событий (Wilson E.C. et al., 2010; Shaw L. et al., 2011).

Влияние лизиноприла на клинические исходы у пациентов с инфарктом миокарда

В ряде РКИ изучали эффективность и безопасность иАПФ у пациентов в острый период инфаркта миокарда (ИМ), поскольку теоретические обоснования подобного подхода выглядели убедительно (Abdulla J. et al., 2007). Так, предполагалось, что раннее применение иАПФ позволит предотвратить прогрессирование постинфарктного ремоделирования и будет способствовать снижению вероятности наступления смертельного исхода (Danchin N., 2009). Вместе с тем, результаты РКИ CONSENSUS II и PREAMI, посвященных этому вопросу, оказались неблагоприятными для некоторых иАПФ, в основном таких как эналаприлат и периндоприл, продемонстрировавших повышение риска наступления смертельного исхода уже в краткосрочной перспективе (Swedberg K. et al., 1992; ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group, 1998). Многие эксперты полагают, что основной причиной, приведшей к появлению подобного результата, могла стать гемодинамическая нестабильность и артериальная гипотензия как эффект первой дозы (ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group, 1998; van de Werf F. et al., 2003). В то же время в РКИ GISSI-3 получены доказательства существования реверсии показателя 6-недельной кардиоваскулярной смерти (11%; p=0,05) и частоты смертельного исхода в 1-е сутки терапии (–40%; p<0,05) в когорте пациентов с острым ИМ при применении лизиноприла по сравнению с плацебо при начале терапии в первые 24 ч заболевания (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico-3, 1994; Zuanetti G. et al., 1997). В последующем в некоторых исследованиях получены обнадеживающие результаты, касающиеся позитивного влияния лизиноприла в отношении величины объемного коронарного кровотока (Akinboboye O.O. et al., 2002), подтвердившие первоначальные данные экспериментальных исследований, проведенных в этом направлении (Rabkin S.W., 1993). Более того, оказалось, что у пациентов с ИМ с сопутствующим СД клиническая результативность применения иАПФ существенно выше, чем у лиц без метаболических коморбидных состояний в анамнезе (Gottlieb S. et al., 2003). При этом иАПФ оказались способными оказывать благоприятное влияние в отношении частоты возникновения и длительности персистенции ишемических изменений на электрокардиограмме (Perine C.J. et al., 2003). Кроме того, существовали данные о возмож-

ности реализации клинически значимого фибринолитического, антиагрегантного, кардиопротекторного потенциала иАПФ (Bauriedel G. et al., 2003; Kumar R. et al., 2008).

Таким образом, раннее назначение некоторых иАПФ, например лизиноприла, в когорте больных с острым ИМ в целом выглядело оптимистично вследствие представленных доказательств, свидетельствующих о повышении вероятности выживаемости пациентов и улучшении коронарного кровотока. Тем не менее, действующие клинические рекомендации не рассматривают перспективу раннего (<24 ч) применения иАПФ у пациентов с острым ИМ (van de Werf F. et al., 2003).

Дозозависимое влияние лизиноприла в отношении выживаемости у пациентов с документированной дисфункцией миокарда ЛЖ

Необходимо отметить, что с патофизиологической точки зрения манифестация СН является отражением качества новой стадии в эволюции кардиоваскулярного заболевания, при которой прогрессирование последнего не всегда ассоциируется с инициальным этиологическим фактором. Прогрессирующее ремоделирование сердца и сосудов, ренальная дисфункция, периферическая миопатия, метаболические нарушения и анемия, ассоциированные с нейрогуморальной и провоспалительной активацией, могут оказывать гораздо более выраженное влияние на клинические исходы и вероятность выживания, чем этиологическая принадлежность СН.

В ранних испытаниях, проведенных в основном в 80-е и первую половину 90-х годов XX ст., установлено, что в когорте пациентов с асимптомной и манифестной СН лизиноприл проявляет благоприятный гемодинамический потенциал, способствуя снижению периферического сосудистого сопротивления, давления заклинивания в легочной артерии, потенцированию суточного диуреза и повышению контрактильной способности ЛЖ (Dickstein K. et al., 1986). При этом многие исследователи отмечали, что препарат реализует свой гемодинамический потенциал на фоне снижения выраженности нейрогуморальной и провоспалительной активации, которые рассматриваются в качестве независимых маркеров кардиоваскулярного риска (De Vecchis R. et al., 2011). С последним обстоятельством, вероятно, и был связан позитивный эффект лизиноприла в отношении снижения риска наступления смертельного исхода у больных СН, включая внезапную смерть, вероятность наступления летального исхода от всех причин, а также риск возникновения фибрилляции предсердий и потребности в повторной госпитализации (Priori S.G. et al., 2001; 2003). При проведении РКИ ATLAS удалось убедительно продемонстрировать существование дозозависимого влияния лизиноприла в отношении выживаемости у пациентов с СН ишемического генеза (Packer M. et al., 1999). В последующем данные, полученные в результате этого испытания, явились основанием для пересмотра рекомендаций по использованию целевых и поддерживаю-

щих доз иАПФ у пациентов с СН. К настоящему времени необходимость в длительном применении наиболее высокой из возможных доз иАПФ (40 мг/сут для лизиноприла) с целью улучшения клинических исходов пациентов с документированной дисфункцией миокарда различной этиологии при отсутствии традиционных противопоказаний является общепризнанной.

Органопротекторные качества лизиноприла

Для лизиноприла описан клинически значимый органопротекторный потенциал, реализующийся в способности индуцировать реверсию гипертрофии миокарда ЛЖ, снижать жесткость стенок артерий, предотвращать возникновение и прогрессирование ангиопатии, включая гипертензивную ангиопатию и ретинопатию у пациентов с СД, а также антипротеинурический эффект (Rizzoni D. et al., 1997; EUCLID study group, 1997; Chaturvedi N. et al., 1998; Sengul A.M. et al., 2006). Необходимо отметить, что реализующиеся органопротекторные качества лизиноприла не коррелируют в полной мере с его антигипертензивным потенциалом, хотя и проявляют дозозависимый характер, один из наиболее высоких в своем классе (Oren S. et al., 1996). Механизм реализации потенциальных органопротекторных качеств лизиноприла представлен на рис. 2.

В то же время идея о позитивном влиянии органопротекторных качеств иАПФ на выживаемость и прогноз не всегда является атрибутом специально спланированных исследований, посвященных непосредственно АГ, а, скорее, экстраполируется на эту популяцию после благоприятного завершения исследований, проведенных в когорте пациентов высокого кардиоваскулярного риска. Так, в испытании HOPE установлено значительное снижение относительного риска ИМ (20%), инсульта (32%), коронарных реваскуляризационных процедур (15%) и прогрессирования тяжести стенокардии (11%) на протяжении 5 лет наблюдения в когорте пациентов высокого кардиоваскулярного риска. Вместе с тем благоприятное влияние иАПФ рамиприла в отношении ве-

роятности возникновения кардиоваскулярных событий тесно зависело от выраженности редукции системного АД, что не может быть принято во внимание как проявление органопротекторных свойств препарата (Svensson P. et al., 2001). В последующем в РКИ EUROPA была предпринята попытка продемонстрировать позитивное влияние еще одного иАПФ периндоприла в отношении клинических исходов у пациентов высокого кардиоваскулярного риска, ассоциированного с ишемической болезнью сердца (ИБС). При этом среди больных, участвовавших в этом испытании, в 27% случаев верифицирована АГ, а в 12% — СД (Fox K.M.; EUROPEAN trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators, 2003). Средний период наблюдения составил 4,2 года. В качестве первичной твердой конечной точки использовалась комбинация частоты кардиоваскулярной смерти, ИМ или остановки сердца. Анализ полученных данных свидетельствует, что в группе периндоприла уровень АД оказался на 9/4 мм рт. ст. ниже, чем в группе плацебо. Первичная конечная точка верифицирована у 8% пациентов в группе периндоприла и у 10% — в группе плацебо (ОР 0,8; 95% ДИ 0,71–0,91). По мнению многих исследователей, полученный результат является атрибутом антигипертензивных качеств иАПФ периндоприла (Kwaku M. et al., 2003). Подобные данные удалось продемонстрировать и в отношении редукции частоты инсульта в когорте лиц, получавших иАПФ периндоприл. Так, в РКИ PROGRESS достоверные различия в частоте возникновения первичной твердой конечной точки (новые случаи инсульта) между группами периндоприла и плацебо (10 и 14% соответственно; ОР 0,72; 95% ДИ 0,62–0,83) тесно ассоциировались с выраженностью антигипертензивного эффекта иАПФ (PROGRESS collaborative group, 2001). Причем добавление тиазидоподобного диуретика индапамида способствовало дополнительному снижению риска возникновения инсульта пропорционально редукции системного АД (ОР 0,52; 95% ДИ 0,46–0,70). Кроме того, существуют данные специально спланированных РКИ, таких как PEACE

и CAMELOT, при интерпретации которых не отмечено существенных затруднений, поскольку запланированные различия в частоте достижения первичной твердой конечной точки между группами иАПФ и плацебо так и не были достигнуты (Nissen S.E. et al., 2004; Braunwald E. et al.; The PEACE trial investigators, 2004).

Таким образом, для иАПФ рамиприла и периндоприла не представлено прямых доказательств существования клинически значимого органопротекторного потенциала вне их антигипертензивной результативности у пациентов высокого кардиоваскулярного риска.

Перспективы применения лизиноприла у пациентов с ангиографически документированной ИБС

Действующие клинические рекомендации рассматривают иАПФ как основу стратегии, направленной на улучшение клинических исходов у пациентов высокого кардиоваскулярного риска, включая лиц с ранее документированной ИБС (Dapchin N., 2009). В этом контексте весьма интересными представляются результаты РКИ COURAGE, впервые продемонстрировавшие наличие преимуществ консервативной стратегии лечения, включающей иАПФ лизиноприл, перед инвазивным подходом (перкутанное коронарное вмешательство) у пациентов с многососудистым поражением (Kereiakes D.J. et al., 2007). Несмотря на то что в группе сравнения пациенты не всегда получали адекватную терапию, эти данные, вероятно, могут расширить наши возможности в отношении улучшения клинических исходов, включая фатальные атеротромботические события, у пациентов, для которых проведение перкутанного коронарного вмешательства не всегда является доступным (Diamond G.A., Kaul S., 2007).

Эффективность лизиноприла у пациентов с диабетической нефропатией

Рациональность применения иАПФ лизиноприла у пациентов с СД с целью предотвращения манифестации нефропатии была продемонстрирована в РКИ EUCLID (The EUCLID study group, 1997). Результаты этого РКИ свидетельствуют, что по сравнению с плацебо лизиноприл в дозе 10–20 мг/сут, вызывая даже умеренное снижение диастолического АД, приводит к достоверной реверсии экскреции альбуминурии (~50%). Кроме того, известны сведения о способности лизиноприла предотвращать появление тубулярной дисфункции у пациентов с нефропатией различной этиологии (Holecki M. et al., 2011; Slagman M.C. et al., 2011).

Учитывая полученные данные о клинически значимом нефропротекторном эффекте лизиноприла, в настоящее время проводится достаточно большое количество РКИ, уточняющих перспективы более широкого применения этого препарата в когорте пациентов с различными хроническими заболеваниями почек. Так, в 4-летнем РКИ HALT Progression of Polycystic Kidney Disease продолжает изучаться антипротеинурический и нефропротекторный потенциал лизино-

Рис. 2



прилу пациентов (n=1018) с поликистозной трансформацией почек. Исследование не завершено, результаты ожидаются в апреле 2013 г. В РКИ VA NEPHRON-D: Diabetes in Nephropathy Study предполагается продолжить изучение влияния лизиноприла на выживаемость пациентов с мягкой и умеренной хронической почечной недостаточностью (СКФ >30 мл/мин/1,73 м²), развившейся вследствие СД, а также уточнить вариабельность наиболее оптимальных доз этого лекарственного средства.

Известны данные о благоприятном влиянии лизиноприла на состояние почечной функции, уровень АД и выраженность протеинурии в когорте детей с СД 1-го типа (Raes A. et al., 1997). Кроме того, необходимо отметить, что в суточной дозе 0,1 мг/кг массы тела лизиноприл продемонстрировал отчетливый антигипертензивный потенциал, ассоциированный с выраженным антипротеинурическим эффектом в популяции детей с хроническим заболеванием почек, не связанным с СД (Raes A. et al., 2007). При этом средний период наблюдения составил 9,1 года, в течение которого не отмечено негативного влияния препарата на отношении роста и развития детей. Более того, в настоящее время проводится крупное РКИ PTN LISINO (Safety Study of Lisinopril in Children and Adolescents With a Kidney Transplant), посвященное оценке эффективности и безопасности лизиноприла у детей в возрасте старше 6 лет, перенесших трансплантацию почек. Предполагается, что лизиноприл окажется способен предотвращать новые случаи кардиоваскулярных заболеваний, включая СН, АГ и мозговой инсульт, а также реакции хронического отторжения трансплантата и выраженность протеинурии. При этом будут определены оптимальные дозы для каждой возрастной популяции детей, участвующих в исследовании. Результаты станут доступными к февралю 2013 г.

В заключение отметим, что ИАПФ сохраняют свое значение как основные кардиоваскулярные лекарственные средства с доказанной эффективностью и приемлемым профилем безопасности, оказывающие благоприятное влияние на ближайший и отдаленный прогноз. В то же время терапевтический потенциал ИАПФ может не быть атрибутом класс-специфических качеств и, вероятно, является проявлением специфических особенностей молекул. ИАПФ лизиноприл отвечает современным требованиям безопасности, имеет высокий терапевтический потенциал, широкий спектр доказательной базы и рекомендован для применения у пациентов с АГ, СН, диабетической нефропатией, а также с целью профилактики кардиоваскулярных событий.

Список использованной литературы

Abdulla J., Bariera S., Latini R. et al. (2007) A systematic review: effect of angiotensin converting enzyme inhibition on left ventricular volumes and ejection fraction in patients with a myocardial infarction and in patients with left ventricular dysfunction. *Eur. J. Heart Fail.*, 9(2): 129–135.
ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group (1998) Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction:

systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation*, 97(22): 2202–2212.
Akinboboye O.O., Chou R.L., Bergmann S.R. (2002) Augmentation of myocardial blood flow in hypertensive heart disease by angiotensin antagonists: a comparison of lisinopril and losartan. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 40(4): 703–709.
Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group (2003) Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension*, 42(3): 239–246.
Asano K., Minobe W., Mitchusson K.D. et al. (1995) Selective down-regulation of angiotensin II AT₁ receptors in failing human heart: relationship to β-receptor down-regulation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 25: 291A.
Bakris G.L., Iyengar M., Lukas M.A. et al. (2010) Effect of combining extended-release carvedilol and lisinopril in hypertension: results of the COSMOS study. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 12(9): 678–686.
Barzilai J.I., Davis B.R., Bettencourt J. et al.; ALLHAT Collaborative Research Group (2004) Cardiovascular outcomes using doxazosin vs. chlorthalidone for the treatment of hypertension in older adults with and without glucose disorders: a report from the ALLHAT study. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 6(3): 116–125.
Bauriedel G., Skowasch D., Schneider M. et al. (2003) Antiplatelet effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors compared with aspirin and clopidogrel: a pilot study with whole-blood aggregometry. *Am. Heart J.*, 145(2): 343–348.
Berk B.C., Corson M.A. (1997) Angiotensin II signal transduction in vascular smooth muscle: role of tyrosine kinases. *Circ. Res.*, 80(5): 607–616.
Black H., Davis B.; ALLHAT Collaborative Research Group (2005) Clinical outcomes in participants with cardiovascular dysmetabolic syndrome in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J. Hypertens.*, 23(Suppl. 2): S146.
Border W.A., Noble N.A. (1998) Interactions of transforming growth factor-beta and angiotensin II in renal fibrosis. *Hypertension*, 31(1 Pt. 2): 181–188.
Braunwald E., Domanski M.J., Fowler S.E. et al.; PEACE Trial Investigators (2004) Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 351(20): 2058–2068.
Chaturvedi N., Sjolie A.K., Stephenson J.M. et al. (1998) Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. *EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Lancet*, 351(9095): 28–31.
Chrysant S.G. (1998) Vascular remodeling: the role of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am. Heart J.*, 135(2 Pt. 2): S21–S30.
Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al.; ASCOT Investigators (2005) Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 366(9489): 895–906.
Danchin N. (2009) Should angiotensin-converting enzyme inhibitors be used in all patients with coronary artery disease or restricted to those with a history of myocardial infarction or myocardial revascularization? *Arch. Cardiovasc. Dis.*, 102(2): 81–83.
Davis S. (2008) Lisinopril. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, pp. 1–5.
De Vecchis R., Di Biase G., Ariano C. et al. (2011) ACE-inhibitor therapy at relatively high doses and risk of renal worsening in chronic heart failure. *Arq. Bras. Cardiol.*, 97(6): 507–516.
Diamond G.A., Kaul S. (2007) COURAGE under fire: on the management of stable coronary disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 50(16): 1604–1609.

Dias-Peixoto M.F., Ferreira A.J., Almeida P.W. et al. (2012) The cardiac expression of Mas receptor is responsive to different physiological and pathological stimuli. *Peptides*, Apr. 6 [Epub ahead of print].
Dickstein K., Aarsland T., Woie L. et al. (1986) Acute hemodynamic and hormonal effects of lisinopril (MK-521) in congestive heart failure. *Am. Heart J.*, 112(1): 121–129.
EUCLID Study Group (1997) Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normal albuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet*, 349(9068): 1787–1792.
Fagard R.H., Celis H., Thijs L., Wouters S. (2009) Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension*, 54(5): 1084–1091.
Falkner B., Canessa M., Anzalone D. (1995) Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril) on insulin sensitivity and sodium transport in mild hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 8(5 Pt. 1): 454–460.
Fenster B.E., Tsao P.S., Rockson S.G. (2003) Endothelial dysfunction: clinical strategies for treating oxidant stress. *Am. Heart J.*, 146(2): 218–226.
Fournier D., Luft F.C., Bader M. et al. (2012) Emergence and evolution of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J. Mol. Med. (Berl.)*, Apr. 14 [Epub ahead of print].
Fox K.M.; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators (2003) Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*, 362(9386): 782–788.
Garavaglia G.E., Messeri F.H., Nunez B.D. et al. (1988) Immediate and short-term cardiovascular effects of a new converting enzyme inhibitor (lisinopril) in essential hypertension. *Am. J. Cardiol.*, 62(13): 912–916.
Goa K.L., Haria M., Wilde M.I. (1997) Lisinopril. A review of its pharmacology and use in the management of the complications of diabetes mellitus. *Drugs*, 53(6): 1081–1105.
Gomez H.J., Smith S.G. 3rd., Moncloa F. (1988) Efficacy and safety of lisinopril in older patients with essential hypertension. *Am. J. Med.*, 85(3B): 35–37.
Gottlieb S., Leor J., Shotan A. et al.; Working Group on Intensive Cardiac Care, Israel Heart Society (2003) Comparison of effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction in diabetic versus nondiabetic patients. *Am. J. Cardiol.*, 92(9): 1020–1025.
Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico (1994) GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. Lancet*, 343(8906): 1115–1122.
Holecki M., Szewieczek J., Chudek J. (2011) Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors beyond lowering blood pressure — are they important for doctors? *Pharmacol. Rep.*, 63(3): 740–751.
Jackson E.K. (2001) Renin and angiotensin. In: J.G. Hardman, L.E. Limbird (Eds.) *The pharmacological basis of therapeutics*, 10th Ed. McGraw Hill, New York, pp. 809–841.
Kereiakes D.J., Teirstein P.S., Sarembock I.J. et al. (2007) The truth and consequences of the COURAGE trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 50(16): 1598–1603.
Kumar R., Singh V.P., Baker K.M. (2008) The intracellular renin-angiotensin system: implications in cardiovascular remodeling. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 17(2): 168–173.
Kwaku M., Burman K.D., Becker K.L., Mannan M. (2003) The EUROPA trial. *Lancet*, 362(9399): 1935.
Laher M.S., Donohoe J.F., Kelly J.G., Doyle G.D. (1988) Antihypertensive and renal effects of lisinopril in older patients with hypertension. *Am. J. Med.*, 85(3B): 38–43.

Laplante L.E. (1994) Lisinopril versus atenolol in the treatment of patients with mild-to-moderate essential hypertension. *Curr. Ther. Res.*, 55(9): 1027–1037.

Malacco E., Santonastaso M., Vari N.A. et al.; **Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril Study** (2004) Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: the Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril (PREVAIL) study. *Clin. Ther.*, 26(6): 855–865.

Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al.; **CAMELOT Investigators** (2004) Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 292(18): 2217–2225.

Opie L.H., Haus M., Commerford P.J. et al. (2002) Antihypertensive effects of angiotensin converting enzyme inhibition by lisinopril in post-transplant patients. *Am. J. Hypertens.*, 15(10 Pt. 1): 911–916.

Oren S., Grossman E., Frohlich E.D. (1996) Reduction in left ventricular mass in patients with systemic hypertension treated with enalapril, lisinopril, or fosinopril. *Am. J. Cardiol.*, 77(1): 93–96.

Packer M., Poole-Wilson P.A., Armstrong P.W. et al. (1999) Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *ATLAS Study Group. Circulation*, 100(23): 2312–2318.

Pepine C.J., Rouleau J.L., Annis K. et al.; **QUASAR Study Group** (2003) Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on transient ischemia: the Quinapril Anti-Ischemia and Symptoms of Angina Reduction (QUASAR) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 42(12): 2049–2059.

Poldermans D., Glazes R., Karglannis S. et al. (2007) 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.*, 29(2): 279–289.

Priori S.G., Allet E., Blomstrom-Lundqvist C. et al. (2001) Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 22(16): 1374–1450.

Priori S.G., Allet E., Blomstrom-Lundqvist C. et al.; **European Society of Cardiology** (2003) Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 24(1): 13–15.

PROGRESS Collaborative Group (2001) Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*, 358(9287): 1033–1041.

Rabkin S.W. (1993) Lisinopril increases the recovery during reoxygenation and resistance to oxidative damage in cardiomyocytes. *Eur. J. Pharmacol.*, 238(1): 81–88.

Raes A., Malfait F., Van Aken S. et al. (2007) Lisinopril in paediatric medicine: a retrospective chart review of long-term treatment in children. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 8(1): 3–12.

Raes A., Van Aken S., Vande Walle J. et al. (1997) Are renal hypertrophy and renal functional abnormalities reversible in children with IDDM? *Pediat. Nephrol.*, 11: C38.

Rahman M., Pressel S., Davis B.R. et al. (2005) Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch. Intern. Med.*, 165(8): 936–946.

Rizzoni D., Muesan M.L., Porteri E. et al. (1997) Effects of long-term antihypertensive treatment with lisinopril on resistance arteries in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J. Hypertens.*, 15(2): 197–204.

Rosei E.A., Rizzoni D., Comini S., Boari G.; **Nebivolol-Lisinopril Study Group** (2003) 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 Suppl.*, 1: 30–35.

Saku K., Liu K., Takeda Y. et al. (1995) Effects of lisinopril and bisoprolol on lipoprotein metabolism in patients with mild-to-moderate essential hypertension. *Clin. Ther.*, 17(6): 1136–1146.

Sengul A.M., Altuntas Y., Kırıklı A., Aydın L. (2006) Beneficial effect of lisinopril plus telmisartan in patients with type 2 diabetes, microalbuminuria and hypertension. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 71(2): 210–219.

Shaw L., Price C., McLure S. et al. (2011) Paramedic Initiated Lisinopril For Acute Stroke Treatment (PIL-FAST): study protocol for a pilot randomised controlled trial. *Trials*, 12: 152.

Simon G., Altman S. (1992) Subpressor angiotensin II is a bifunctional growth factor of vascular muscle in rats. *J. Hypertens.*, 10(10): 1165–1171.

Singh J.P., Kulik A., Levin R. et al. (2012) Renin-angiotensin-system modulators and the incidence of atrial fibrillation following hospitalization for coronary artery disease. *Europace*, Apr. 26 [Epub ahead of print].

Slagman M.C., Waanders F., Hemmelder M.H. et al.; **Holland Nephrology Study Group** (2011) Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: randomised controlled trial. *BMJ*, 343: d4366.

Spósito A.C., Mansur A.P., Coelho O.R. et al. (1999) Additional reduction in blood pressure after cholesterol-lowering treatment by statins (lovastatin or pravastatin) in hypercholesterolemic patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors (enalapril or lisinopril). *Am. J. Cardiol.*, 83(10): 1497–1499.

Svensson P., de Faire U., Sleight P. et al. (2001) Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE Substudy. *Hypertension*, 38(6): E28–E32.

Swedberg K., Held P., Kjeksus J. et al. (1992) Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N. Engl. J. Med.*, 327(10): 678–684.

Terpstra W.F., May J.F., Smit A.J. et al. (2001) Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J. Hypertens.*, 19(2): 303–309.

Tikellis C., Thomas M.C. (2012) Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. *Int. J. Pept.*, 2012: 256–294.

Unger T. (2001) Pharmacological properties of angiotensin II antagonists: examining all the therapeutic implications. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 2 Suppl. 2: S4–S7.

van de Werf F., Ardissino D., Betriu D. et al.; **Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology** (2003) Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 24(1): 28–66.

Vaughan D.E. (1997) The renin-angiotensin system and fibrinolysis. *Am. J. Cardiol.*, 79(5A): 12–16.

Verdecchia P., Gentile G., Angeli F., Reboldi G. (2012) Beyond blood pressure: evidence for cardiovascular, cerebrovascular, and renal protective effects of renin-angiotensin system blockers. *Thromb. Cardiovasc. Dis.*, Apr. 23 [Epub ahead of print].

Weber K.T. (1997) Extracellular matrix remodeling in heart failure: a role for de novo angiotensin II generation. *Circulation*, 96(11): 4065–4082.

Whelton P.K., Barzilay J., Cushman W.C. et al.; **ALLHAT Collaborative Research Group** (2005) Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch. Intern. Med.*, 165(12): 1401–1409.

Wilson E.C., Ford G.A., Robinson T. et al. (2010) Controlling hypertension immediately post stroke: a cost utility analysis of a pilot randomised controlled trial. *Cost. Eff. Resour. Alloc.*, 8: 3.

Yamada T., Horiuchi M., Dzau V.J. (1995) Mitogen-activated protein (MAP) kinase phosphorylation by angiotensin II type 2 receptor induces apoptosis. *Circulation*, 92: 1–499.

Yamada T., Horiuchi M., Dzau V.J. (1996) Angiotensin II type 2 receptor mediates programmed cell death. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93(1): 156–160.

Zehetgruber M., Beckmann R., Gabriel H. et al. (1996) The ACE-inhibitor lisinopril affects plasma insulin levels but not fibrinolytic parameters. *Thromb. Res.*, 83(2): 143–152.

Zuanetti G., Latini R., Maggioni A.P. et al. (1997) Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study. *Circulation*, 96(12): 4239–4245.

Тестовые вопросы

(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)

1. иАПФ рекомендованы в рутинной клинической практике для:

- лечения АГ
- профилактики и лечения СН
- вторичной профилактики кардиоваскулярных событий
- улучшения прогноза у пациентов с диабетической и недиабетической нефропатией
- все вышеуказанное верно

2. иАПФ лизиноприл по своим фармакологическим качествам относится к:

- карбоксилсодержащим липофобным иАПФ
- карбоксилсодержащим липофильным иАПФ
- сульфгидрилсодержащим липофобным иАПФ
- фосфонилсодержащим липофильным иАПФ
- правильного ответа нет

3. Молекула иАПФ лизиноприла подвергается:

- пресистемному метаболизму в энтероцитах

- пресистемному метаболизму в гепатоцитах
- постсистемной деградации в гепатоцитах
- системной энзиматической деградации
- не подвергается пре- и постсистемному метаболизму

4. Органопротекторные качества иАПФ лизиноприла преимущественно связаны с его:

- антиатерогенным потенциалом
- способностью к стимуляции эндотелийзависимой вазодилатации
- антиаритмической активностью

- антипролиферативной активностью
- все перечисленное верно

5. Эффективный и терминальный периоды полувыведения иАПФ лизиноприла составляют:

- 13 и 28 ч
- 2 и 8 ч
- 8 и 14 ч
- 6 и 12 ч
- 12 и 24 ч

6. У пациентов с АГ иАПФ лизиноприл оказывает благоприятное влияние в отношении:

- выживаемости
- реверсии поражения органов-мишеней
- улучшения качества жизни
- снижения вероятности возникновения кардио- и цереброваскулярных событий
- все вышеуказанное верно

7. Для достижения наиболее мощного позитивного влияния в отношении выживаемости у пациентов с документированной СН иАПФ лизиноприл может быть назначен в суточной дозе:

- 5 мг
- 10 мг
- 20 мг
- 30 мг
- 40 мг

8. У пациентов с СН позитивное влияние в отношении выживаемости иАПФ лизиноприла связано со:

- снижением риска наступления внезапной сердечной смерти
- снижением вероятности прогрессирования СН
- снижением риска возникновения фибрилляции предсердий
- снижением частоты любых кардиоваскулярных событий
- все вышеуказанное верно

9. В соответствии с действующими

клиническими соглашениями по лечению ИМ с/без зубца Q с сопутствующей дисфункцией миокарда иАПФ можно назначать:

- в первые часы ИМ
- в течение 1-х суток ИМ
- через 24–48 ч после появления первых симптомов ИМ
- только при стабильной гемодинамике независимо от периода развития ИМ
- не назначают никогда

10. Назначение иАПФ лизиноприла пациентам с хроническим заболеванием почек способствует:

- повышению вероятности выживания почечной ткани
- снижению риска прогрессирования заболевания
- снижению сопутствующего кардиоваскулярного риска
- редукции потребности в проведении процедур заместительной терапии
- все вышеуказанное верно

11. В Украине иАПФ лизиноприл рекомендован для профилактики и лечения АГ в следующих когортах пациентов:

- детей с возраста 6 лет
- подростков
- взрослых лиц
- пациентов пожилого и старческого возраста
- все вышеуказанное верно

12. Антигипертензивный эффект лизиноприла:

- проявляется в течение 10 мин после приема препарата внутрь, достигает максимума через 3 ч и сохраняется на протяжении 24 ч
- проявляется в течение 30–60 мин после приема препарата внутрь, достигает максимума через 4–10 ч и сохраняется на протяжении 36 ч
- проявляется в течение 15 мин после приема препарата внутрь, достигает максимума через 3 ч и сохраняется на протяжении 12 ч

13. Сочетанное применение статинов с лизиноприлом:

- сопровождается реализацией синергичного антигипертензивного эффекта
- не сопровождается потенцированием благоприятных эффектов обоих лекарственных средств
- сопровождается реализацией синергичного гиполипидемического эффекта

14. Влияние лизиноприла на клинические исходы у пациентов с ИМ

- в РКИ CONSENSUS II и PREAMI получены доказательства существенной реверсии показателя кардиоваскулярной смерти и частоты смертельного исхода при применении иАПФ
- в РКИ GISSI-3 получены доказательства существенной реверсии показателя 6-недельной кардиоваскулярной смерти и частоты смертельного исхода в 1-е сутки терапии лизиноприлом
- эффективность лизиноприла у пациентов с острым ИМ не установлена

15. При проведении РКИ ATLAS:

- для иАПФ рамиприла и периндоприла не было представлено прямых доказательств существования клинически значимого органопротекторного потенциала вне их антигипертензивной результативности у пациентов высокого кардиоваскулярного риска
- для лизиноприла описан клинически значимый органопротекторный потенциал, реализующийся в способности индуцировать реверсию гипертрофии миокарда ЛЖ, снижать жесткость стенок артерий, предотвращать возникновение и прогрессирование ангиопатии, включая гипертензивную ангиопатию и ретинопатию у пациентов с СД, а также антипротеинурический эффект
- продемонстрирована необходимость длительного применения лизиноприла в высокой дозе (40 мг/сут) с целью улучшения клинических исходов у пациентов с документированной дисфункцией миокарда различной этиологии при отсутствии традиционных противопоказаний

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала www.umj.com.ua или

отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 01001, Киев-1, а/я «В»-82 с пометкой «Дистанционное обучение on-line»

Контактные данные:

ФИО _____
 Почтовый адрес: индекс _____
 область _____
 район _____
 город _____
 улица _____
 дом _____
 квартира _____
 Телефон _____
 E-mail _____