

# Консенсус щодо застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту при серцево-судинних захворюваннях

Робоча група Європейського товариства кардіологів

## Передмова

Ренін-ангіотензинова система відіграє важливу роль при серцево-судинних захворюваннях. Протягом останнього десятиліття можливі клінічні переваги інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) при різних клінічних станах оцінювали у багатьох дослідженнях. Ці препарати були рекомендовані для лікування серцевої недостатності (СН), гіпертензії, гострого інфаркту міокарда (ГІМ) та післяінфарктного кардіосклерозу. Мета цього документа – узагальнити підстави та клінічний досвід застосування ІАПФ у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями.

Використання рекомендацій, класифікованих за ступенями, є зручним методом подання настанов. Рівень рекомендацій залежить від їх перевірки у клінічних дослідженнях, виконаних у певних групах пацієнтів, що не завжди є репрезентативними для ширших популяцій; справді, пацієнтів з протипоказаннями виключають із клінічних досліджень. Крім того, сила доказів може бути однаковою для різних клінічних критеріїв ефективності, таких як смертність, захворюваність, клінічні симптоми та комбіновані кінцеві точки; однаково статистично достовірною може бути велика і незначна користь, яка може досягатися легко або з'являтися чи зникати через кілька років після початку лікування. Врешті-решт, у певних випадках рекомендоване втручання може бути єдиним шляхом ведення хворого і, навпаки, альтернативні методи лікування можуть бути однаково або навіть більш прийнятними. Зроблена спроба включити цю інформацію у відносно невеликий за обсягом документ.

Цей консенсус відображає погляди Європейського товариства кардіологів і був створений після ретельного аналізу доступних даних. Очікується, що спеціалісти братимуть до уваги цей документ при прийнятті клінічних рішень. Утім, цей консенсус не виключає індивідуальної відповідальності професіоналів-медиків за відповідні рішення при індивідуалізованому лікуванні своїх пацієнтів, необхідності обговорення цих рішень з пацієнтом і, за необхідності, з особами, які його доглядають.

У цих рекомендаціях користь або ефективність рекомендованого втручання і/або лікування іривень доказів класифіковані таким чином:

### ***Класи рекомендацій:***

клас I – докази і/або загальна згода щодо сприятливого впливу, користі та ефективності певної процедури або методу лікування;

клас II – суперечливі докази і/або розходження думок щодо користі/ефективності процедури або лікування;

IIa: переважні докази/думки свідчать про користь/ефективність;

IIb: користь/ефективність значно менше встановлені на основі існуючих доказів/думок;

клас III<sup>2</sup> – докази або загальна згода, що процедура або лікування некорисні/неефективні і в деяких випадках можуть бути шкідливими.

## Рівні доказів:

*рівень А* – дані, отримані у кількох рандомізованих клінічних дослідженнях або метааналізах;

*рівень В* – дані, отримані у єдиному рандомізованому клінічному дослідженні або в нерандомізованих дослідженнях;

*рівень С* – узгоджена думка експертів і/або результати малих за обсягом досліджень.

## Фармакологія

### Визначення

Механізм дії ІАПФ полягає в конкурентному пригніченні ангіотензинперетворюючого ферменту – неспецифічного ферменту, залученого у метаболізм багатьох малих пептидів, у тому числі конверсію неактивного октапептиду ангіотензину I в ангіотензин II. Кініназа – ензим, який каталізує розпад брадикініну та інших потужних вазодилатуючих пептидів, також конкурентно пригнічується ІАПФ. Основні ефекти ангіотензину II узагальнені в табл. 1.

Таблиця 1 Ефекти ангіотензину II

Орган, система та стан	Ефекти
Судини	Вазоконстрикція Стимуляція вивільнення норадреналіну, альдостерону, вазопресину та ендотеліну-1
Серце	Інотропні та хронотропні ефекти Коронарна вазоконстрикція
Наднирники	Вивільнення альдостерону і адреналіну
Мозок	Вивільнення вазопресину Вивільнення субстанції P, гормону, що вивільнює лютетінізуючий гормон, а також адренкортикотропного гормону Стимуляція центру спраги Посилення симпатичної активації
Нирки	Вазоконстрикція (більшою мірою – еферентної, ніж аферентної артеріоли) Скорочення мезангіальних клітин Посилення реабсорбції натрію в проксимальному каналці Посилення екскреції калію в дистальному нефроні Зменшення вивільнення реніну
Тромбоцити	Стимуляція адгезії та агрегації
Клітини ендотелію	Інактивація оксиду азоту (припличення ендотеліальної синтази оксиду азоту) Експресія ендотеліального рецептора ліпоксигенази-1 (окиснення ліпопротеїнів низької щільності)
Симпатична імпульсація	Посилення периферичної норадренергічної нейротрансмісії Вивільнення катехоламінів з мозкової речовини наднирників
Фібриноліз	Посилення експресії інгібітора активатора плазміногену 1 і 2
Запалення	Активация та міграція макрофагів Посилення експресії молекул адгезії (молекули адгезії судинних клітин 1, молекули внутрішньоклітинної адгезії 1, P-селектину), хемотаксичних протеїнів і цитокінів (інтерлейкіну-6)
Трофічні ефекти	Гіпертрофія кардіоміоцитів Стимуляція міграції гладком'язових клітин судин, проліферації і гіпертрофії Стимуляція протоонкогенів і активованих мітогенами протеїніназ Посилене вироблення факторів росту Посилений синтез позаклітинних матриксних протеїнів (фібронектину, колагену типу I і III, ламініну-В1 і -В2) і металопротеїназ
Атеросклероз	Стимуляція активності нікотинамід-аденін-динуклеотиду/нікотинамід-аденін-динуклеотид-фосфату і продукції супероксиданіону, пероксидації ліпідів

## Класифікація інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту

Залежно від способу зв'язування атому цинку молекули ангіотензинперетворюючого ферменту ІАПФ поділяють на препарати, які містять сульфгідрильну, карбоксильну або фосфінільну групу як ліганд цинку (табл. 2).

Таблиця 2 Фармакологічні властивості ІАПФ

Препарат	Елімінаційний період півжиття, год	Виведення нирками, %	Стандартна доза, мг	Доза при нирковій недостатності (кліренс креатиніну 10–30 мл/хв), мг
ІАПФ із сульфгідрильною групою				
Беназеприл	11	85	2,5–20 двічі на добу	2,5–10 двічі на добу
Каптоприл	2	95	25–100 тричі на добу	6,25–12,5 тричі на добу
Зофеноприл	4,5	60 <sup>1</sup>	7,5–30 двічі на добу	7,5–30 двічі на добу
ІАПФ з карбоксильною групою				
Цилазаприл	10	80	1,25 на добу	0,5–2,5 на добу
Еналаприл <sup>2</sup>	11	88	2,5–20 двічі на добу	2,5–20 двічі на добу
Лізиноприл <sup>2</sup>	12	70	2,5–10 на добу	2,5–5 на добу
Периндоприл <sup>2</sup>	> 24	75	4–8 на добу	2 на добу
Квінаприл <sup>2</sup>	2–4	75	10–40 на добу	2,5–5 на добу
Раміприл <sup>2</sup>	8–14	85	2,5–10 на добу	1,25–5 на добу
Спіраприл	1,6	50 <sup>1</sup>	3–6 на добу	3–6 на добу
Трандолаприл	16–24	15 <sup>1</sup>	1–4 на добу	0,5–1 на добу
ІАПФ з фосфінільною групою				
Фозиноприл <sup>2</sup>	12	50 <sup>1</sup>	10–40 на добу	10–40 на добу

Примітка. 1 Значне виведення печінкою. 2 Пропрепарат.

### Фармакокінетичний профіль

Препарати з групи ІАПФ значно відрізняються за абсорбцією (25–75 %). Вживання їжі або не впливає на абсорбцію, або зменшує її швидкість, але ступінь вираженості абсорбції при цьому не змінюється. Деякі ІАПФ є пропрепаратами і можуть залишатися неактивними до моменту конверсії в активні метаболіти шляхом гідролізу в печінці або шлунково-кишковій тканині. Пікові концентрації препарату в плазмі крові досягаються через 1–4 год після прийому препарату. Пропрепарати є більш ліпофільними і краще досягають цільової тканини, де вони перетворюються в активну речовину. Більшість ІАПФ та їх метаболітів переважно виділяються через нирковий шлях, тоді як фозиноприл, зофеноприл, трандолаприл і спіраприл характеризуються збалансованим виведенням через печінку і нирки. Каптоприл швидше елімінується з організму, що визначає його коротшу тривалість дії (менше 6 год), тоді як раміприлат (активний метаболіт раміприлу) і особливо трандолаприлат виводяться повільніше, ніж інші ІАПФ (див. табл. 2).

У пацієнтів із застійною СН зменшена абсорбція і біотрансформація можуть сповільнювати початок досягнення ефекту. Через знижену перфузію нирок може бути знижена ниркова екскреція, що веде до підвищення максимальних рівнів препарату в плазмі крові та збільшення тривалості його дії. Зменшення дози вимагається при порушенні функції нирок (коли кліренс креатиніну знижується до 30 мл/хв і менше). Фозиноприл, спіраприл, трандолаприл і зофеноприл виділяються з сечею і жовчю, і тому їх кліренс не дуже змінюється при ураженні нирок (див. табл. 2).

### Механізм дії

ІАПФ конкурентно блокують перетворення ангіотензину I в ангіотензин II, що веде до зменшення рівня ангіотензину II в системному кровообігу і на локальному рівні. ІАПФ також зменшують секрецію альдостерону і вазопресину, активність симпатичних нервів, а також трофічні ефекти ангіотензину II. Водночас, вони не пригнічують впливу ангіотензину II, медіатором якого є активація рецепторів ангіотензину II 1-го і 2-го типу, і безпосередньо не взаємодіють з іншими компонентами ренін-ангіотензинової системи. Крім того, ІАПФ можуть також пригнічувати кініназу II та підвищувати рівні брадикініну, що, у свою чергу, стимулює рецептори B2 і призводить до вивільнення оксиду азоту та вазоактивних простагландинів (простацикліну і простагландину E2).

При тривалому призначенні препарату найбільше значення для досягнення фармакологічних ефектів ІАПФ має пригнічення ангіотензинперетворюючого ферменту в різних тканинах (у судинах, нирках, серці), а не зменшення його концентрації в плазмі крові.

Оскільки механізм дії різних ІАПФ не відрізняється, їх фармакологічні ефекти пов'язують з властивостями класу в цілому. Незважаючи на це, існують важливі відмінності у здатності зв'язуватися з тканинним ангіотензинперетворюючим ферментом та у фармакокінетичних властивостях окремих препаратів, що може визначати суттєві відмінності концентрації в тканинах та клінічних ефектів. Клінічне значення цих особливостей до цього часу не було доведено. По суті, всі доступні зараз ІАПФ можна розглядати як однаково ефективні для зниження артеріального тиску. Вибір і дози ІАПФ повинні базуватися на результатах клінічних досліджень, в яких показана користь застосування цих препаратів.

## **Ефекти інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту**

### ***Гемодинамічні ефекти***

ІАПФ знижують загальний периферичний опір судин, сприяють натрійурезу, але не викликають суттєвих змін частоти скорочень серця. Ці ефекти пов'язані з локальним пригніченням ангіотензинперетворюючого ферменту і ангіотензину II у певних органах-мішенях, таких як стінка судини.

У пацієнтів з гіпертензією або без неї, в яких не відзначено застійної СН, ІАПФ незначно впливають на серцевий викид або тиск заклинювання у капілярах. На відміну від застосування інших вазодилаторів, не спостерігається рефлексорної тахікардії, можливо, через вплив на барорецепторну чутливість, вагусну стимуляцію і/або знижену стимуляцію симпатичних нервів. Не порушується здатність до зміни частоти скорочень серця під час навантаження або при змінах положення тіла. ІАПФ забезпечують зворотний розвиток гіпертрофії міокарда у пацієнтів з гіпертензією і зменшують дисфункцію ендотелію у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) і нормальним рівнем артеріального тиску, з гіпертензією, інсулінонезалежним цукровим діабетом і СН. Поліпшення функції ендотелію корелює з послабленням вазоконстрикції та посиленням утворення оксиду азоту ендотеліального походження через брадикініновий механізм.

У пацієнтів із застійною СН ІАПФ індукують венозну і артеріальну вазодилатацію. Венозна вазодилатація підвищує місткість периферичного венозного русла, веде до зменшення тиску в правому передсерді, тиску в легеневій артерії, тиску заклинювання в легеневих капілярах, об'ємів і тиску наповнення лівого шлуночка (ЛШ), що забезпечує швидке зменшення застою в легенях. Ефект артеріальної вазодилатації зумовлює зменшення периферичного опору судин та підвищення серцевого викиду.

ІАПФ швидко покращують розслаблення серця та його розтяжність, а при тривалому застосуванні зменшують гіпертрофію і рівень артеріального тиску в пацієнтів з гіпертензією.

### ***Нейрогуморальні ефекти***

Короткотривале застосування ІАПФ супроводжується зменшенням рівня ангіотензину II і альдостерону, посиленням вивільнення реніну і ангіотензину I. Оскільки ангіотензин II сприяє посиленню периферичної і центральної симпатичної імпульсації і стимуляції

вивільнення катехоламінів з мозкової речовини наднирників, ІАПФ зменшують рівні адреналіну, норадреналіну і вазопресину в плазмі крові. Крім того, підвищення рівня ангіотензину I може призвести до посилення утворення брадикініну, який проявляє вазодилатуючі властивості, а також синтезу ангіотензину II через шляхи, не пов'язані з ангіотензинперетворюючим ферментом (наприклад з участю хімаз). При тривалому застосуванні ІАПФ рівні ангіотензину II і альдостерону можуть повертатися до вихідних, що зумовлено активацією альтернативних шляхів (феномен “вислизування” альдостерону). Секреція альдостерону підтримується іншими стероїдогенними стимулами, такими як гіперкаліємія, гіпермагніємія і адренкортикотропний гормон. З іншого боку, ІАПФ підвищують рівні кінінінів, простацикліну і оксиду азоту, що може частково пояснити їх вазодилатуючі, антитромботичні і антипроліферативні ефекти.

### ***Антипроліферативні ефекти***

ІАПФ можуть також проявляти антипроліферативні ефекти (зменшення гіпертрофії судин і серця та проліферації позаклітинного матриксу) і обмежувати ремоделювання шлуночків серця після перенесеного інфаркту міокарда. Вони забезпечують зворотний розвиток ремоделювання шлуночків шляхом зменшення перед- і післянавантаження, запобігання проліферативним ефектам ангіотензину II і надмірній активності симпатичних нервів, а також пригнічення альдостероніндукованої гіпертрофії серця, інтерстиціального і периваскулярного фіброзу. В гіпертрофованому серці ІАПФ зменшують гіпертрофію та поліпшують діастолічну функцію. ІАПФ можуть також запобігати апоптозу кардіоміоцитів в умовах перевантаження тиском.

### ***Ниркові ефекти***

ІАПФ зменшують опір у ниркових судинах, підвищують нирковий кровотік, сприяють екскреції іонів натрію і води. Незважаючи на це, швидкість клубочкової фільтрації залишається незмінною або незначно знижується. Фракція фільтрації в цьому випадку знижується, що зумовлено відносно більшим ефектом дилатації постгломерулярних еферентних артеріол, порівняно з аферентними, що веде до зменшення гідростатичного тиску в капілярах клубочків і швидкості клубочкової фільтрації. Натрійурез спричинений покращанням гемодинаміки в ниркових судинах, зменшенням вивільнення альдостерону і брадикініну, які чинять прямі ефекти на трубочки нирок, а також пригніченням безпосередніх ниркових ефектів ангіотензину II. ІАПФ запобігають прогресуванню мікроальбумінурії до розгорнутої протеїнурії, послаблюють прогресування ниркової недостатності у пацієнтів з різноманітними недіабетичними нефропатіями, запобігають прогресуванню нефропатії або сповільнюють її у пацієнтів з інсулінозалежним цукровим діабетом.

### ***Інші ефекти***

Ренін-ангіотензинова система відіграє важливу роль у патогенезі і прогресуванні атеросклерозу. В експериментальних моделях у тварин доведена здатність ІАПФ сповільнювати розвиток атеросклерозу. Ці антиатерогенні властивості можна пояснити пригніченням формування ангіотензину II, потенціації брадикініну та вивільнення оксиду азоту, що веде до зниження міграції та проліферації гладком'язових клітин судин, зменшення накопичення та активації запальних клітин, зниження оксидантного стресу та покращання функції ендотелію.

Дослідження SAVE (1992), SOLVD (1993) і великий метааналіз К. Тео і співавторів (2002) показали, що ІАПФ зменшували на 20–25 % ризик виникнення нестабільної стенокардії та

рецидивуючого інфаркту міокарда у пацієнтів з дисфункцією ЛШ або застійною СН. У дослідженні HOPE (2000) застосування раміприлу дозволило зменшити захворюваність і смертність у пацієнтів з підвищеним ризиком виникнення атеротромботичних серцево-судинних подій. У дослідженні SECURE (2001), яке було частиною дослідження HOPE, оцінювали зміни у сонних артеріях при ультразвуковому дослідженні при застосуванні раміприлу і вітаміну Е. Тривале застосування ІАПФ забезпечило сповільнення прогресування атеросклерозу в сонних артеріях у пацієнтів із судинними захворюваннями і цукровим діабетом, але без СН або дисфункції ЛШ.

### ***Вплив на фібринолітичний баланс***

ІАПФ можуть також сприяти корекції фібринолітичного балансу шляхом зменшення вмісту ангіотензину II – потужного стимулятора синтезу інгібітора активатора плазміногену типу 1, а також підвищення рівнів брадикініну – потужного стимулу утворення тканинного активатора плазміногену. Отже, ІАПФ знижують концентрації інгібітора активатора плазміногену типу 1 і його співвідношення до тканинного активатора плазміногену. ІАПФ також протидіють агрегації тромбоцитів, індукованій ангіотензином II, оскільки вони посилюють утворення оксиду азоту і простагліцину.

### **Побічні ефекти**

У більшості випадків ІАПФ характеризуються доброю переносністю, але можуть виникати деякі небажані реакції.

*Гіпотензія.* Симптомна гіпотензія може виникати внаслідок усунення впливу ангіотензину II, який є медіатором вазоконстрикції, особливо після прийому першої дози ІАПФ, у пацієнтів з підвищеною активністю реніну в плазмі (наприклад, у пацієнтів зі знизеним вмістом натрію внаслідок застосування високих доз діуретиків або застійною СН).

*Сухий кашель.* З'являється у 5–10 % пацієнтів. Його не завжди легко відрізнити від кашлю, що є наслідком легеневого застою або супутніх захворювань дихальної системи. Етіологія кашлю до кінця не відома, але його пов'язують з підвищенням рівня брадикініну і/або субстанції Р у легенях. Кашель не є дозозалежним, частіше зустрічається у жінок та в азійських популяціях, як правило, з'являється у період між одним тижнем і кількома місяцями після початку лікування. Інколи, з огляду на кашель, вимагають припинити лікування, навіть якщо деякі пацієнти можуть переносити повторне призначення ІАПФ після періоду, вільного від препарату. Якщо лікування припинене, кашель, як правило, зникає протягом 3–5 днів. Частота виникнення кашлю не відрізняється при застосуванні різних ІАПФ.

*Гіперкаліємія.* Зумовлена зниженням секреції альдостерону, рідко виникає у пацієнтів з нормальною функцією нирок, але відносно поширена у хворих із застійною СН і осіб літнього віку. Гіперкаліємія частіше з'являється у пацієнтів з ураженням нирок, цукровим діабетом, які отримують препарати калію або калійзберігаючі діуретики, гепарин або нестероїдні протизапальні препарати (НСПЗП).

*Гостра ниркова недостатність.* ІАПФ можуть підвищувати рівні сечовини або креатиніну. У більшості пацієнтів при продовженні лікування рівні креатиніну залишаються стабільними або знижуються до вихідних. Гостра ниркова недостатність частіше зустрічається у пацієнтів із зневодненням унаслідок застосування високих доз діуретиків, гіпонатріємії, двобічного стенозу ниркових артерій, стенозу домінуючої

ниркової артерії або артерії єдиної нирки, а також після трансплантації нирок. За цих обставин збільшується вивільнення реніну, що веде до підвищення рівня ангіотензину II із селективною констрикцією еферентних артеріол, яка, у свою чергу, допомагає підтримувати рівень клубочкової фільтрації. ІАПФ зменшують рівень ангіотензину II, викликають вазодилатацію еферентних артеріол та зниження клубочкової фільтрації з підвищенням рівня креатиніну. Літні пацієнти з застійною СН особливо чутливі до індукованої ІАПФ гострої ниркової недостатності. Але після припинення прийому ІАПФ майже у всіх пацієнтів функція нирок відновлюється.

*Протеїнурія.* ІАПФ можуть викликати протеїнурію. Втім, фонова протеїнурія не є протипоказанням до ІАПФ, оскільки вони виявляють нефропротекторну дію при ниркових захворюваннях, асоційованих з протеїнурією (наприклад діабетичній нефропатії).

*Ангіоневротичний набряк.* Це рідкісний, але потенційно небезпечний для життя побічний ефект. Його проявами можуть бути різноманітні симптоми: від незначних шлунково-кишкових розладів (нудота, блювота, діарея, коліка) до тяжких розладів дихання, зумовлених набряком гортані, і смерті. Ангіоневротичний набряк частіше спостерігається протягом перших місяців терапії і в чорношкірих пацієнтів. Він зникає протягом кількох годин після припинення застосування ІАПФ. Імовірний механізм – накопичення брадикініну і його метаболіту дез-аргінін-брадикініну, а також пригнічення інактиватора комплемент-1-естерази.

*Тератогенні ефекти.* При застосуванні протягом другого і третього триместрів вагітності ІАПФ можуть викликати аномалії плоду (олігогідрамніон, гіпоплазія легень, сповільнення росту плоду, дизгенез нирок, неонатальна анурія, смерть плоду).

*Інші побічні ефекти,* не пов'язані з пригніченням ангіотензинперетворюючого ферменту, – агеїзія (*ageusia*) та інші розлади смаку (особливо в літніх пацієнтів), нейтропенія і макулопапулярне висипання. Нейтропенія спостерігається рідко і виникає частіше у пацієнтів з нирковими і колагеновими судинними захворюваннями.

## **Протипоказання**

Абсолютними протипоказаннями для лікування ІАПФ є ангіоневротичний набряк в анамнезі, алергія та двобічний стеноз ниркових артерій. Хоча ІАПФ не протипоказані жінкам репродуктивного віку, лікування цими препаратами слід припинити при підозрі на вагітність або діагностуванні її. Низькі рівні артеріального тиску (систоличний артеріальний тиск менше 90 мм рт. ст.) під час лікування ІАПФ прийнятні, якщо немає симптомів гіпотензії. Якщо рівень калію збільшується до більше 6,0 ммоль/л або креатиніну – на більш як 50 % або понад 3 мг/дл (256 мкмоль/л), застосування ІАПФ слід припинити. Помірна ниркова недостатність (рівень креатиніну в сироватці до 3 мг/дл або до 265 мкмоль/л), м'яка гіперкаліємія (6,0 ммоль/л і менше) та відносно низькі рівні артеріального тиску (систоличного – зниження до 90 мм рт. ст.) не є протипоказаннями для лікування ІАПФ, але під час застосування цих препаратів потрібно ретельно контролювати функцію нирок. Ризик розвитку гіпотензії та дисфункції нирок збільшується при застосуванні високих доз препаратів, у літніх пацієнтів або у пацієнтів із застійною СН, які отримують високі дози діуретиків, з дисфункцією нирок або гіпонатріємією. Застосування ІАПФ, а також інших вазодилататорів слід уникати у пацієнтів з динамічною обструкцією вихідного тракту ЛШ.

## **Взаємодії ліків**

Антациди можуть зменшувати доступність ІАПФ. НСПЗП можуть зменшувати вазодилатуючу дію ІАПФ. Калійзберігаючі діуретики, калієві добавки або низькосольові замінники з високим вмістом калію здатні посилювати індуковану ІАПФ гіперкаліємію, і тому такого поєднання потрібно уникати. Водночас, за умови ретельного контролю, комбінація ІАПФ і спіронолактону може мати переваги. При надмірному зростанні рівня сечовини або креатиніну слід розглянути необхідність припинення супутнього прийому нефротоксичних засобів (НСПЗП, циклоспоринів). ІАПФ можуть підвищувати рівні у плазмі крові дигоксину і літію. Пацієнти, які приймають діуретики, можуть бути особливо чутливими до вазодилатуючих ефектів ІАПФ. У деяких дослідженнях супутнє призначення саліцилатів спричиняло зменшення ефективності ІАПФ у пацієнтів із застійною СН. Але за даними метааналізу із включенням понад 20 000 пацієнтів, є слабкі докази щодо зменшення користі застосування ІАПФ при супутній терапії аспірином.

## **Дозування**

Доза ІАПФ залежить від клінічних обставин та індивідуальної клінічної відповіді. У табл. 2 вказані середні добові дози різних препаратів, а в табл. 3 – початкові та цільові дози ІАПФ у пацієнтів з хронічною СН.



**Таблиця 3** Практичні настанови щодо застосування ІАПФ у хворих з серцевою недостатністю

<p><b>Хто повинен отримувати ІАПФ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Всі пацієнти з СН або симптомною дисфункцією ЛШ</li> <li>– Без протипоказань (ангіоневротичний набряк в анамнезі, вагітність, двобічний стеноз ниркової артерії)</li> <li>– Обережно при таких станах             <ul style="list-style-type: none"> <li>виражена дисфункція нирок (креатинін &gt; 2,5 мг/дл або &gt; 221 мкмоль/л)</li> <li>гіперкаліємія (рівень калію &gt; 5,0 ммоль/л)</li> <li>симптомна гіпотензія (рівень систолічного артеріального тиску &lt; 90 мм рт. ст.)</li> </ul> </li> <li>– Звертати увагу на можливість взаємодії з такими препаратами: калійзберігаючі діуретики (включаючи спіронолактон), «низькосольові» добавки з високим вмістом калію, НСПЗП, блокатори рецепторів ангіотензину (БРА)</li> </ul>
<p><b>Що обіцяти пацієнтам:</b></p> <p>Основною підставою для дотримання рекомендацій щодо медикаментозної терапії є профілактичне показання – уникнення смерті та госпіталізації. Пацієнт може відчувати покращання функціонального стану та переносності навантаження, але не завжди</p>
<p><b>Коли починати:</b></p> <p>Як тільки це можливо після встановлення діагнозу та виключення протипоказань</p>
<p><b>Дозування ІАПФ:</b></p> <p>Каптоприл: початкова – 6,25 мг тричі на добу, цільова – 50–100 мг тричі на добу, еналаприл – відповідно 2,5 мг двічі на добу і 10–20 мг на добу; лізиноприл – 2,5–5 мг на добу і 30–35 мг на добу; раміприл – 2,5 мг на добу і 5 мг двічі або 10 мг один раз на добу; традолоприл – 1,0 мг на добу і 4 мг на добу</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Починати з низької дози</li> <li>– Подвоювати дозу з інтервалами в 2 тиж (швидше здійснювати титрування при безсимптомній дисфункції ЛШ, незначній СН, гіпертензії, а також у госпіталізованих пацієнтів)</li> <li>– Прагнути досягнення цільової дози, або найвищої переносної дози</li> </ul>
<p><b>Контроль:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Клінічний стан, артеріальний тиск з частими інтервалами під час періоду титрування</li> <li>– Функція нирок: креатинін і калій сироватки</li> <li>– Проінформувати пацієнта про переваги</li> <li>– Радити пацієнтам повідомляти про небажані події: запаморочення, симптомну гіпотензію, кашель</li> </ul>
<p><b>Вирішення проблем:</b></p> <p><i>Симптомна гіпотензія</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Переглянути потребу в застосуванні інших засобів зниження артеріального тиску: нітратів, антагоністів кальцію, інших вазодилататорів</li> <li>– Якщо немає затримки рідини, розглянути можливість зниження дози або припинення прийому діуретиків</li> <li>– Зменшити дозу</li> </ul> <p><i>Кашель</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Виключити інші причини кашлю (захворювання легень/бронхів, набряк легень)</li> <li>– При вираженому кашлі та його відновленні після припинення прийому ІАПФ та повторного призначення препарату розглянути можливість терапії блокатором рецепторів ангіотензину</li> </ul> <p><i>Погіршення функції нирок</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Деяке підвищення рівня креатиніну (&lt; 3 мг/дл або &lt; 266 мкмоль/л) і калію (&lt; 6 ммоль/л) очікується на початку лікування. При незначній вираженості та коли немає симптомів, жодних дій не вимагається. Продовжувати контроль</li> <li>– Знову розглянути необхідність припинення супутнього прийому НСПЗП, препаратів, які містять калій, калійзберігаючих діуретиків. За відсутності ознак застою зменшити дозу діуретиків</li> <li>– При збереженні високих рівнів креатиніну/калію зменшити удвічі дозу ІАПФ. Повторно перевірити. Звернутися за порадою до спеціаліста</li> </ul>

**Примітка.** Дозування ІАПФ вказане лише для препаратів, вивчених у великих плацебо-контрольованих дослідженнях у хворих з СН. Інші ІАПФ також дозволені для застосування при СН у деяких європейських країнах.

### Клінічна ефективність і практичне застосування

Переваги та клінічні показання для застосування ІАПФ чітко визначені при багатьох серцево-судинних станах. Існує згода щодо потенційної користі терапії цими препаратами у хворих з хронічною СН, безсимптомною дисфункцією ЛШ, ГІМ, гіпертензією, а також у пацієнтів з високим ступенем ризику серцево-судинних подій. Наявність діабету при зазначених вище станах визначає підгрупу, в якій ІАПФ мають особливі переваги. Загальні рекомендації щодо застосування ІАПФ включають контроль рівня артеріального тиску, функції нирок та рівня калію в сироватці; початкова доза повинна бути низькою і поступово збільшуватися, особливо у пацієнтів із гіпотензією і СН.

### Серцева недостатність

ІАПФ показані як засоби першої лінії у пацієнтів зі зниженою систолічною функцією ЛШ (фракція викиду (ФВ) менше 40–45 %) із симптомами СН або без них, коли немає

протипоказань (рівень доказів А) (табл. 4). Клінічні переваги полягають у зниженні смертності, необхідності у повторній госпіталізації та запобіганні прогресуванню СН. Вони досягалися у чоловіків і жінок, білошкірих і чорношкірих пацієнтів, хворих з цукровим діабетом і без нього, хоча користь була меншою в жінок. Титрування ІАПФ не повинно залежати лише від поліпшення симптомів. Дози слід збільшувати до рівня, при якому доведена ефективність цих препаратів у великих, контрольованих дослідженнях у пацієнтів із СН і дисфункцією ЛШ (див. табл. 3) (клас I, рівень доказів А). Хоча існує ефект класу, не всі ІАПФ були перевірені при СН, і правильне дозування цих препаратів не завжди відоме.

Таблиця 4 Рекомендації щодо застосування ІАПФ при серцевій недостатності

Стан/показання	Клас	Рівень доказів
Всі пацієнти із симптомною СН і зниженою ФВ ЛШ, II–IV функціональний клас	I	A
Систолічна дисфункція ЛШ із симптомами і без них після ПМ	I	A
Систолічна дисфункція ЛШ (знижена ФВ ЛШ, менше 40–45 %) без симптомів, без раніше перенесеного інфаркту міокарда	I	A
Диастолічна СН	IIa	C

У двох ключових дослідженнях CONSENSUS (1987) і SOLVD (1991) доведено, що ІАПФ покращують виживання пацієнтів з хронічною СН усіх рівнів тяжкості (I–IV функціональний клас за NYHA). У “симптомних” пацієнтів з СН зменшується імовірність раптової смерті і смерті внаслідок прогресування СН. У дослідженні CONSENSUS (1987) пацієнтів з СН IV функціонального класу за NYHA спостерігали протягом 188 днів. Смертність через 6 міс була достовірно знижена у групі ІАПФ (еналаприлу) порівняно з групою плацебо – відповідно 44 і 26 %. У дослідженні SOLVD (1991) пацієнтів з СН II–III функціонального класу за NYHA спостерігали в середньому протягом 3,45 року. Кумулятивна смертність у групі плацебо становила 39,7 %, у групі активного лікування – 35,2 %. Це означає зменшення на 45 кількості випадків смерті на 1000 лікованих пацієнтів, або необхідність лікування 22 пацієнтів протягом 3,5 року для уникнення однієї передчасної смерті. У великих дослідженнях ІАПФ чітко зменшували потребу в госпіталізаціях (з огляду на будь-які причини, особливо через прогресування СН). Так, у дослідженні SOLVD кількість пацієнтів, яких потрібно було лікувати протягом 3,5 року для уникнення однієї госпіталізації внаслідок СН, становила 4,5, для госпіталізації від усіх причин – 3,0.

У дослідженні V-HeFT II (1991) порівнювали ефект еналаприлу та поєднання гідралазину з ізосорбїду динітратом у чоловіків з СН. Смертність через два роки була достовірно нижча в групі еналаприлу порівняно з групою гідралазину – ізосорбїду динітрату (відповідно 18 і 25 %). Нижчу смертність у групі еналаприлу пов’язували зі зменшенням частоти виникнення раптової смерті, і цейсприятливий ефект був більш виражений у пацієнтів з менш вираженими симптомами (класи I або II за NYHA). Натомість, споживання кисню на піковому навантаженні збільшувалося лише при застосуванні гідралазину – ізосорбїду динітрату.

У пацієнтів з клінічно вираженою СН у ранні строки після ГІМ ефект раміприлу досліджували у дослідженні AIRE (1993). У дуже ранні строки після початку дослідження було показано достовірне зменшення смертності.

Загалом, існують чіткі докази того, що ІАПФ покращують виживання, запобігають прогресуванню СН та покращують якість життя, але не було чітко доведено поліпшення

функціонального класу. У більшості плацебо-контрольованих досліджень терапія ІАПФ була асоційована з підвищенням толерантності до фізичного навантаження та зменшенням симптомів. Утім, цей сприятливий ефект спостерігали не у всіх дослідженнях. Отже, довготривалий ефект ІАПФ при СН, імовірно, пояснюється різними механізмами, які не обов'язково відіграють важливу роль у досягненні контролю симптомів та покращанні функціональної здатності хворих.

### ***Цільова доза***

У наведених дослідженнях цільові дози ІАПФ були високими (див. табл. 3), і доза коливалася в різних пацієнтів. Слід наголосити, що режими дозування, використані у великих клінічних дослідженнях, повинні також застосовуватися у повсякденній клінічній практиці. У великому дослідженні ATLAS (1999) продовжували вивчення аспекту дозування шляхом порівняння низької та високої доз ІАПФ у пацієнтів з СН II–IV функціонального класу за NYHA. Смертність від усіх причин не відрізнялася у двох групах лікування, але сумарна кількість випадків смерті та госпіталізацій від усіх причин була меншою у пацієнтів, які отримували високі дози ІАПФ, так само як загальна кількість госпіталізацій (зменшення на 24 %). З огляду на це, високі цільові дози ІАПФ, обрані у ключових клінічних дослідженнях, також рекомендують у клінічній практиці, хоча, ймовірно, при порівнянні користі середніх і високих доз ІАПФ відмінності є незначними.

У дослідженні NETWORK (1998) пацієнти з СН II–IV функціонального класу за NYHA рандомізовано отримували еналаприл 2,5 мг двічі на добу, 5 мг двічі на добу або 10 мг двічі на добу. При спостереженні протягом 24 міс не виявили зв'язку між дозою еналаприлу та клінічним виходом. Випадки смерті були зареєстровані відповідно у 4,2, 3,3 і 2,9 % пацієнтів (відмінність між групами недостовірна). Сумарна кількість випадків смерті, госпіталізації внаслідок СН або посилення СН була також подібною в досліджених групах (відповідно 12,3, 12,9 і 14,7 %, відмінність недостовірна).

Варто зазначити, що в дослідженнях ATLAS і NETWORK частота виникнення кінцевих точок у пацієнтів, які застосовували середні і високі дози ІАПФ, не відрізнялася. У підсумку, клініцисти повинні прагнути досягати цільових доз, визначених в адекватних клінічних дослідженнях, та підбирати дозу, яка добре переноситься (див. табл. 3).

### ***Порівняння ІАПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину***

Клінічну ефективність ІАПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) порівнювали у кількох дослідженнях. У більшості з цих досліджень БРА не виявили переваг порівняно з ІАПФ. У дослідженні ELITE-2 (2000) смертність у 3152 пацієнтів з хронічною СН була подібною в групах лозартану і каптоприлу після спостереження тривалістю 555 днів (відповідно 11,7 і 10,4 %). У дослідженні OPTIMAAL (2002) 5447 пацієнтів з СН після інфаркту міокарда рандомізовано отримували лозартан або каптоприл. Після 2,7 року спостереження смертність у групах лікування була подібною (відповідно 18 і 16 %). У дослідженні VALIANT (2003) 15 703 пацієнти з інфарктом міокарда, ускладненим систолічною дисфункцією ЛШ, СН або обома станами, рандомізовано отримували каптоприл, валсартан або комбінацію обох препаратів. Під час спостереження тривалістю 24,7 міс не було виявлено відмінностей між трьома групами щодо смертності або інших клінічних виходів. Натомість, у дослідженні CHARM-Added (2003) додаткове призначення кандесартану до ІАПФ привело до клінічно значущого зменшення важливих серцево-судинних подій, хоча смертність при цьому не зменшилася.

Оскільки до цього часу не показано відмінностей в ефективності ІАПФ і БРА, препарати з групи ІАПФ повинні залишатися засобами першого вибору в лікуванні хворих з СН. Клінічні дослідження у нових підгрупах пацієнтів, а також у хворих з СН і збереженою систолічною функцією ЛШ, дозволять точніше визначити відносне значення препаратів обох груп у пацієнтів з СН.

Подібним чином здійснювали порівняння ІАПФ і омапатрилату в лікуванні хронічної СН. У великому дослідженні OVERTURE (2002) порівнювали клінічні виходи у 5570 пацієнтів, які отримували еналаприл або омапатрилат (препарат з поєднанням ефектів пригнічення ангіотензинперетворюючого ферменту і нейтральної ендопептидази). Після спостереження тривалістю 14,5 міс не було виявлено достовірних відмінностей між омапатрилатом і еналаприлом щодо зменшення первинної кінцевої точки – сумарної кількості випадків смерті або госпіталізації внаслідок СН.

### **Безсимптомна дисфункція лівого шлуночка**

Пацієнти з безсимптомною дисфункцією ЛШ (ФВ ЛШ менше 40–45 %) повинні отримувати ІАПФ, якщо немає протипоказань (клас I, рівень доказів A) (див. табл. 4).

У профілактичній гілці дослідження SOLVD (1992) пацієнти з низькою ФВ ЛШ (35 % і менше) без ознак СН були рандомізовані для призначення еналаприлу або плацебо. У більшості пацієнтів відзначено ІХС з раніше перенесеним інфарктом міокарда. Після спостереження тривалістю в середньому 3,12 року активна терапія привела до зменшення ризику смерті або госпіталізації через нову СН або її загострення, з 24,5 до 20,6 %. Кількість госпіталізацій внаслідок посилення СН була приблизно на 70 менша на 1000 лікованих пацієнтів (14 пацієнтів, яких потрібно лікувати протягом 3 років для уникнення однієї госпіталізації). Ризик виникнення нової СН знизився з 38,6 до 29,8 %, а період до розвитку СН зменшився з 8,3 міс у групі плацебо до 22,3 міс у групі ІАПФ. Під час оригінального спостереження тривалістю 3,2 року лікування ІАПФ не дозволило достовірно зменшити смертність та кількість госпіталізацій від усіх причин. Але при продовженні спостереження за учасниками профілактичної гілки дослідження SOLVD протягом 11,3 року спостерігалось достовірне зменшення смертності (відповідно 50,9 і 56,4 %) (P. Jong і співавт., 2003). Цікаво, що еналаприл достовірно зменшив частоту виникнення цукрового діабету в пацієнтів з дисфункцією ЛШ, особливо таких з порушеними рівнями глюкози в плазмі крові натще.

Ефекти ІАПФ у пацієнтів з дисфункцією ЛШ у ранні строки після ГІМ були вивчені у двох великих дослідженнях SAVE (1992) і TRACE (1999). У них було доведено зменшення смертності та ймовірності повторної госпіталізації у пацієнтів, які отримували відповідно каптоприл і трандолаприл.

### **Діастолічна серцева недостатність**

Існує невизначеність щодо медикаментозної терапії діастолічного варіанту СН, переважно через відсутність досліджень у хворих з цим варіантом СН. Препарати з групи ІАПФ можуть покращувати розслаблення і розтяжність ЛШ. Крім того, при довготривалій терапії переваги можуть бути зумовлені зменшенням нейроендокринної активації і регресом гіпертрофії ЛШ. З огляду на це, ІАПФ рекомендовані для лікування пацієнтів з симптомами СН і збереженою систолічною функцією ЛШ (клас Іа, рівень доказів С) (див. табл. 4). Альтернативна можливість полягає у призначенні БРА, про що свідчать позитивні результати застосування кандесартану в цій популяції пацієнтів (CHARM-Preserved, 2003).

У будь-якому випадку потрібна додаткова інформація щодо результатів триваючих досліджень ефективності різних засобів лікування пацієнтів з діастолічною СН.

## Гострий інфаркт міокарда

Пероральне застосування ІАПФ дає сприятливі результати у пацієнтів з ГІМ, якщо ці препарати призначені протягом 36 год після початку захворювання (клас Іа, рівень доказів А), особливо у хворих з ГІМ передньої локалізації, зниженою ФВ ЛШ, з незначною або помірною СН (клас І, рівень доказів А) (табл. 5). Після перенесеного ГІМ пацієнти з клінічно вираженою СН або безсимптомною дисфункцією ЛШ повинні тривало отримувати ІАПФ (клас І, рівень доказів А), так само як пацієнти з високим ступенем ризику або з цукровим діабетом (клас І, рівень доказів А) (табл. 5). Особливо сприятливий ефект ІАПФ забезпечують у пацієнтів з цукровим діабетом.

Таблиця 5 Рекомендації щодо застосування ІАПФ при серцевій недостатності після інфаркту міокарда

Стан/показання	Клас	Рівень доказів
<i>ГІМ, перші 24 год</i>		
Високий ризик (СН, дисфункція ЛШ, без реперфузії, великі розміри інфаркту)	I	A
Всі пацієнти	IIa	A
<i>Триваючий ГІМ (більше 24 год), післяінфарктний кардіосклероз</i>		
Клінічно виражена СН, безсимптомна дисфункція ЛШ	I	A
Хворі з діабетом або інші пацієнти з високим ступенем ризику	I	A

У пацієнтів з ГІМ здійснювали два типи досліджень із застосуванням ІАПФ: з раннім і пізнім призначенням цих препаратів. У ряд короткочасних досліджень з раннім втручанням (CONSENSUS-2, 1992; ISIS 4, 1995; GISSI-3, 1994; CCS-1, 1995) включали відносно неоднорідну категорію пацієнтів. Натомість, в інші рандомізовані дослідження (SAVE, 1992; AIRE, 1993; TRACE, 1995) відбирали селективну категорію пацієнтів з високим ступенем ризику, в яких лікування починали пізніше і продовжували протягом тривалого часу. У цих, більш пізніх дослідженнях високий ступінь ризику визначався наявністю СН (AIRE) або ознаками систолічної дисфункції ЛШ (SAVE, TRACE). В дослідженнях обох типів показано, що ІАПФ здатні зменшувати смертність після перенесеного ГІМ.

*Дослідження з раннім втручанням (менше 24–36 год).* Повідомляли про незначне зменшення смертності, що імовірно відображає нижчий ступінь ризику в неоднорідній категорії пацієнтів та короткостроковість лікування. Дискутують, чи достатній цей ефект з клінічної точки зору для рекомендації щодо застосування ІАПФ у великих неоднорідних групах пацієнтів з низьким ступенем ризику.

У дослідженні ISIS 4 (1995) 58 050 пацієнтів отримували каптоприл або плацебо протягом 8 год після початку підозрюваного ГІМ. Протягом перших 5 тиж смертність була незначно, але достовірно нижчою у групі каптоприлу (відповідно 7,2 і 7,7 %), що відповідало абсолютному зменшенню кількості випадків смерті на 4,9 на 1000 пацієнтів, які отримували каптоприл протягом 1 міс. Користь лікування утримувалася протягом принаймні одного року (на 5,4 випадку смерті менше на 1000 пацієнтів), з незначною недостовірною перевагою після першого місяця. Абсолютна відмінність була більшою у певних підгрупах пацієнтів з вищим ступенем ризику, зокрема таких, які раніше перенесли ГІМ (на 18 випадків смерті менше на 1000 пацієнтів) або з клінічно вираженою СН (на 14 випадків смерті менше на 1000 пацієнтів) і у пацієнтів з ГІМ передньої

локалізації. Натомість, не спостерігали жодних переваг застосування каптоприлу в пацієнтів з іншими локалізаціями ГІМ, крім передньої. Частота реінфаркту, післяінфарктної стенокардії, кардіогенного шоку та інсульту була подібною в обох групах. Застосування каптоприлу асоціювалося з підвищенням частоти випадків гіпотензії, достатньо вираженої для припинення лікування (відповідно 10,3 і 4,8 %).

У дослідженні GISSI-3 (1994) 19 394 пацієнти були рандомізовано поділені на групи лізиноприлу або плацебо. Смертність через 6 тиж була нижчою у групі лізиноприлу (відповідно 6,3 і 7,1 %), і ця відмінність зберігалася через 6 міс. Частота реінфаркту, післяінфарктної стенокардії, кардіогенного шоку та інсульту не відрізнялася у групах лізиноприлу і контрольній.

У дослідженні CCS-1 (1995) 13 634 пацієнти з ГІМ рандомізовано отримували каптоприл або плацебо. Через 35 днів після початку захворювання спостерігали тенденцію до зниження смертності (відповідно 9,1 і 9,6 %).

У дослідженні CONSENSUS-2 (1992) 6090 пацієнтів рандомізовано отримували еналаприл або плацебо протягом 24 год після початку ГІМ. Терапію починали з внутрішньовенної інфузії еналаприлу, з подальшим переходом на пероральне застосування еналаприлу. Рівні смертності у двох групах через 1 і 6 міс достовірно не відрізнялися (у групі плацебо відповідно 6,3 і 10,2 %, у групі еналаприлу – 7,2 і 11,0 %). Гіпотензію у ранні строки спостерігали у групі еналаприлу у 12 % пацієнтів, у групі плацебо – у 3 %. Таким чином, застосування еналаприлу протягом 24 год після початку ГІМ не покращує виживання протягом 180 днів після інфаркту.

Нарешті, у дослідженні SMILE (1995) 1556 пацієнтів були включені протягом 24 год після початку симптомів ГІМ передньої локалізації без тромболізу і рандомізовано отримували зофеноприл або плацебо. Сумарна частота випадків смерті або виникнення застійної СН через 6 тиж була достовірно нижчою у групі зофеноприлу порівняно з плацебо (відповідно 7,1 і 10,6 %), з тенденцією до зменшення смертності. Через один рік смертність була достовірно нижчою у групі зофеноприлу (відповідно 10,0 і 14,1 %).

У метааналізі досліджень ефективності ІАПФ при ГІМ з участю понад 100 000 пацієнтів (ACE-I in Myocardial Infarction Collaborative Group, 1998) смертність через 30 днів була знижена з 7,6 % у групі плацебо до 7,1 % при застосуванні ІАПФ. Це відповідає зменшенню кількості випадків смерті на 5 на 1000 пацієнтів при лікуванні протягом 4–6 тиж (необхідно лікувати 200 пацієнтів протягом одного року для запобігання одній смерті). Користь була більшою (до 10 врятованих життів на 1000 пацієнтів) у певних підгрупах пацієнтів з високим ступенем ризику, наприклад, таких з СН або ГІМ передньої локалізації. Навпаки, не спостерігали користі застосування ІАПФ у групах пацієнтів з низьким ступенем ризику, і виявили лише тенденцію до покращання перебігу захворювання у хворих з цукровим діабетом. ІАПФ також зменшили частоту виникнення нефатальної СН (відповідно 14,6 і 15,2 %), але не реінфаркту та інсульту; застосування цих препаратів асоціювалося з більшою частотою стійкої гіпотензії (відповідно 17,6 і 9,3 %) і дисфункції нирок (відповідно 1,3 і 0,6 %). Цей огляд також довів, що більша частина користі застосування ІАПФ реалізувалася протягом першого тижня; із загальної кількості 239 врятованих життів 200 були врятовані протягом першого тижня після ГІМ.

Ці дані дозволяють думати, що ІАПФ можуть бути включені в ранні строки лікування хворих з ГІМ, а також під час фази відновлення у пацієнтів з високим ступенем ризику. Якщо лікування починається в ранні строки, слід уникати внутрішньовенного застосування еналаприлу; початкова доза повинна бути низькою і поступово

підвищуватися протягом 48 год, із забезпеченням контролю рівня артеріального тиску і функції нирок.

*Дослідження з пізнім втручанням.* У дослідженнях із залученням селективних пацієнтів з високим ступенем ризику, в яких лікування починається пізніше (понад 48 год) після перенесеного ГІМ і триває довго, доведено більшу користь застосування ІАПФ.

У дослідженні SAVE (1992) 2230 пацієнтів з ФВ ЛШ менше 40 % через 3–16 днів після ГІМ рандомізували в групи терапії каптоприлом або плацебо. Смертність при спостереженні в середньому протягом 42 міс була меншою у групі каптоприлу (відповідно 20 і 25 %). Крім того, частота виникнення фатальних або нефатальних великих серцево-судинних подій була також меншою у групі каптоприлу, у тому числі ризик розвитку СН, госпіталізації та реінфаркту. Ці сприятливі ефекти спостерігали у пацієнтів, які отримували або не отримували тромболітичну терапію, аспірин або  $\beta$ -адреноблокатори.

У дослідження TRACE (1995) включили 1749 пацієнтів із систолічною дисфункцією ЛШ (ФВ ЛШ менше 35 %) з СН або без неї, яким через 3–7 днів після ГІМ призначали перорально трандолаприл або плацебо. При спостереженні тривалістю 24–50 міс смертність була нижчою у групі трандолаприлу (відповідно 34,7 і 42,3 %,  $P < 0,001$ ). Застосування трандолаприлу також асоціювалося із зменшенням ризику раптової смерті та прогресування до тяжкої СН, але не ризику повторного інфаркту. Смертність оцінювали також при тривалому спостереженні, мінімум через 6 років після включення в дослідження. Очікувана тривалість життя пацієнтів у групі плацебо становила 4,6 року, в групі трандолаприлу – 6,2 року. Отже, середня тривалість життя у період дослідження збільшилася на 15,3 міс, або на 27 %, у групі трандолаприлу, що вказує на довготривалу користь лікування.

У дослідженні AIRE (1993) 1986 пацієнтів з клінічними ознаками СН у будь-який момент часу після ГІМ рандомізували в групи раміприлу або плацебо через 3–10 днів після ГІМ. Спостереження тривало мінімум протягом 6 міс і в середньому 15 міс. Смертність була достовірно нижчою у групі раміприлу (відповідно 17 і 23 %). Також спостерігали зменшення сумарної кількості випадків смерті, тяжкої/резистентної СН, ГІМ або інсульту. Ця користь була очевидною вже через 30 днів після початку захворювання, і такий ефект спостерігався у різних підгрупах пацієнтів.

У метааналізі цих досліджень з пізнім застосуванням ІАПФ (ACE-I Myocardial Infarction Collaborative Group, 2000) при спостереженні тривалістю 2,6 року смертність знизилася з 29,1 до 23,4 %. Це відповідає зменшенню кількості випадків смерті на 57 на 1000 лікованих пацієнтів (або необхідності лікувати 18 пацієнтів протягом 2,5 року для запобігання одній передчасній смерті). Ці дослідження також свідчили, що ІАПФ зменшують ризик розвитку СН та госпіталізації внаслідок СН. При застосуванні ІАПФ ризик повторного інфаркту зменшився з 13,2 до 10,8 %, госпіталізації внаслідок СН – з 15,5 до 11,9 %.

З огляду на результати цих досліджень, дискутують щодо способу застосування ІАПФ у хворих з ГІМ. Один підхід полягає у застосуванні ІАПФ на початку лікування у всіх пацієнтів, з продовженням терапії лише у хворих з клінічними ознаками СН або систолічної дисфункції ЛШ. Інші дослідники вважають, що мала користь ранньої терапії у неоднорідній категорії пацієнтів, як правило, обмежувалася пацієнтами з високим ступенем ризику, і лише цим пацієнтам потрібно призначати ІАПФ. На фоні цих дискусій закінчилися дослідження HOPE (2000) і EUROPA (2003), в яких доведена користь

застосування ІАПФ у пацієнтів з атеросклеротичним захворюванням судин або з високим ступенем ризику захворювання артерій (див. розділ щодо вторинної профілактики).

## Артеріальна гіпертензія

ІАПФ показані для лікування артеріальної гіпертензії (клас I, рівень доказів A) (табл. 6). Сучасні рекомендації наполегливо рекомендують зниження артеріального тиску до різних рівнів залежно від профілю ризику (чим вищий рівень ризику, тим нижчий ідеальний рівень артеріального тиску). Первинна мета у пацієнтів з гіпертензією – контроль рівнів артеріального тиску. Вона може бути досягнута за допомогою різних препаратів, які також знижують серцево-судинну захворюваність при тривалому лікуванні: діуретиками, b-адреноблокаторами, ІАПФ, антагоністами кальцію та антагоністами ангіотензину II. Контроль артеріального тиску може досягатися із застосуванням комбінації препаратів. У кількох великих дослідженнях з тривалим спостереженням порівнювали різні стратегії лікування і не показали однозначної відмінності на користь певного засобу лікування. Ці дослідження потрібно інтерпретувати з обережністю; потужність деяких була недостатньою для вирішення завдань дослідження, незначні відмінності рівня артеріального тиску на момент рандомізації можуть мати істотний вплив на виходи, і лікування гіпертензії змінюється при тривалому спостереженні. З огляду на результати досліджень при гіпертензії, а також інформації, доступної щодо лікування інших станів (наприклад СН, інфаркту міокарда тощо) вибір певного препарату повинен залежати від особливостей пацієнта. Отже, ІАПФ можуть розглядатися як засоби першого вибору в пацієнтів із СН, зниженою ФВ ЛШ або цукровим діабетом, перенесеним раніше інфарктом міокарда або інсультом, а також у пацієнтів з високим ступенем ризику ІХС, з огляду на ефективність ІАПФ у цих популяціях пацієнтів.

Таблиця 6 Рекомендації щодо застосування ІАПФ при гіпертензії

Стан/показання	Клас	Рівень доказів
Контроль рівня артеріального тиску	I	A
Пацієнти з СН, систолічною дисфункцією ЛШ, цукровим діабетом, перенесеним раніше інфарктом міокарда або інсультом, високим ступенем ризику ІХС	I	A

У дослідженні STOP-2 (1999) 6614 пацієнтів з гіпертензією віком 70–84 роки рандомізували до терапії традиційними антигіпертензивними засобами (атенолол, метопролол, піндолол, аобгідрохлоротіазид з амлоридом) або більш новими препаратами (еналаприл або лізиноприл, або фелодипін, або ісрадипін). Зниження рівня артеріального тиску у всіх групах лікування було подібним. Первинна кінцева точка – сумарна кількість випадків фатального інсульту, фатального інфаркту міокарда та інших фатальних серцево-судинних захворювань – спостерігалася подібно часто в різних групах лікування. Подібною була також сумарна кількість випадків фатального і нефатального інсульту, фатального і нефатального інфаркту міокарда та інших випадків смерті від серцево-судинних причин.

Одне з вторинних завдань дослідження ABCD (1998) полягало у порівнянні нісолдипіну та еналаприлу як антигіпертензивних засобів першої лінії для профілактики та сповільнення прогресування ускладнень цукрового діабету протягом 5 років у 470 пацієнтів. При застосуванні моделі множинної логістичної регресії застосування нісолдипіну асоціювалося з вищою частотою фатальних і нефатальних інфарктів порівняно з еналаприлом, але кількість інфарктів була надто низькою для будь-яких висновків. Смертність була подібною в обох групах.



У дослідженні CAPPP (1999) порівнювали ефекти ІАПФ і традиційної терапії (діуретики, b-адреноблокатори) на серцево-судинну захворюваність і смертність у 10 985 пацієнтів з гіпертензією. Каптоприл і традиційне лікування не відрізнялися за ефективністю у профілактиці серцево-судинної захворюваності (яку оцінювали за сумою випадків інфаркту міокарда, інсульту та смерті від серцево-судинних причин), але частота виникнення інсульту була більшою у групі каптоприлу. Натомість у групі каптоприлу під час періоду спостереження була меншою частота виникнення цукрового діабету. У підгрупі пацієнтів з цукровим діабетом результати впливу на комбіновану серцево-судинну кінцеву точку були на користь ІАПФ.

UKPDS (1998) – рандомізоване, контрольоване дослідження, в якому порівнювали ефективність ІАПФ (каптоприлу) і b-адреноблокатора (атенололу) у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. Каптоприл і атенолол були однаково ефективними у зниженні рівня артеріального тиску і ризику макросудинних кінцевих точок, у тому числі випадків смерті, але дослідження, ймовірно, було недостатньо потужним. У частини пацієнтів (майже однакової за кількістю) в обох групах спостерігали погіршення перебігу ретинопатії через 9 років і розвиток альбумінурії. Частка пацієнтів з нападами гіпоглікемії не відрізнялася між групами. Було зроблено висновок, що зниження артеріального тиску каптоприлом і атенололом має подібну ефективність для зменшення частоти виникнення ускладнень діабету. Це дослідження не дало доказів того, що будь-який з вивчених препаратів має специфічні сприятливі або несприятливі ефекти. Можна припускати, що зниження артеріального тиску є більш важливим, ніж обране для цього лікування.

У дослідженні PROGRESS (2001) 6105 пацієнтів з гіпертензією або без неї, які раніше перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку, рандомізовано отримували активне лікування (периндоприл, з додаванням індапаміду за рішенням лікуючого лікаря) або плацебо. Первинним виходом була загальна кількість випадків інсульту. Після спостереження впродовж 4 років активне лікування зменшило частоту виникнення інсульту (відповідно 10 і 14 %), а також ризик великих судинних подій. Зменшення частоти інсульту було подібним у групах пацієнтів з гіпертензією або без неї. Комбінована терапія периндоприлом та індапамідом забезпечила більше зниження артеріального тиску і більше зниження ризику (на 43 %), ніж монотерапія периндоприлом. Але монотерапія забезпечила клінічно значуще зменшення ризику виникнення інсульту.

У метааналізі BPLTTC (2000), у який включили 4 плацебо-контрольовані дослідження ефективності ІАПФ з участю 12 124 пацієнтів, переважно з ІХС, було виявлено зменшення імовірності розвитку інсульту на 30 %, ІХС – на 20 %, великих серцево-судинних подій – на 21 %. Слабшими є докази відмінностей між режимами лікування різної інтенсивності, а також між препаратами різних класів. При порівнянні лікування, яке базувалося на ІАПФ, діуретиках і b-адреноблокаторах, не було відчутних відмінностей між рандомізованими групами щодо впливу на ризик будь-якого з вивчених виходів. Лише у двох дослідженнях (STOP-2 і ABCD) порівнювали лікування, яке базувалося на ІАПФ та антагоністах кальцію. Комбінований аналіз результатів цих досліджень дозволяв припустити, що ІАПФ зменшував ризик подій, пов'язаних з ІХС. Водночас, не було чітких відмінностей між групами щодо ризику інсульту, смерті від серцево-судинних причин або смерті від усіх причин. У хворих, які отримували ІАПФ, виявили тенденцію щодо зменшення ризику розвитку СН.

В іншому метааналізі (2001) із включенням 9 рандомізованих досліджень з порівняння “старих” препаратів (діуретиків і b-адреноблокаторів), антагоністів кальцію та ІАПФ у 62 605 пацієнтів з гіпертензією не спостерігали відмінностей щодо впливу на виходи між ІАПФ, b-адреноблокаторами та антагоністами кальцію.

У дослідженні ANBP-2 (2003) оцінювали клінічні виходи у 6083 пацієнтів з гіпертензією, рандомізованих для лікування ІАПФ (еналаприлом) або діуретиком (гідрохлоротіазидом). В обох групах для коректного контролю рівня артеріального тиску рекомендували додавати b-адреноблокатори, антагоністи кальцію або а-адреноблокатори. Зниження рівня артеріального тиску було ідентичним, але після середнього періоду спостереження 4,1 року частота смерті і серцево-судинних подій була нижчою у групі лікування ІАПФ (відповідно 56,1 і 59,8 на 1000 пацієнто-років), переважно завдяки зниженню частоти інфаркту міокарда, тоді як частота виникнення інсульту була подібною.

Інші результати спостерігали в дослідженні ALLHAT (2002) – рандомізованому клінічному дослідженні, здійсненому у 33 357 пацієнтів з гіпертензією із принаймні одним іншим серцево-судинним фактором ризику. Пацієнтів поділили на три групи для лікування хлорталідоном, амлодипіном або лізиноприлом. Первинним виходом була частота випадків смерті від серцево-судинних причин або нефатального інфаркту міокарда. Вторинними кінцевими точками були смертність від усіх причин, частота інсультів та різних комбінованих серцево-судинних виходів (коронарна реваскуляризація, стенокардія з госпіталізацією, СН, захворювання периферичних артерій). Спостереження тривало протягом 4,9 року. За впливом на первинну кінцеву точку не було показано відмінностей між засобами лікування, і смертність від усіх причин також була подібною у групах лізиноприлу і хлорталідону. В групі лізиноприлу спостерігали більшу частоту різних серцево-судинних кінцевих точок (відповідно 33,3 і 30,9 %); інсульту (відповідно 6,3 і 5,6 %); СН (відповідно 8,7 і 7,7 %). З огляду на це, можна поставити під сумнів використання ІАПФ як препарату першої лінії у пацієнтів з гіпертензією без високого ступеня ризику СН.

Загалом, зниження рівня артеріального тиску є більш важливим, ніж вибір специфічних засобів лікування. Втім, результати досліджень при інших серцево-судинних станах вказують на переваги ІАПФ у пацієнтів з СН, цукровим діабетом або високим ступенем ризику серцево-судинних захворювань.

### **Вторинна профілактика і застосування в осіб з високим ступенем ризику розвитку серцево-судинних захворювань**

Тривале лікування ІАПФ у пацієнтів без СН корисне у пацієнтів з уже наявним серцево-судинним захворюванням або цукровим діабетом та іншими факторами ризику (клас I, рівень доказів A).

Користь застосування ІАПФ, зумовлену антиатеросклеротичним механізмом дії цих препаратів, оцінювали у пацієнтів з ІХС без СН у кількох дослідженнях. У дослідженні PART-2 (2000) 600 пацієнтів з захворюванням вінцевих, церебральних або периферичних судин порівнювали ефективність раміприлу і плацебо. У групі раміприлу дещо знизився рівень артеріального тиску (на 6 мм рт. ст.) і маса міокарда ЛШ, але не товщина стінки загальної сонної артерії і частота великих серцево-судинних подій протягом 2 років. Ці результати дозволяють думати, що зниження артеріального тиску є більш важливим, ніж інші механізми дії ІАПФ, для пояснення клінічних переваг цих препаратів. У дослідженні QUIET (1999) пацієнтів з нормальною функцією ЛШ, яким перед цим здійснили коронарну ангіографію, рандомізували у групи квінаприлу або плацебо і спостерігали протягом 3 років. Дослідження, учасниками якого були 1750 пацієнтів без СН, не було достатньо потужним для виявлення відмінностей щодо частоти клінічних виходів. У Скандинавському дослідженні SCAT (2000) оцінювали впливи засобу зниження холестерину (симвастатину) та ІАПФ (еналаприлу) на вираженість коронарного

атеросклерозу у 460 пацієнтів з нормальним рівнем холестерину. Еналаприл не зменшив тяжкість пошкоджень вінцевих артерій порівняно з плацебо.

У кількох великих багатоцентрових дослідженнях оцінювали здатність ІАПФ зменшувати частоту розвитку великих серцево-судинних подій у популяціях з ІХС та іншими ураженнями судинного русла. Серед них – дослідження HOPE (2000), EUROPA (2003), PEACE і ONTARGET.

У дослідження HOPE (2000) включили 9297 пацієнтів з підтвердженим захворюванням артерій (ІХС, ураження периферичних артерій або інсульт) або цукровим діабетом у поєднанні з іншим фактором ризику (гіпертензія, куріння, мікроальбумінурія або дисліпідемія). У 80 % хворих відзначено ІХС, у 55 % – стенокардію, у 52 % – раніше перенесений інфаркт міокарда, у 43 % – захворювання периферичних артерій, у 25 % – раніше перенесену нестабільну стенокардію, у 26 % – аортокоронарне шунтування, у 18 % – перкутанну коронарну реваскуляризацію, у 11 % – інсульт або транзиторну ішемічну атаку. Майже у половини пацієнтів раніше діагностували гіпертензію, у 40 % – цукровий діабет. Пацієнтів рандомізували у групи лікування плацебо або ІАПФ (раміприлом) і спостерігали в середньому протягом 5 років. Первинну кінцеву точку (смерть від серцево-судинних причин, інфаркт міокарда або інсульт) у групі плацебо відзначали у 17,8 % пацієнтів, у групі ІАПФ – у 14,0 %. Кількість первинних подій зменшилася на 38 на 1000 лікованих пацієнтів (лікування 26,3 пацієнта протягом 5 років для запобігання одній події). Частота кожного компоненту цієї кінцевої точки зменшилася на фоні активної терапії, так само як цілого ряду вторинних кінцевих точок, включаючи смертність від усіх причин (відповідно 12,2 і 10,4 % протягом 5 років), потребу в реваскуляризації, ускладнення цукрового діабету, виникнення нового цукрового діабету, зупинку серця, посилення стенокардії або СН. Цікаво, що зниження артеріального тиску в групі раміприлу було відносно незначним (систоличного – на 3,3 мм рт. ст.), і сприятливий ефект щодо виходів не можна пояснити лише зниженням артеріального тиску.

Важливі дані щодо тривалого застосування ІАПФ для вторинної профілактики отримані у дослідженні EUROPA (2003). У цьому дослідженні 13 655 пацієнтів із стабільним перебігом ІХС без СН з відносно низьким ступенем ризику отримували периндоприл або плацебо у середньому протягом 4,2 року. В групі периндоприлу спостерігали менше серцево-судинних подій (смерть від серцево-судинних причин, інфаркт міокарда і раптова смерть), ніж у групі плацебо (відповідно 8 % і 10 %). Це означає необхідність лікування 50 пацієнтів протягом 4,2 року для запобігання одній великій серцево-судинній події. Користь застосування ІАПФ спостерігали у всіх вивчених підгрупах.

Разом з дослідженнями ефективності ІАПФ при СН і після перенесеного ГІМ, дослідження HOPE і EUROPA переконливо свідчать про загальний вазопротекторний ефект ІАПФ у пацієнтів з ІХС та іншими формами атеросклеротичного ураження артерій.

У дослідженні PEACE оцінюють ефекти трандолаприлу у профілактиці серцево-судинних подій у пацієнтів з документованою ІХС і збереженою функцією ЛШ. Крім того, здійснюється дослідження ONTARGET, у якому порівнюють ефективність ІАПФ (раміприлу), антагоніста рецепторів ангіотензину II (телмісартану) та їх поєднання. Результати цих досліджень дозволять покращити лікування пацієнтів з високим ризиком ускладнень атеросклерозу.

## Профілактика раптової серцевої смерті

Таблиця 7 Рекомендації щодо застосування ІАПФ для профілактики раптової серцевої смерті

Стан/показання	Клас	Рівень доказів
СН	I	A
Раніше перенесений ПМ	I	A
Дилатаційна кардіоміопатія	I	B

Використання ІАПФ для профілактики раптової серцевої смерті у пацієнтів з дисфункцією ЛШ або СН після ГІМ розглядають як показання класу I, рівень доказів A (табл. 7). У пацієнтів з безсимптомною дисфункцією ЛШ, помірною та тяжкою СН лікування ІАПФ дозволило зменшити частоту раптової серцевої смерті. Це зменшення становило від 20 до 54 % і досягло статистичної достовірності у кількох дослідженнях у хворих з СН, хоча раптова смерть не була первинною кінцевою точкою цих досліджень.