

О.А. Федорова

Редакция журнала «Український медичний часопис»

# Блокада ренин-ангиотензин-альдостеронової системи у пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком і коморбідними станами. Лінотор®

Стаття містить огляд сучасних представлень про медикаментозну тактику ведення пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком в межах концепції гіперактивації ренин-ангиотензин-альдостеронової системи як патофізіологічної основи серцево-судинного континуума. Розглянуті базові принципи фармакологічної блокади ренин-ангиотензин-альдостеронової системи в клінічній практиці з акцентом на особливостях гідрофільного інгібітора ангиотензинпревращающего фермента лізиноприла і перевагах його застосування у хворих з коморбідними станами.

**Ключові слова:** високий кардіоваскулярний ризик, ренин-ангиотензин-альдостеронова система, інгібітори ангиотензинпревращающего фермента.

## Введение

В настоящее время общепризнанной стратегией лечения больных с артериальной гипертензией (АГ) является не столько достижение контролируемого артериального давления (АД), сколько предупреждение и/или максимально возможное отдаление во времени поражения органов-мишеней. Следствием такого поражения является развитие сердечно-сосудистых осложнений и тяжелых клинических состояний — прогрессирующего атеросклероза, аритмии, инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта, хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической почечной недостаточности (ХПН).

Согласно последним Рекомендациям Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского кардиологического общества (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology — ESH/ESC) 2007 г. и их пересмотру 2009 г., современные подходы к ведению пациентов с АГ базируются на стратификации индивидуального кардиоваскулярного риска пациента и формировании медикаментозной тактики ведения больного с учетом уровня АД, факторов риска, субклинического поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний — сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек (Mancia G. et al., 2007; 2009).

В докладе ESH по итогам семинара, проведенного в сентябре 2009 г. и посвященного анализу существующих клинических и экономических барьеров на пути к широкому внедрению во врачебную практику превентивной терапии, отмечено, что фундаментальной основой современных клинических подходов, в особенности на уровне первичного

звена, должны стать тщательная оценка кардиоваскулярного риска пациента и определение конечных клинических целей. Особый акцент сделан на повышении качества стратификации индивидуального риска пациента и применении всего арсенала средств, соответствующих как степени риска, так и достижению индивидуальных целей для каждого больного (Zappad F. et al., 2012).

Органопротекторный аспект клинических протоколов лечения пациентов с АГ, формирующихся с позиций доказательной медицины, базируется на концепции сердечно-сосудистого континуума.

Эта концепция, предложенная V. Dzau и E. Braunwald в 1991 г., на сегодняшний день является общепризнанной в понимании развития важнейших сердечно-сосудистых заболеваний и обосновании превентивной медикаментозной терапии.

## Патофизиологический каскад сердечно-сосудистого континуума

Концепция сердечно-сосудистого континуума отражает прогрессирующую цепь патогенетических событий, развитие которых происходит на протяжении десятков лет жизни человека. Пусковым звеном сердечно-сосудистого континуума является ряд специфических состояний — факторов кардиоваскулярного риска, к которым относят АГ, сахарный диабет (СД), дислипидемию, абдоминальное ожирение, курение (Dzau V., Braunwald E., 1991).

Ключевыми этапами развития сердечно-сосудистого континуума являются активация нейрогормональных систем, дисфункция эндотелия и ремоделирование органов (Dzau V. et al., 2006).

Непрерывная цепь взаимосвязанных функциональных и структурных изменений в различных органах и системах в рамках сердечно-сосудистого континуума предполагает наличие общих патофизиологических процессов, среди которых важнейшим является активация ренин-ангиотензин-альдостеронової системи (РААС), которая по сути является матрицей сердечно-сосудистого континуума. Активация этого нейрогормонального комплекса играет ключевую роль в патогенезе АГ, ее осложнений и метаболических нарушений на всех этапах сердечно-сосудистого континуума (Кобалава Ж.Д., 2008).

Фокусирование клинических усилий на модификации факторов риска, являющихся ранними компонентами сердечно-сосудистого континуума, предоставляет возможность затормозить прогрессирующее развитие сердечно-сосудистых заболеваний на ранних этапах, поскольку в более поздних стадиях (атеросклероз, ИМ и сердечная недостаточность (СН)) достижение обратного развития в органах-мишенях или замедление прогрессирования заболевания является труднодостижимой задачей (Sheung B.M., 2006).

## Активация РААС как предиктор прогрессирующего течения сердечно-сосудистых заболеваний

С момента открытия ренина в 1898 г. в историю изучения РААС вписан целый ряд ярких и в некотором роде драматических страниц — признание прессорной роли ренина мировой научной общественностью в 1934 г., открытие ангиотензиногена, ангиотензина I, ангиотензинпревращающего фермента.

щающего фермента (АПФ) и, наконец, главного эффектора системы — ангиотензина II (Atlas S.A., 2007).

Современные представления о РААС значительно расширены за счет открытия новых компонентов системы и путей их активации. В классическом определении РААС является пептидергической системой с эндокринными характеристиками (Atlas S.A., 2007). Субстрат системы — ангиотензиноген — образуется в печени и под воздействием ренина, образующегося в клетках юкстагломерулярного аппарата почек, расщепляется в циркулирующем русле крови до декапептида ангиотензиногена I. Последний под воздействием АПФ (металлопротеиназы, содержащейся в большом количестве на поверхности эндотелиальных клеток легочного сосудистого русла) трансформируется в октапептид ангиотензин II (Paul M. et al., 2006; Atlas S.A., 2007).

Ангиотензин II, являющийся основным эффекторным гормоном РААС, впоследствии воздействует на специфические ангиотензиновые рецепторы и вызывает различные физиологические и патофизиологические эффекты. Наиболее изученными из них являются эффекты, связанные с активацией  $AT_1$ -рецепторов к ангиотензину II, — кардиоваскулярные (вазоконстрикция, повышение АД, гипертрофия сосудистой стенки и миокарда, повышение сократимости миокарда), почечные (канальцевая реабсорбция натрия, подавление синтеза ренина), симпатoadреналовые (активация симпатoadреналовой системы, стимуляция секреции альдостерона в коре надпочечников) (Carey R.M., Siragy H.M., 2003; Paul M. et al., 2006; Atlas S.A., 2007).

$AT_1$ -рецепторы также опосредуют эффекты ангиотензина II в отношении клеточного роста, пролиферации, воспалительного ответа и оксидативного стресса (Atlas S.A., 2007). Эти рецепторы, являющиеся типичными представителями семейства G-белок-сопряженных рецепторов (G-protein-coupled receptors), широко представлены на мембранах большинства клеток в органах-мишенях.

Представления о РААС, сформированные в течение десятилетий, претерпели существенные изменения в связи с последними открытиями ученых, которые значительно усложнили прежние видение системы: открыты различные рецепторы к ангиотензину II ( $AT_1$ ,  $AT_2$ ,  $AT_3$ ,  $AT_4$ ) и различные пути их активации, выявлен укороченный пептид — гептапептид ангиотензин (1–7), расщепляющийся в настоящее время как эндогенный и АПФ с эффектами, противоположными ангиотензину II, определены альтернативные пути активации ангиотензина II, в том числе химазный (Atlas S.A., 2007; Santos R.A. et al., 2008).

Ключевым моментом трансформации прежних представлений о системе стало введение концепции локальной, или тканевой, РААС и тканевого синтеза ангиотензина II в связи с выявлением ренина, типичного «почечного энзима», в «нетипичных» органах — миокарде, периферических сосудах, мозгу, жировой ткани, надпочеч-

никах, коже (Phillips M.I., 1999; Carey R.M., Siragy H.M., 2003).

Скептическое отношение многих ученых к данной концепции было преодолено достижениями в двух областях — молекулярной биологии и молекулярной генетике (Paul M. et al., 2006).

Выделение компонентов РААС из циркулирующей крови и различных тканей позволило сформировать концепцию о РААС как о двухкомпонентной системе, состоящей из циркулирующего и тканевого (паракринного/аутокринного) звеньев (Phillips M.I., 1999; Atlas S.A., 2007).

Циркулирующее звено РААС как система «быстрого реагирования» обеспечивает кратковременный контроль сердечно-сосудистого и почечного гомеостаза, например компенсаторные реакции при возникновении гипертензивного криза, острой СН за счет кратковременных эффектов — вазоконстрикции, повышения АД, задержки жидкости, активации гликогенолиза и т.д. (Журавлева Л.В., Лопина Н.А., 2011).

Локальная (тканевая) РААС, представленная в органах-мишенях (сердце, почки, мозг, сосудах) — это система длительного регулирования, обеспечивающая тоническое медленное действие на структуру и функции органов (Журавлева Л.В., Лопина Н.А., 2011). Помимо АГ, долгосрочные эффекты повышенной продукции ренина, ангиотензина II и симпатического гипертонуса включают развитие дислипидемии, нарушений сердечного ритма, гиперкоагуляции, эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности, увеличение массы тела (Кобалава Ж.Д., 2008).

Именно тканевое звено РААС ответственно за развитие органных поражений. Компоненты локальной РААС вовлечены в процессы клеточного роста, пролиферации, апоптоза, перекисного окисления липидов, секреции гормонов, а также обладают провоспалительными и профибротическими свойствами (Журавлева Л.В., Лопина Н.А., 2011).

Гиперактивация РААС в органах-мишенях стимулирует процессы, получившие название ремоделирования органов и тканей. Гипертрофия, пролиферация гладкомышечных клеток периферических сосудов сопровождаются развитием атеросклероза. В мозгу это приводит к ускорению атеросклеротического поражения сосудов и развитию инсульта (Журавлева Л.В., Лопина Н.А., 2011).

Пролиферативные процессы в миокарде сопровождаются развитием фиброза миокарда и гибелью кардиомиоцитов (некроз и/или апоптоз), ремоделированием сердца с развитием симптомов ХСН (Atlas S.A., 2007). В почках хроническая активация локальной РААС сопровождается дисфункцией эндотелия клубочковых капилляров и нарушением проницаемости их стенки, уменьшением площади фильтрационной поверхности, прогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и развитием ХПН (Carey R.M., Siragy H.M., 2003; Paul M. et al., 2006; Atlas S.A., 2007). В печени

гиперактивация тканевой РААС вызывает развитие и прогрессирование фиброза (Bataller R. et al., 2000; Warner F.J. et al., 2007; Pereira R.M. et al., 2009).

Таким образом, возникновение АГ и ее прогрессирование, сосудистое и органное ремоделирование с развитием необратимых системных повреждений и терминальных клинических состояний непосредственно связаны с гиперактивацией циркулирующего и тканевого звеньев РААС (Dzau V.J. et al., 2006).

Исследования в отношении «нетипичных» эффектов ангиотензина II в последнее время приобретают особенно интенсивный характер. Значительное количество полученных данных свидетельствуют о существовании множественных органных РААС с самыми различными физиологическими функциями. Выявлены прямые воздействия ангиотензина II на клеточном уровне, влияющие на клеточный рост и клеточную дифференцировку. Вместе с тем ангиотензин II может выступать в роли медиатора апоптоза (Paul M. et al., 2006).

Эти универсальные паракринные и аутокринные эффекты ангиотензина II могут играть важнейшую роль в деятельности многих органов и систем и опосредовать важные физиологические и патофизиологические реакции. Обобщение этих данных приобретает возрастающую значимость в изучении физиологии органов, а также в формировании новых взглядов на возможность применения этих данных в патофизиологии и клинической медицине (Paul M. et al., 2006).

### Клинические аспекты сердечно-сосудистого континуума

Применение антигипертензивных лекарственных препаратов и статинов в современных схемах лечения подтверждает клиническую целесообразность концепции сердечно-сосудистого континуума с возможностью предупреждения эскалации сердечно-сосудистых заболеваний и снижения риска развития таких фатальных и нефатальных осложнений, как ИМ и мозговой инсульт, путем эффективной медикаментозной коррекции факторов риска и блокады РААС (Cheung V.M., 2006).

Как указано выше, стратегия индивидуального риска является основой современной медикаментозной и немедикаментозной терапии АГ, в фокусе которой — конкретный пациент с индивидуальным комплексом фоновых состояний, генетических детерминант, факторов риска и приобретенных заболеваний. Стратификация кардиоваскулярного риска, разработанная ESH и включенная в национальные руководства по лечению АГ большинства стран Европы, предлагает скрининговое применение доступных и легко воспроизводимых биомаркеров в качестве инструментов оценки кардиоваскулярного риска, которые с наибольшей вероятностью отражают степень нейрогуморальной активации у конкретного пациента.



В соответствии с Рекомендациями ESH/ESC 2007 г. и их пересмотром 2009 г., наибольшего внимания при выборе медикаментозной тактики ведения требуют пациенты с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском. К ним относятся пациенты с:

- уровнем систолического АД  $\geq 180$  мм рт. ст. и/или диастолического АД  $\geq 110$  мм рт. ст.; уровнем систолического АД  $> 160$  мм рт. ст. при диастолическом АД  $< 70$  мм рт. ст.;
- СД;
- метаболическим синдромом;
- наличием  $\geq 3$  факторов риска;
- субклиническим поражением органов-мишеней (эхокардиографическими или электрокардиографическими признаками гипертрофии левого желудочка (ЛЖ); эхокардиографическими признаками утолщения стенки сонной артерии или наличия атеросклеротической бляшки; повышением жесткости стенки артерии); умеренным повышением уровня креатинина в плазме крови, снижением СКФ (по формуле MDRD — Modification of Diet in Renal Disease) или клиренса креатинина (по формуле Кокрофта — Голта — Cockcroft-Gault); микроальбуминурией (МАУ) или протеинурией;
- установленным сердечно-сосудистым или почечным заболеванием (Manca G. et al., 2007; 2009).

Таким образом, терапевтические подходы к выбору наиболее рациональной медикаментозной терапии у пациентов с АГ и высоким кардиоваскулярным риском заключаются в применении оптимальной комбинации лекарственных препаратов, которые имеют доказательную базу в отношении влияния на все звенья сердечно-сосудистого континуума.

С учетом полиморбидности, присущей пациентам с высоким кардиоваскулярным риском в силу их возрастных особенностей, назначаемые препараты также должны характеризоваться безопасностью применения по отношению к имеющейся сопутствующей патологии.

### Роль блокады РААС в современной медикаментозной терапии при АГ

В настоящее время наибольшее значение приобретает патофизиологический аспект практического применения полученных данных о РААС. Ярким тому примером, в частности, являются ингибиторы РААС (ингибиторы АПФ (иАПФ) и блокаторы АТ<sub>1</sub>-рецепторов к ангиотензину II — БРА), ставшие важнейшими клиническими инструментами врачей-практиков в лечении при сердечно-сосудистых и нефрологических заболеваниях — АГ, СН, диабетической нефропатии (Wong J. et al., 2004).

У современных клиницистов не вызывает сомнения адекватность концепции медикаментозной блокады РААС при лечении больных с высоким кардиоваскулярным риском (Кобалава Ж.Д., 2008).

Крупные многоцентровые исследования свидетельствуют о клинически незначимых различиях эффективности блокаторов РААС и антигипертензивных препаратов других классов в достижении контроля АД, однако имеются статистически достоверные различия в их способности предупреждать органное поражение, такие как гипертрофия ЛЖ, ИМ, СН, мозговой инсульт (Verdecchia P. et al., 2012).

Эффективный контроль АД сам по себе снижает кардиоваскулярный и ренальный риск у пациентов с АГ, однако применение антигипертензивных препаратов с органо- и ангиопротекторным эффектом дает дополнительные преимущества пациентам с высоким кардиоваскулярным риском и наличием коморбидной патологии или кардиоваскулярных событий в анамнезе (Verdecchia P. et al., 2012).

Необходимость медикаментозной блокады РААС является общепризнанной клинической тактикой ведения больных с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском с целью предупреждения развития сосудистых и органных повреждений или достижения их максимально возможного регресса.

Органо- и ангиопротекторные клинические эффекты при адекватном применении блокаторов РААС у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском приводят в итоге к глобальным эпидемиологическим эффектам — снижению заболеваемости и смертности населения (Verdecchia P. et al., 2012).

Для эффективного подавления патологической активации РААС врачи имеют в своем арсенале три группы лекарственных средств — иАПФ, БРА, прямой ингибитор ренина (алискирен).

### иАПФ — первый и наиболее изученный класс препаратов, блокирующих РААС

Первыми лекарственными препаратами, блокирующими РААС, стали иАПФ, разработка которых началась еще в 1960-х годах.

В 1975 г. D. Cushman и M. Ondetti в результате 7-летних исследований синтезировали первый пригодный для приема внутрь иАПФ — каптоприл. Однако практическая эра медикаментозной блокады РААС началась в 1980 г., когда Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food Drug Administration — FDA) одобрило применение каптоприла для лечения пациентов с АГ (Преображенский Д.В. и соавт., 2010).

В настоящее время иАПФ являются важнейшим классом препаратов, применяемых в кардиологии и входящих в так называемую группу лекарственных средств, спасающих жизнь (life-saving drugs), в связи с доказанной способностью улучшать прогноз при целом ряде сердечно-сосудистых и почечных заболеваний (Подзолков В.И., Осадчий К.К., 2008).

Механизм действия иАПФ заключается в конкурентной блокаде АПФ, и, соответственно, подавлении конверсии ангиотензина I в ангиотензин II со снижением циркулирующих (в плазме крови) и локальных (органных) уровней ангиотензина II. иАПФ снижают секрецию альдостерона и вазопрессина, а также уровень активации симпатической нервной системы.

Краткосрочный эффект терапии иАПФ ассоциируется со снижением синтеза ангиотензина II и альдостерона и повышением синтеза ренина и ангиотензина I (Atlas S.A., 2007).

Данные, полученные в отношении длительного применения иАПФ, свидетельствуют о повышении уровня ангиотензина II и альдостерона (феномен «выскальзывания») в связи с возможной активацией так называемых альтернативных путей метаболизма ангиотензина II (Atlas S.A., 2007).

В настоящее время не подлежит сомнению преувеличенный характер этих выводов, в особенности в отношении данных ранних исследований с некорректными методологическими подходами. В действительности значимость активации альтернативных путей синтеза ангиотензина II на сегодняшний день остается недостаточно ясной (Pitt B., 1995).

иАПФ также снижают периферическое сосудистое сопротивление, повышают кровоснабжение почек и активируют экскрецию натрия и воды. Посредством воздействия на изменение внутривисцеральной гемодинамики иАПФ могут задержать прогрессирующее развитие МАУ в протеинурию, снизить выраженность протеинурии у пациентов с гломерулярной патологией и предупредить или затормозить прогрессирование ХПН и развитие ее терминальных стадий (Lopez-Sendon J., 2004; Atlas S.A., 2007).

Кроме того, иАПФ, участвуя в метаболизме калликреин-кининовой системы, уменьшают деградацию брадикинина, повышая его содержание в тканях. Накопление брадикинина в тканях способствует брадикининзависимому высвобождению оксида азота и вазоактивных простагландинов, включая простагландин E (Lopez-Sendon J., 2004). Это обуславливает такие фармакологические эффекты иАПФ, как антитромботическое, антиатерогенное и антипролиферативное действие (Lopez-Sendon J., 2004).

Таким образом, назначение иАПФ предполагает не только достижение быстрого гипотензивного, диуретического и других клинических эффектов, которые достигаются при блокаде плазменной РААС, но и обеспечение органопротекции, эффекты которой проявляются с 3–4-й недели лечения и связаны с блокадой РААС на тканевом уровне. Эти эффекты позволяют снизить опасность развития инсульта, ИМ, замедлить развитие АГ, ХСН и ХПН. Именно этот уникальный профиль действия позволил на XIII Всемирном конгрессе кардиологов в 1998 г. назвать иАПФ «краеугольным камнем в лечении» и «зо-

лотым стандартом в терапії серцево-сосудистих захворювань» (Мареев В.Ю., 2000).

іАПФ являються достатньо гетерогенною групою препаратів — їх різниця обумовлена хімічною структурою (наличием сульфгідрильної групи та др.), особливостями метаболізму (наличием ефекта первичного проходження через печінку), особливостями елімінації (почечний или двойной путь выведения), тканевой специфичностью (способностью блокировать тканевую РААС) и продолжительностью действия (Opie L.H., 1999).

По стартовой биологической активности іАПФ діляться на активні лікарські препарати та пролекарства.

Каптоприл, лізиноприл, лібензаприл, церонаприл як біологічно активні лікарські препарати не піддаються біотрансформації в печінку; їх ефективність практично не залежить від функціонального стану. Пролікарства перетворюються в активні метаболіти в гепатоцитах, тому при патології печінки, а також в результаті взаємодії з лікарськими засобами, ефективність пролекарств може змінюватися (Подзолков В.И., Осадчий К.К., 2009).

Крім того, за здатності розсмоктуватися в ліпідах іАПФ діляться на ліпофільні та гідрофільні. Ліпофільні зв'язуються з білками плазми крові, метаболізуються в печінку і проникають через гематоенцефалічний і плацентарний бар'єри.

Гідрофільні іАПФ мало зв'язуються з білками плазми крові, завдяки чому не конкурують в цьому плані з іншими лікарськими препаратами, а, відповідно, не змінюють їх фармакокінетику і можуть застосовуватися в комбінованій терапії з серцевими глікозидами, антикоагулянтами, антиаритмічними, нестероїдними протизапальними препаратами та іншими іншими лікарськими засобами (Бобров В.А. и соавт., 2010).

Клас гідрофільних іАПФ в Україні представлений препаратом лізиноприл.

### Применение іАПФ у пацієнтів с АГ і ХСН

В механізмах розвитку ХСН тісно переплетаются нейрогуморальні та гемодинамічні фактори. Плазмічні циркулюючі нейрогуморальні системи активуються уже з самих ранніх стадій розвитку ХСН і грають вільдущую роль в її прогресуванні. Активация симпатоадреналовой системы приводит к активации РААС, вызывая задержку жидкости и повышение нагрузки на сердце. Ключевая роль в развитии ХСН принадлежит ангиотензину II, который является основным стимулятором ремоделирования сердца.

Лечение пациентов с ХСН предполагает, прежде всего, направленность на основное заболевание, приведшее к развитию ХСН, а также уменьшение выраженности симптоматики и улучшение качества жизни пациента. Приоритетным компонентом лечения ХСН в настоящее время явля-

ется применение препаратов, тормозящих активность РААС и симпатоадреналовой системы, к которым, в первую очередь, относят іАПФ.

іАПФ показаны всем больным с симптомами ХСН независимо от ее этиологии и стадии. В настоящее время существуют убедительные доказательства того, что іАПФ увеличивают выживаемость, улучшают клиническую симптоматику и повышают качество жизни пациентов с ХСН, замедляют ее прогрессирование, начиная с I функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association — NYHA), снижают необходимость в госпитализации по поводу декомпенсации сердечной деятельности. С точки зрения доказательной медицины пациентам с ХСН рекомендован прием одного из пяти препаратов — каптоприл, аналаприл, лізиноприл, рамиприл и традолоприл. Эффективность и безопасность этих препаратов оценена в крупных контролируемых клинических исследованиях, подтвердивших их способность улучшать прогноз у больных с ХСН.

В настоящее время іАПФ являются препаратами первой линии в лечении больных ХСН, не включение их в схемы медикаментозного лечения ведет к повышенному риску кардиоваскулярной смертности (Дзяк Г.В., Васильева Л.И., 2009).

### Применение іАПФ у пацієнтів с АГ і супутньої патологією нирок

В последние годы, помимо концепции сердечно-сосудистого континуума, получила развитие и теория ренального континуума. Имеется достаточное количество данных, свидетельствующих о том, что при АГ прогрессивное ухудшение функции почек проходит ряд последовательных стадий, ассоциированных с разной степенью риска сердечно-сосудистых заболеваний (Ruilope L.M. et al., 2007; García-Donaire J.A., Ruilope L.M., 2011).

Особая роль патологии почек в возникновении нефрогенной АГ связана с их непосредственным участием в регуляции АД, прежде всего через РААС. С другой стороны, именно АГ является самостоятельной причиной развития гипертензивной нефропатии и ХПН: гиперактивация РААС приводит к поражению гломерулярных структур нефрона и способствует постепенному развитию гломерулосклероза. В свою очередь, нефропатия существенно усугубляет течение АГ и осложняет возможности контроля АД. Тесная взаимосвязь патологии почек и кардиоваскулярной патологии обуславливает то, что главной причиной смертности нефрологических пациентов является не сама почечная недостаточность, а сердечно-сосудистые события (Ратманова А., 2008).

Результаты большинства клинических исследований указывают на связь МАУ и генерализованного поражения сосудов, которая отражает не только степень поражения капилляров почечных клубочков, но и степень вовлеченности в патологический процесс всей сердечно-сосудистой системы. Показано, что усиление экскре-

ции белка с мочой у больных АГ свидетельствует о выраженной дисфункции эндотелия сосудов микроциркуляторного русла. У пациентов с АГ, СД и МАУ чаще отмечают развитие таких осложнений, как ишемический мозговой инсульт, ИМ, поражения других органов-мишеней. Поэтому снижение МАУ является важным аспектом лечения пациентов с АГ и, в то же время, достоверным и доступным маркером эффективности проводимой органопротекторной терапии (Gerstein H.C., 2001).

Наличие МАУ, снижение СКФ достоверно ассоциируются с повышением риска смерти от сердечно-сосудистых событий. Доказано, что хронические заболевания почек являются независимым фактором развития сердечно-сосудистых осложнений и кардиоваскулярной смертности (Ruilope L.M. et al., 2007; García-Donaire J.A., Ruilope L.M., 2011).

Основными механизмами, способствующими повышению АД (как при эссенциальной, так и при вторичной ренопаренхиматозной АГ) являются: повышение периферического сосудистого сопротивления, ренальная вазоконстрикция, задержка жидкости и натрия. Реализация их происходит посредством гиперактивации РААС.

Активация локальной РААС способствует прогрессированию ХПН за счет повышения системного и внутриклубочкового давления, активации факторов роста и воспаления в почках, повышенной реабсорбции натрия и повышенной мезангиальной проницаемости. Что касается диабетической нефропатии, то ее развитие и прогрессирование зависит как от контроля гликемического профиля, так и от уровня АД.

Таким образом, гиперактивация РААС патофизиологически предопределяет формирование кардиоренального континуума.

Включение в Рекомендации ESH/ESC 2007 г. отдельных нефромаркеров (МАУ, снижение СКФ, незначительное повышение уровня креатинина в плазме крови) в перечень маркеров кардиоваскулярного риска отражает научно-практическую значимость кардиоренального континуума (Mancia G. et al., 2007).

Препаратами выбора у пациентов с АГ и поражением почек являются іАПФ. В рандомизированных исследованиях ADVANCE и других доказано, что іАПФ в большей степени замедляют прогрессирование почечной дисфункции при применении в качестве как моно-, так и комбинированной терапии. Это происходит за счет следующих нефропротекторных свойств іАПФ: снижения внутриклубочковой гипертензии путем дилатации как приносящей, так и выносящей артериол, блокады факторов роста и воспаления, нормализации функции эндотелия капилляров клубочков и снижения проницаемости клубочковой мембраны, уменьшения выраженности или устранения протеинурии (Patel A., ADVANCE Collaborative Group, 2007).

Применение іАПФ у пациентов с диабетической нефропатией в сочетании с АГ приводит не только к замедлению развития



ЖПН, но и к увеличению продолжительности жизни, что продемонстрировано в исследованиях MICRO-HOPE, ADVANCE, BRILLIANT (Goa K. L. et al., 1997; Patel V. et al., 2001; Patel A., ADVANCE Collaborative Group, 2007).

### Преимущества применения лизиноприла у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском и коморбидными состояниями

Лизиноприл — один из наиболее востребованных в современной клинической практике иАПФ. Его высокая эффективность, доказанная в ряде крупных рандомизированных клинических исследований, позволяет считать его препаратом оптимального клинического выбора при лечении больных АГ, СД, ХСН, перенесенным ИМ, ЖПН и дает основание для более широкого применения у больных с высоким кардиоваскулярным риском и сопутствующей патологией, в частности патологией печени.

Учитывая уникальность лизиноприла как единственного гидрофильного иАПФ на украинском рынке и связанные с этим более широкие возможности его применения у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском и коморбидными состояниями, целесообразно рассмотреть специфику его применения у больных с сопутствующей патологией с позиций доказательной медицины.

Лизиноприл синтезирован в середине 1970-х годов как лизиновое производное другого иАПФ — эналаприла, и стал третьим препаратом этого класса, вошедшим в клиническую практику. На сегодняшний день лизиноприл является хорошо изученным препаратом с обширной доказательной базой (Преображенский Д. В. и соавт., 2010).

Лизиноприл — фармакологически активный иАПФ для перорального применения, эффективно снижающий АД при применении в дозе 20–80 мг/сут при АГ любой степени. Большинство пациентов достигают контроля АД при монотерапии лизиноприлом, у остальных стабилизация АД достигается применением лизиноприла в комбинации с гидрохлортиазидом. Лизиноприл также нивелирует гипокалиемию, вызванную применением тиазидных диуретиков. У пациентов с систолической дисфункцией миокарда, резистентных к стандартной терапии, однократный прием лизиноприла в дозе 2,5–20 мг/сут существенно улучшает показатели функции миокарда. Лизиноприл обладает хорошей переносимостью с незначительным количеством зарегистрированных побочных эффектов (Lancaster S. G., Todd P. A., 1988).

Препарат улучшает свойства стенок аорты и крупных артерий эластического типа, при длительном применении уменьшает отношение медиа/просвет артерий резистивного типа и улучшает функцию эндотелия у больных АГ, что отражает на-

личие у него не только кардио-, но и вазопротекторных свойств (Преображенский Д. В. и соавт., 2010).

Лизиноприл доказал свою эффективность по твердым конечным точкам в снижении кардиоваскулярного риска на всех этапах сердечно-сосудистого континуума во многочисленных многоцентровых исследованиях (таблица).

В исследованиях ALLHAT, STOP-Hypertension 2, TROPHY применение лизиноприла у пациентов с АГ подтвердило его высокую эффективность и безопасность в достижении контроля АГ, а также его достоверные органопротективные свойства и метаболическую нейтральность. (Weir M. R. et al., 1998; Hansson L. et al., 1999; The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group, 2002).

Кроме этого, в исследованиях эффективности применения лизиноприла у пациентов с АГ и СД (BRILLIANT), ХСН (ATLAS), заболеваниями почек, в том числе диабетической нефропатией и ретинопатией (EURODIAB, EUCLID), лизиноприл продемонстрировал наряду с антигипертензивными выраженными органопротективными свойствами (Goa K. L., et al., 1997; The EUCLID Study Group, 1997; Chaturvedi N. et al., 1998; Rydén L. et al., 2000).

Опыт, накопленный в отношении применения лизиноприла у больных с диабетической нефропатией, позволяет рассматривать его в ряду приоритетных иАПФ, применяемых для лечения и профилактики поражения почек при СД (Schjoedt K. J. et al., 2009).

Отметим, что именно лизиноприл стал золотым стандартом для сравнительной оценки эффективности других антигипертензивных препаратов при диабетической нефропатии. В исследовании BRILLIANT (Goa K. L. et al., 1997) применение лизиноприла по сравнению с нифедипином пролонгированного действия приводило к достоверному снижению выраженности МАУ у больных СД 2-го типа.

В исследовании EUCLID установлено, что лизиноприл достоверно снижает риск прогрессирования диабетической нефропатии и диабетической ретинопатии (The EUCLID Study Group, 1997).

В исследовании EURODIAB лизиноприл подтвердил способность снижать прогрессирование диабетической ретинопатии у нормотензивных пациентов с СД 1-го типа (Chaturvedi N. et al., 1998).

В исследовании CALM (Philips J. C. et al., 2001) при почти одинаковом снижении АД лизиноприл обеспечивал более выраженное уменьшение альбуминурии по сравнению с кандесартаном.

В последнее время получены данные о нефропротекторных свойствах лизиноприла не только в отношении гломерулярных, но и тубулоинтерстициальных структур (Nielsen S. E. et al., 2010).

Доказана также эффективность лизиноприла при остром ИМ и постинфарктном ремоделировании миокарда ЛЖ (исследования GISSI-3, SMILE-2) (Brilla C. G. et al., 2000; Gerc V. et al., 2008).

В исследовании ATLAS проведено сравнение эффективности применения лизиноприла в высокой и низкой дозе при лечении пациентов с СН. Наибольшим было снижение риска новых госпитализаций из-за ухудшения течения СН — на 24% в группе больных, получавших препарат в высокой дозе (Rydén L. et al., 2000).

Эффективность и безопасность применения препаратов лизиноприла при сочетании АГ с патологией печени доказана в проспективном рандомизированном исследовании О. М. Драпкиной, Д. А. Тутнова (2008), в котором оценивали эффективность и безопасность различных схем антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и неалкогольным стеатогепатитом. Согласно полученным результатам, лизиноприл является наиболее эффективным препаратом у этих больных, поскольку его применение способствует не только нормализации суточного профиля АД у большинства пациентов, но и улучшению функционального состояния печени (Журавлева Л. В., Лопина Н. А., 2011).

Лизиноприл как фармакологически активное вещество, не зависящее от биотрансформации в гепатоцитах, является препаратом выбора у пациентов с патологией печени и не требует коррекции дозы, в отличие от иАПФ-пролекарств, требующих повышения суточной дозы препарата вследствие недостаточного образования его активного метаболита в печени (Михеева О. М. и соавт., 2007; Журавлева Л. В., Лопина Н. А., 2011).

### Линотор®

В Украине в последние годы широко применяется один из препаратов лизиноприла — Линотор® («Pharma International», Иордания) (см. подробнее: Компендиум 2012 — лекарственные препараты, 2012), хорошо зарекомендовавший себя в клинической практике врачей-кардиологов.

Классический представитель класса иАПФ, лизиноприл в составе препарата Линотор® блокирует гиперактивацию РААС, что обуславливает его органопротекторные свойства.

Согласно результатам глобального исследования PURE, в ходе которого в странах с высоким, средним и низким доходом на душу населения в городской и сельской местностях оценивали соблюдение рекомендаций по вторичной медикаментозной профилактике пациентами с ИБС или инсультом в анамнезе, лишь небольшая доля больных следует врачебным рекомендациям по применению препаратов для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (деагреганты, блокаторы β-адренорецепторов, иАПФ или БРА, статины). Так, в целом лишь 5% пациентов с ИБС принимают блокаторы РААС — иАПФ или БРА. Среди лиц с ИБС или инсультом в анамнезе препараты этой группы принимают 8% пациентов в странах с высоким и 2% — в странах со средним и низким уровнем дохода. Согласно результатам исследования, в странах со средним и низким доходом на душу населения настоятельно рекомендуется существенно улучшить

Краткий обзор рандомизированных клинических исследований по применению лизиноприла

Название исследования, год публикации	Количество участников, л	Дизайн исследования	Метод исследования	Основные результаты
GISSI-3, 1994	18 895	Рандомизированное открытое контролируемое многофакторное исследование	Сравнение влияния на общую смертность и комбинированные конечные точки применения тринитроглицерина, лизиноприла и их комбинации	Достоверное снижение общей смертности и комбинированных конечных точек (общей смертности и риска развития тяжелой дисфункции ЛЖ) в группах лизиноприла и его комбинации с тринитроглицеролом. У больных, принимавших тринитроглицерин, в сравнении с контрольной группой (без приема нитратов) различий в летальности не выявлено
BRILLIANT, 1996	335	Рандомизированное двойное слепое в параллельных группах	Сравнение антигипертензивного эффекта лизиноприла и нифедипина пролонгированного действия и их влияния на выраженность МАУ у больных СД 2-го типа	Лизиноприл и нифедипин пролонгированного действия в равной степени снижали системное АД у больных СД 2-го типа с АГ и начальной стадией нефропатии. Лизиноприл более эффективно снижал выраженность МАУ по сравнению с нифедипином пролонгированного действия
EUCLID, 1998	530	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое	Применение лизиноприла у нормотензивных пациентов с СД 1-го типа в сравнении с плацебо	Достоверное снижение экскреции альбумина на 18,8% и достоверное уменьшение выраженности МАУ на 49,7% в группе лизиноприла в сравнении с плацебо, достоверно меньшее прогрессирование ретинопатии как минимум на 1 уровень по 5-уровневой шкале в группе лизиноприла
TROPHY, 1997	232	Рандомизированное многоцентровое двойное слепое	Сравнение эффективности и безопасности применения лизиноприла и гидрохлоротиазида у пациентов с АГ и избыточной массой тела	Лизиноприл и гидрохлоротиазид в равной степени снижали системное АД у больных с ожирением и АГ. Гидрохлоротиазид, в отличие от лизиноприла, повышал содержание глюкозы и снижал содержание калия в плазме крови
SAMPLE, 1998	206	Открытое исследование без контрольной группы	Применение лизиноприла или его комбинации с гидрохлоротиазидом при недостаточном контроле АД и его влияние на параметры мониторинга АД и гипертрофию миокарда ЛЖ у больных АГ	Лизиноприл не только достоверно снижал АД как по данным офисного измерения, так и по данным суточного мониторинга АД, но и вызывал обратное развитие гипертрофии миокарда ЛЖ
ATLAS, 1999	3164	Рандомизированное открытое двойное слепое плацебо-контролируемое в параллельных группах	Открытие сравнение применения лизиноприла в низкой дозе и двойное слепое сравнение применения лизиноприла и плацебо в высокой дозе	Достоверное снижение комбинированного риска смерти и госпитализации на 12% в группе применения лизиноприла в высокой дозе в сравнении с группой применения лизиноприла в низкой дозе. Снижение риска новых госпитализаций из-за прогрессирования СН на 24% в группе применения лизиноприла в высокой дозе
STOP Hypertension 2, 1999	6614	Рандомизированное открытое со слепой конечной точкой (PROBE дизайн) проспективное	Сравнение применения блокаторов β-адренорецепторов в комбинации с диуретиками (метопролол, атенолол или лизиналол в комбинации с гидрохлоротиазидом и амилоридом), блокаторов кальциевых каналов (фелодипин или израдипин) и ИАПФ (эналаприл или лизиноприл)	Достоверных различий в частоте возникновения смертельных сердечно-сосудистых событий, инсультов, ИМ и другой сосудистой летальности не выявлено
ALLHAT, 2002	42 418	Рандомизированное двойное слепое	Сравнение применения хлорталидона, амлодипина, лизиноприла и доксазозина. В феврале 2000 г. Мониторинговый комитет безопасности исследования (Data Safety Monitoring Committee – DSMC) прервал применение доксазозина в исследовании в связи с достоверно большей частотой развития сердечно-сосудистых событий, в частности застойной СН, по сравнению с таковыми при других схемах лечения	Группы лизиноприла, амлодипина и хлорталидона не отличались по частоте фатальной ИБС, нефатальной ИМ, общей смертности, частоте всех случаев ИБС, поражения периферических артерий, рака или терминальной стадии хронической болезни почек
SMILE-2, 2003	1024	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое	Сравнение эффективности и безопасности применения зофеноприла и лизиноприла у пациентов в острый период ИМ после процедуры тромболитика	Лизиноприл и амлодипин в равной степени сопровождалась низкой частотой развития тяжелой гипотензии
PREVAIL, 2004	1213	Рандомизированное двойное слепое в параллельных группах	Сравнение антигипертензивного эффекта и профиля переносимости вальсартана и лизиноприла у пациентов с АГ всех степеней	Лизиноприл и вальсартан одинаково эффективно снижали системное АД у пациентов с АГ различной степени тяжести
CALM, 2000	199	Рандомизированное в параллельных группах	Сравнение антигипертензивных и органопротекторных эффектов применения кандесартана, лизиноприла и их комбинации	При одинаковом снижении АД лизиноприл в большей степени уменьшал экскрецию альбуминов с мочой, хотя эта тенденция и была недостоверной (p=0,058). По влиянию на уровень АД комбинированная терапия оказалась более эффективной, чем монотерапия любым из препаратов
CALM II, 2005	75	Рандомизированное двойное слепое с двумя группами активной терапии	Сравнение влияния комбинированной терапии кандесартаном и лизиноприлом с монотерапией лизиноприлом в высокой дозе на уровень скелетного АД у пациентов с АГ и СД	Не выявлено достоверных различий между комбинированной терапией и терапией лизиноприлом по влиянию на уровень АД. Комбинация лизиноприла и кандесартана достоверно лучше снижала АД в дневное время. АД в ночное время и средние значения АД за сутки не различались

ALLHAT – Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; ATLAS – Assessment of Treatment with Lisinopril and Nifedipine Trial; CALM – Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria Study; CALM II – Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria-2 Study; EUCLID – Eurodiab Trial of Lisinopril in IDDM Trial; GISSI-3 – Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-3; PREVAIL – Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril study; SAMPLE – Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation; SMILE-2 – Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 Study; STOP Hypertension 2 – Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2; TROPHY – Treatment in Obese Patients With Hypertension.



вторичную медикаментозную профилактику у больных с сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе путем применения недорогих эффективных и безопасных препаратов, имеющих убедительную доказательную базу (Yusuf S. et al., 2011).

С учетом вышесказанного в Украине особенно актуальным является применение в рутинной врачебной практике при ведении пациентов с высоким сердечно-сосудяльным риском недорогих качественных генерических лекарственных препаратов с доказанной эффективностью, соответствующих современным клиническим протоколам лечения и обеспечивающих необходимый комплаенс больных как по ценовому сегменту, так и по удобству применения.

В этой связи целесообразно отметить особенности дизайна блистера препарата Линотор®. Маркировка таблеток по дням недели, нанесенная на блистер, помогает пациентам соблюдать регулярность приема жизненно важного препарата и исключает возможность нарушения схемы лечения вследствие забывания, что особенно важно у лиц пожилого возраста.

Однократный прием препарата в сутки обеспечивает надежный контроль АД и психологически комфортный режим лечения, что, наряду с другими преимуществами препарата, также повышает приверженность пациентов лечению, а следовательно, качество их жизни и прогноз заболевания (рисунок).

**Выводы**

1. Гиперактивация РААС является общепризнанной патофизиологической основой сердечно-сосудистого и ренального континуума, предопределяющего последовательное развитие клинических состояний с необратимыми изменениями в органах-мишенях: сосудах, миокарде, мозгу, почках.
2. Оценка индивидуального сердечно-сосудяльного риска с применением клинически доступных и достоверных маркеров активации РААС на сегодняшний день является безальтернативной основой современной тактики ведения больного.
3. Применение блокаторов РААС у больных с высоким сердечно-сосудяльным риском является необходимым и патогенетически оправданным компонентом медикаментозной терапии.

4. иАПФ являются препаратами выбора для эффективной блокады РААС с целью контроля АД и снижения сердечно-сосудяльного риска.

5. Лизиноприл выделяется среди длительно действующих иАПФ несколькими особенностями, позволяющими считать его представителем особого, III класса, иАПФ:

- лизиноприл представляет собой активное вещество, в отличие от подавляющего большинства иАПФ II и III поколения, которые являются пролекарствами;
- лизиноприл — единственный доступный в настоящее время иАПФ, который не метаболизируется в организме, а полностью выделяется почками в неизменном виде, в связи с чем его применение при лечении больных с тяжелым поражением печени более безопасно, чем других иАПФ;
- как гидрофильное вещество лизиноприл практически не связывается с белками плазмы крови. Препарат обладает достаточно вариабельной биодоступностью (6–60%), которая не зависит от функционального состояния печени.

6. Включение препарата Линотор® в схемы лечения больных с высоким сердечно-сосудяльным риском и сопутствующей патологией обеспечивает не только надежный контроль АД, но и эффективную органопротекторную терапию на всех этапах кардиоренального континуума.

**Список использованной литературы**

**Бобров В.А., Давыдова И.В., Медведевко О.И.** (2010) Актуальные вопросы лекарственных взаимодействий в клинической практике. Как выбрать оптимальный ингибитор АПФ для больного, принимающего НПВС? Укр. мед. часопис, 1(75): 43–48 (<http://www.umj.com.ua/article/2947>).

**Дзяк Г.В., Васильева Л.И.** (2009) Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как краеугольный камень лечения хронической сердечной недостаточности. Сердцева недостатність, 1: 18–30.

**Драпкина О.М., Тутнов Д.А.** (2008) Особенности лечения артериальной гипертензии у больных с заболеванием печени. Рос. мед. вести, 13(3): 43–48.

**Журавлева Л.В., Лопина Н.А.** (2011) Лечение артериальной гипертензии у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудяльного риска с коморбидной патологией. Укр. мед. часо-

пис, 6(86): 66–70 (<http://www.umj.com.ua/article/21507>).

**Кобалава Ж.Д.** (2008) Сартаны, ингибиторы АПФ и клинические эффекты блокады РААС: больше вопросов, чем ответов? Здоров'я України, 11(1): 17–18.

**Компендиум 2012 — лекарственные препараты** (2012) Под ред. В.Н. Коваленко. МОРИОН, Киев, с. Л926–Л928 (<http://compendium.com.ua/info/172823>).

**Мареев В.Ю.** (2000) Четверть века зры ингибиторов АПФ в кардиологии. РМЖ (Русский медицинский журнал), 15–16(8): 602–610.

**Мишушкина Л.О.** (2006) Применение лизиноприла при артериальной гипертензии. Трудный пациент, 3(4): 23–29.

**Михеева О.М., Комиссаренко И.А., Дроздов В.Н. и др.** (2007) Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных артериальной гипертензией на фоне патологии печени. Consilium medicum, 9(11): 72–76.

**Подзолков В.И., Осадчий К.К.** (2008) Сердечно-сосудистый континуум: могут ли ингибиторы АПФ разорвать «порочный круг»? РМЖ (Русский медицинский журнал), 16(16): 1102–1109.

**Подзолков В.И., Осадчий К.К.** (2009) Ингибиторы АПФ в лечении артериальной гипертензии: фокус на лизиноприл. Рацион. фармакотер. в кардиол., 1: 57–62.

**Преображенский Д.В., Некрасова Н.И., Тальзина И.В. и др.** (2010) Лизиноприл — гидрофильный ингибитор ангиотензин-превращающего фермента длительного действия: особенности клинической фармакологии и диапазон клинического применения. РМЖ (Русский медицинский журнал), 18(10): 684–690.

**Ратманова А.** (2008) Ингибиторы РААС в нефропротекции. Medicine Review, 3 (03): 74–80.

**Українська асоціація кардіологів** (2011) Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії — 2011р. Київ, 80 с.

**Appel L.J., Wright J.T.Jr., Greene T. et al.** (2010) Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. N. Engl. J. Med., 363(10): 918–929.

**Atlas S.A.** (2007) The Renin-Angiotensin Aldosterone System: Pathophysiological Role and Pharmacologic Inhibition. J. Manag. Care Pharm., 13(8) (Suppl. S-b): S9–S20.

**Battaler R., Ginès P., Nicolás J.M. et al.** (2000) Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. Gastroenterology, 118(6): 1149–1156.

**Brilla C.G., Funck R.C., Rupp H.** (2000) Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. Circulation, 102(12): 1388–1393.

**Carey R.M., Siragy H.M.** (2003) Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. Endocr. Rev., 24(3): 261–271.

**Cheung B.M.** (2006) The new cardiovascular continuum. Hong Kong Med. J., 12(2): 161–163.

**Dzau V., Braunwald E.** (1991) Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. Am. Heart J., 121(4 pt. 1): 1244–1263.

**Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al.** (2006) The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). Circulation, 114(25): 2850–2870.

**Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T. et al.** (1999) Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study. Lancet, 354(9192): 1751–1756.

**García-Donaire J.A., Segura J., Ruilope L.M.** (2008) Hypertension and the kidney. Hot Topics in Hypertension, 3(10): 7–19.

**Рисунок**



Эффекты блокады РААС препаратом Линотор® на всех этапах кардиоренального континуума

- García-Donaire J.A., Ruilope L.M.** (2011) Cardiovascular and Renal Links along the Cardiorenal Continuum. *Int. J. Nephrol.*, 2011: 975782.
- Gerc V., Begović B., Vehabović M. et al.** (2008) Effects of fixed combination of lisinopril plus hydrochlorothiazide on regression of left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: an opened, multi-centre, prospective clinical trial. *Bosn. J. Basic. Med. Sci.*, 8(3): 214–219.
- Gerstein H.C., Mann J.F.E., Yi Q. et al.** (2001) Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*, 286(4): 421–426.
- 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.
- Gibbons G.H.** (1998) The pathophysiology of hypertension: The importance of angiotensin II in cardiovascular remodeling. *Am. J. Hypertens.*, 11(S8): 177S–181S.
- Goa K.L., Hatua 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.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-3)** (1994) GISSI-3 Investigators GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on six-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet*, 343(8906): 1115–1122.
- Lancaster S.G., Todd P.A.** (1988) Lisinopril. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs*, 35(6): 646–669.
- Leung P.S., Chappell M.C.** (2003) A local pancreatic renin-angiotensin system: endocrine and exocrine roles. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 35(6): 838–846.
- Leung P.S.** (2004) The peptide hormone angiotensin II: its new functions in tissues and organs. *Curr. Protein. Pept. Sci.*, 5(4): 267–273.
- Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J. et al.** (2004) For the Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. *Eur. Heart J.*, 25: 1454–1470.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A.** (2007) Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.*, 25(6): 1105–1187.
- Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al.** (2009) Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.*, 27(11): 2121–2158.
- Morgan L., Broughton P.F., Kalsheker N.** (1996) Angiotensin: molecular biology, biochemistry and physiology. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 28: 1211–1222.
- Nielsen S.E., Schjoedt K.J., Astrup A.S. et al.** (2010) Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Kidney Injury Molecule 1 (KIM1) in patients with diabetic nephropathy: a cross-sectional study and the effects of lisinopril. *Diabet Med.*, 27(10): 1144–1150.
- Opie L.H.** (1999) Angiotensin converting enzyme inhibitors. Authors' Publishing House, New York.
- Patel A., ADVANCE Collaborative Group** (2007) Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 370(9590): 829–840.
- Patel V., Srinivas Panja S., Venkatarama A.** (2001) The HOPE Study and MICRO-HOPE Substudy: effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus. *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.*, 1: 44.
- Paul M., Mehr A.P., Kreutz R.** (2006) Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol. Rev.*, 86(3): 747–803.
- Pereira R.M., dos Santos R.A., da Costa Dias F.L. et al.** (2009) Renin-angiotensin system in the pathogenesis of liver fibrosis. *World J. Gastroenterol.*, 15(21): 2579–2586.
- Phillips J.C., Weekers L., Scheen A.J.** (2001) Clinical study of the month. The CALM study assessing the combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and an angiotensin II receptor antagonist in the treatment of diabetic nephropathy. *Rev. Med. Liege*, 56(2): 126–128.
- Phillips M.I.** (1999) Tissue renin-angiotensin systems. In: J.L. Izzo, H.R. Black (Eds.) *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure*. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 23–24.
- Pitt B.** (1995) «Escape» of aldosterone production in patients with left ventricular dysfunction treated with an angiotensin converting enzyme inhibitor: implications for therapy. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 9: 145–149.
- Ruilope L.M., Kjeldsen S.E., de la Sierra A. et al.** (2007) The kidney and cardiovascular risk — implications for management: a consensus statement from the European Society of Hypertension. *Blood Pressure*, 16(2): 72–79.
- Rydén L., Armstrong P.W., Cleland J.G. et al.** (2000) Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur. Heart J.*, 21(23): 1967–1978.
- Santos R.A., Ferreira A.J., Simões e Silva A.C.** (2008) Recent advances in the angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin(1-7)-Masaxis. *Exp. Physiol.*, 93(5): 519–527.
- Schjoedt K.J., Astrup A.S., Persson F. et al.** (2009) Optimal dose of lisinopril for renoprotection in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy: a randomised crossover trial. *Diabetologia*, 52(1): 46–49.
- The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group** (2002) Major outcomes in high-risk hypertension randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA*, 288(23): 2981–2997.
- The EUCLID Study Group** (1997) Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet*, 349(9068): 1787–1792.
- Verdecchia P., Gentile G., Fabio Angeli F. et al.** (2012) Evidence for cardiovascular, cerebrovascular, and renal protective effects of renin-angiotensin system blockers. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.*, 6(2): 81–91.
- Warner F.J., Lubel J.S., McCaughan G.W. et al.** (2007) Liver fibrosis: a balance of ACEs? *Clin. Sci. (Lond.)*, 113(3): 109–118.
- Weir M. R. et al.** (1998) Nocturnal reduction of blood pressure and the antihypertensive response to a diuretic or angiotensin-converting enzyme inhibitor in obese hypertension patients. *TROPHY study group. Amer. J. Hypertension*, 11: 914–920.
- Wong J., Patel R.A., Kowey P.R.** (2004) The clinical use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 47(2): 116–130.
- Yusuf S., Islam S., Chow C.K. et al.** (2011) Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): A prospective epidemiological survey. *Lancet*, 378(9798): 1231–1243.
- Zannad F., Dallongeville J., Macfadyen R.J. et al.** (2012) Prevention of cardiovascular disease guided by total risk estimations — challenges and opportunities for practical implementation: highlights of a Cardiovascular Clinical Trialists (CVCT) Workshop of the ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy. *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 19(6): 1454–1464.

## Блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком та коморбідними станами. Лінотор®

О.А. Федорова

**Резюме.** Стаття містить огляд сучасних уявлень щодо медикаментозної тактики ведення пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком в рамках концепції гіперактивації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи як патофізіологічної основи серцево-судинного континууму. Розглянуто базові принципи фармакологічної блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у клінічній практиці з акцентуванням на особливостях гідрофільного інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту лізиноприлу та перевагах його застосування у хворих із коморбідними станами.

**Ключові слова:** високій кардіоваскулярний ризик, ренін-ангіотензин-альдостеронова система, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту.

## Renin-angiotensin-aldosterone system-blocade in the management of the high-risk patient with comorbidity. Linotor®

О.А. Федорова

**Summary.** Review suggests an updated-medical treatment strategy of the high-risk patients according to the conception of hyperactivation of renin-angiotensin-aldosterone system as a core of the cardiovascular continuum. The major therapeutic approaches to the efficient pharmacological renin-angiotensin-aldosterone system blockade are presented with the emphasis on the usage of hydrophilic angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril regarding its advantages when managing the high-risk patients with comorbidity.

**Key words:** high-risk patients, renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensin-converting enzyme inhibitors.