

**Короліюк О.Я., Радченко О.М.**

**Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту:  
стандарти та перспективи.**

**Львів – 2021**

**Королюк О.Я., Радченко О.М.**

Інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту: стандарти та перспективи. – Монографія.

Монографія «Інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту: стандарти та перспективи» розрахована на терапевтів, сімейних лікарів, кардіологів, а також тих, хто тільки навчається – студентів 5-6 курсів вищих медичних закладів, інтернів, ординаторів, магістрантів та аспірантів.

Автори: кандидат медичних наук, доцент Королюк Ольга Ярославівна та доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького Радченко Олена Мирославівна висвітлили нові дані щодо ролі ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в організмі, підсумували сучасні підходи до діагностики та лікування артеріальної гіпертензії і хронічної серцевої недостатності, узагальнили теоретичні основи і практичний досвід використання інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту з урахуванням даних доказової медицини. На описі механізмів дії ґрунтується розгляд клінічних аспектів застосування цих препаратів у клініці внутрішньої медицини.

Розглянуто та затверджено на засіданні профільної методичної ради з терапевтичних дисциплін ЛНМУ ім. Данила Галицького (протокол №1 від 7.09.2021).

**Рецензенти:** завідувач кафедри терапії №1 та медичної діагностики ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, проф. Склярів Є.Я.; завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб №1 ЛНМУ ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, проф. Дутка Р.Я.

## Зміст

Список умовних скорочень .....	4
Передмова .....	5
Розділ 1. Артеріальна гіпертензія: патогенетичні механізми, класифікація, клінічні прояви, принципи діагностики і лікування .....	6
1.1. Особливості регуляції артеріального тиску .....	6
1.2. Ренін-ангіотензин-альдостеронова система .....	6
1.3. Особливості клініки, діагностики та перебігу АГ .....	21
1.4. Класифікація АГ, стратифікація ризику та принципи лікування .....	32
Розділ 2. Серцева недостатність: класифікація, клінічні прояви, причини, патогенетичні механізми, принципи діагностики та лікування .....	49
2.1. Визначення, класифікація та клінічні прояви серцевої недостатності .....	49
2.2. Етіологія та патогенетичні механізми СН .....	50
2.3. Принципи діагностики СН .....	52
2.4. Профілактичні заходи і принципи лікування СН .....	56
Розділ 3. Класифікація, властивості ІАПФ, показання та протипоказання до застосування .....	66
3.1. Загальна характеристика інгібіторів РААС .....	66
3.2. Класифікація ІАПФ .....	71
3.3. Фармакокінетика та фармакодинаміка ІАПФ .....	73
3.4. Механізми дії, показання та протипоказання до застосування ІАПФ .....	78
3.5. Побічні ефекти ІАПФ та можливості їх подолання .....	84
3.6. Симптоми і тактика при передозуванні ІАПФ .....	92
3.7. Взаємодія ІАПФ з іншими препаратами .....	93
3.8. Резистентність до терапії ІАПФ – феномен реактивації ангіотензину II та «вислизання» альдостерону .....	95
Розділ 4. Використання ІАПФ у медичній практиці .....	99
4.1. Артеріальна гіпертензія .....	99
4.2. Серцева недостатність .....	104
4.3. Атеросклеротичне ураження судин та ішемічна хвороба серця .....	108
4.4. Гострий інфаркт міокарда .....	112
4.5. Аритмії .....	116
4.6. Хвороби нирок .....	119
4.7. Діабет і предіабет .....	126
4.8. Дисліпідемії, порушення метаболізму ліпідів, атерогенез та ендотеліальна дисфункція ...	134
4.9. Застосування ІАПФ при вагітності .....	140
Розділ 5. Характеристика окремих препаратів .....	142
5.1. Каптоприл (Captoprilum) .....	142
5.2. Еналаприл (Enalaprilum) .....	145
5.3. Лізиноприл (Lisinoprilum) .....	150
5.4. Периндорил (Perindoprilum) .....	155
5.5. Раміприл (Ramiprilum) .....	163
5.6. Моексиприл (Moexiprilum) .....	169
5.7. Трандалоприл (Trandolaprilum) .....	171
5.8. Фозиноприл (Fosinoprilum) .....	174
5.9. Беназеприл (Benazeprilum) .....	179
5.10. Квінаприл (Quinaprilum) .....	182
5.11. Спіраприл (Spiraprilum) .....	187
5.12. Зофеноприл (Zofenoprilum) .....	189
5.13. Комбіновані препарати ІАПФ .....	191
5.14. Поєднана блокада РААС – за і проти .....	201
Резюме .....	219
Summary .....	221
Література .....	223

## Список умовних скорочень

$\alpha$ -АБ	– альфа-адреноблокатори
$\beta$ -АБ	– бета-адреноблокатори
АГ	– артеріальна гіпертензія
Анг	– ангіотензин
АПФ	– ангіотензинперетворювальний фермент
АРМ	– антагоніст рецепторів мінералокортикоїдів
АТ	– артеріальний тиск
БКК	– блокатори кальцієвих каналів
БРА	– блокатори рецепторів ангіотензину II
в/в	– внутрішньовенно
ГЛШ	– гіпертрофія лівого шлуночка
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДІ	– довірчий інтервал
ЄКТ	– Європейське кардіологічне товариство
ІАПФ	– інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту
ІМ	– інфаркт міокарда
іММЛШ	– індексована маса міокарда лівого шлуночка
ІМТ	– індекс маси тіла
ІР	– інсулінорезистентність
ЛП(а)	– ліпопротеїн (а)
ММЛШ	– маса міокарда лівого шлуночка
НЕП	– нейтральна ендопептидаза
НН	– ниркова недостатність
НПЗП	– нестероїдні протизапальні препарати
ПГН	– порушення глікемії натще
ПТГ	– порушення толерантності до глюкози
РА	– рецептори ангіотензину
РААС	– ренін-ангіотензин-альдостеронова система
р/д	– раз(и) на добу
РКД	– рандомізоване контрольоване дослідження
РСС	– раптова серцева смерть
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СН	– серцева недостатність
СНС	– симпатична нервова система
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ТГ	– тригліцериди
ФВЛШ	– фракція викиду лівого шлуночка
ФП	– фібриляція передсердь
ХС	– загальний холестерин
ХС ЛПВГ	– холестерин ліпопротеїнів високої густини
ХС ЛПНГ	– холестерин ліпопротеїнів низької густини
ХХН	– хронічна хвороба нирок
ЦД	– цукровий діабет
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації

## Передмова

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) відносяться до найчастіше вживаних медикаментів, які впливають на активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Ефективність ІАПФ доведена даними доказової медицини, вони рекомендовані для постійного застосування пацієнтам з цілою низкою хвороб. Однак, їх вплив має певні особливості, які слід враховувати при призначенні. Іноді ІАПФ виявляються неефективними, а їх вживання може викликати певні побічні ефекти.

**Історія відкриття ІАПФ.** Передумовою відкриття першого ІАПФ була робота сэра Джона Роберта Вейна (J.R. Vane), професора експериментальної фармакології Інституту фундаментальних медичних наук Королівського коледжу хірургів Англії та бразильського ученого Серхіо Феррейра (S. Ferreira), які 1965 року вивчали отруту гримучої змії *Bothrops Jararaca* і виявили її здатність стабілізувати брадикінін. Подальші дослідження довели, що фермент, який стабілізує брадикінін – кініназа II, ідентичний ангіотензинперетворювальному ферменту. У 1971 році з цієї отрути Бернад Рубін (B. Rubin) виділив перший ІАПФ *тенпротил* у лабораторії фірми «Squibb», консультантом якої був професор Вейн. Через токсичність, короткотривалу дію та внутрішньовенний шлях введення цей препарат застосовували недовго. Але вже у 1975 році в тій же лабораторії Девід Кушман (D. Cushman) і Мігель Ондетті (M. Ondetti) синтезували перший пероральний препарат *SQ 14225*, що в подальшому отримав назву «*каптоприл*». Це відкриття започаткувало еру застосування ІАПФ у клінічній практиці.

**Сучасний стан.** За останні 20 років ІАПФ стали незамінними у лікуванні серцево-судинних захворювань. Враховуючи блокування ключового ферменту РААС та органопротективну дію, визначено основні показання для їх застосування: артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, гострий інфаркт міокарда, нефропатії, метаболічні порушення. Важливою властивістю ІАПФ є зниження смертності та попередження серцево-судинних ускладнень. Впродовж останнього десятиліття цей клас ліків вважають «золотим стандартом» лікування хворих із синдромом серцевої недостатності – ІАПФ показані усім хворим із систолічною дисфункцією лівого шлуночка, незалежно від наявності клінічних проявів.

# Розділ 1. Артеріальна гіпертензія: патогенетичні механізми, класифікація, клінічні прояви, принципи діагностики і лікування

## 1.1. Особливості регуляції артеріального тиску

Рівень артеріального тиску (АТ) насамперед визначається серцевим викидом і периферійним судинним опором. Ці чинники зазнають численних впливів, зокрема вегетативної нервової системи, об'єму і в'язкості циркулюючої крові, гормонів та біологічно активних сполук (рис. 1.1.1).



Рисунок 1.1.1. Механізми регуляції артеріального тиску.

При збільшенні серцевого викиду і/чи підвищенні периферійного судинного опору виникає артеріальна гіпертензія (АГ).

## 1.2. Ренін-ангіотензин-альдостеронова система

Першовідкривачами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) можна вважати фінського фізіолога професора Роберта Адольфа Армана Тігерстедта

(R. Tigerstedt) та його учня Пера Бергмана (P. Bergman), котрі відкрили **ренін** у лабораторії Каролінського університету в Стокгольмі. У 1898 році вчені продемонстрували, що внутрішньовенне введення екстракту з кортикального шару нирки кролика-реципієнтам, яким було проведено нефректомію, підвищує артеріальний тиск [192]. Проте, ці результати не могли відтворити інші дослідники, тому відкриття реніну було проігнорованим та забутим на багато років.

Перший успішний експеримент проведено у США 1934 року під керівництвом Гаррі Голдблатта (H. Goldblatt). Будучи патологом, він помітив, що в осіб, які померли від АГ, спостерігається характерне звуження ниркових артерій. Припустивши, що ішемія нирки може викликати АГ, Голдблатт винайшов срібну кліпсу. Накладаючи її на ниркові артерії собак, вчений довів, що часткове звуження обох ниркових артерій призводить до стійкого підвищення АТ за відсутності ниркової недостатності. При затисканні інших великих артерій – селезінкової чи стегнової такого ефекту не було. Таким чином створено першу тваринну модель АГ (модель Голдблатта) та виявлено «внутрішню секрецію» нирки (ренін) [749].

В кінці 30-х років ХХ ст. історію відкриття РААС продовжили дві незалежні групи вчених – аргентинські науковці Едуардо Браун-Менендес (E. Braun-Menendez), Хуан Фасціоло (J. Fasciolo), Луїс Федеріко Лелуар (L.F. Leloir) і Хуан Муньос (J. Muñoz) з університету Буенос-Айресу, а також американські вчені Ірвін Пейдж (I. Page) та Оскар Гелмер (O. Helmer), які працювали у науковій лабораторії Елі Ліллі (Eli Lilly Research Laboratories) в Індіанapolisі, штат Індіана, США. Намагаючись очистити ренін, вони виявили дивний результат: чим вищою була чистота екстракту, тим меншою ставала його пресорна активність. Цей факт наштовхнув науковців на думку, що сам ренін не викликає підвищення АТ, а швидше за все є протеолітичним ферментом, який перетворює пептид, що міститься у плазмі, на вазопресорну речовину. Власне тому очищення реніну від його субстрату нівелювало гіпертензивний ефект. У 1940 році було опубліковано дві праці, які вперше описували **ангіотензин** (Анг): американці назвали його «ангіотоніном» [152], а аргентинці – «гіпертензином» [793]. У 1958 вони опублікували спільну працю, де і запропонували ввести до номенклатури об'єднану назву «ангіотензин» та його попередник «ангіотензиноген» [34].

Завдяки дослідженням Леонарда Скегса (L. Skeggs) і його колег ідентифіковано дві форми Анг – I та II, запропоновано назвати субстрат реніну ангіотензиноном, з'ясовано, що утворення Анг II відбувається за участю ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та описано роль РААС у патогенезі АГ [758, 760, 776, 786].

Гіпотеза про взаємозв'язок між Анг II та альдостероном уперше запропонована професором Францом Гроссом (F. Gross) і підтверджена Джеймсом Девісом (J. Davis) [51, 88]. Доктор Джеймс Девіс провів багато досліджень, у яких вивчав виділення альдостерону клітинами клубочкової зони наднирників під впливом Анг II та значення гіпоталамо-гіпофізарної осі в ендокринній регуляції [52, 314].

Таким чином, після багатьох років досліджень встановлено основні компоненти РААС та роль цієї системи у регуляції артеріального тиску і водно-сольового обміну (рис. 1.2.1).

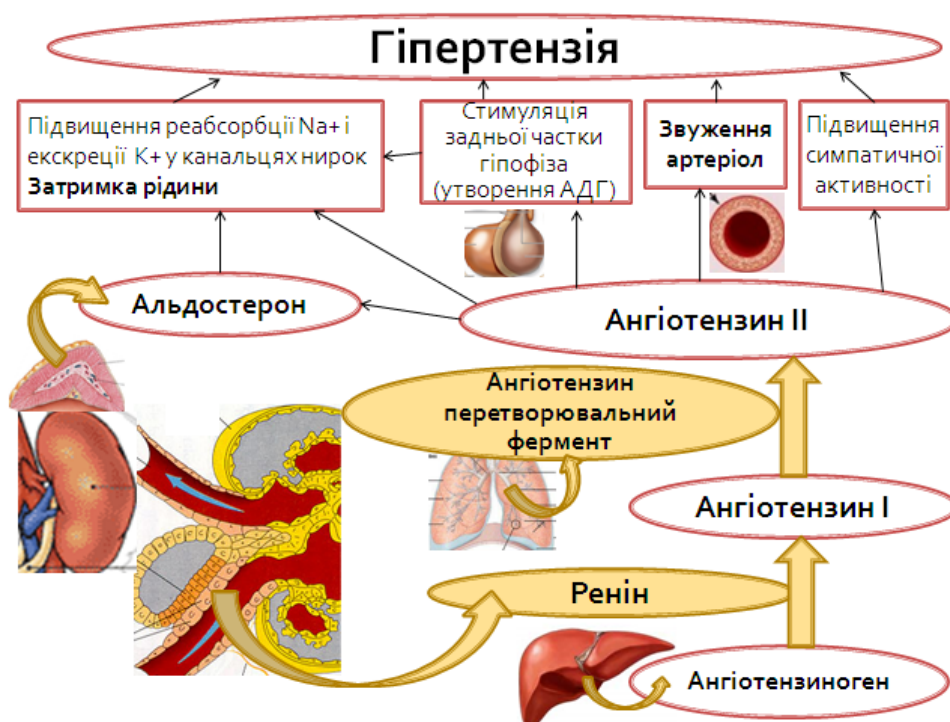


Рисунок 1.2.1. Роль системи ренін-ангіотензин-альдостерону у розвитку АГ

Дослідження останніх років значно розширили уявлення про роль РААС в організмі (рис. 1.2.2). З'ясовано її роль у процесах диференціації та регенерації тканин, розвитку гіпертрофії, склерозу та запалення [75, 125, 783].



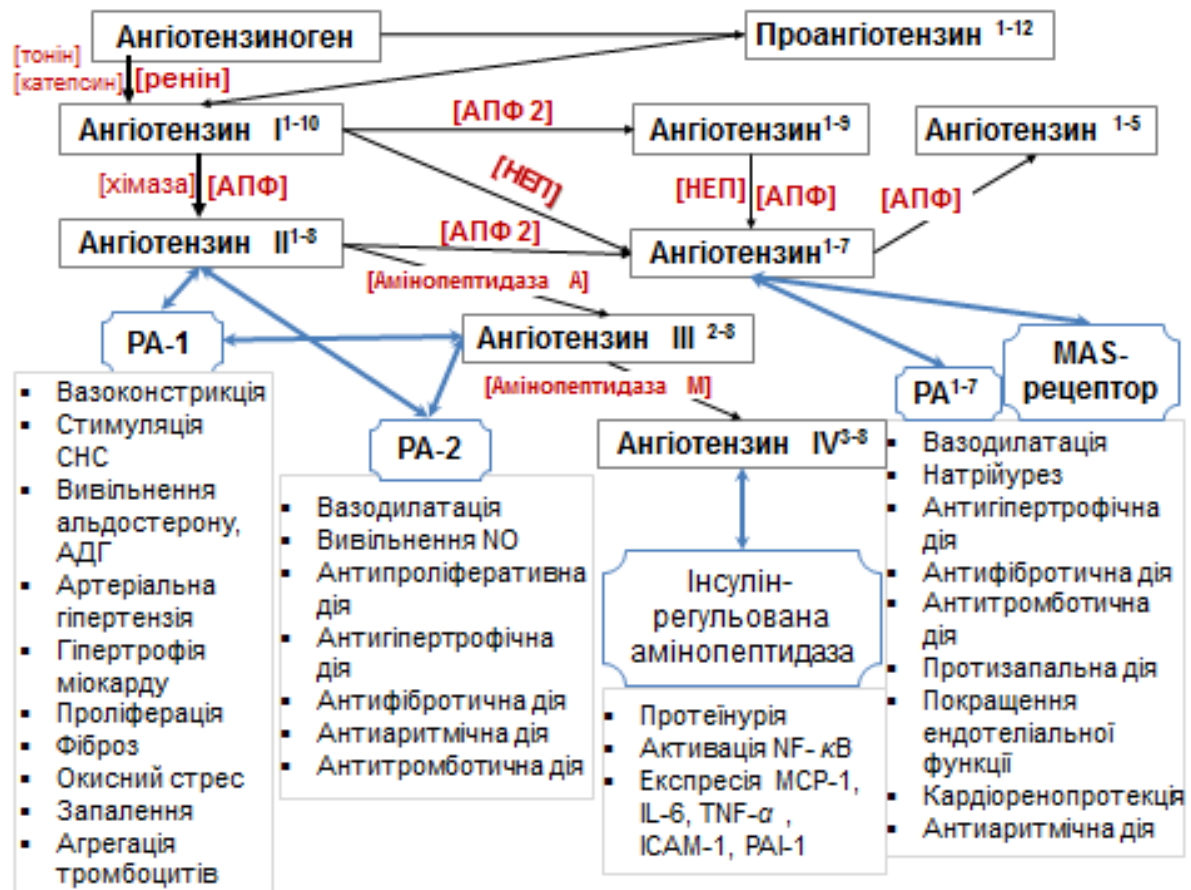


Рисунок 1.2.2. Сучасні уявлення про РААС

Примітки:  $\rightarrow$  – перетворення,  $\leftrightarrow$  – зв'язування з рецептором,  $[\ ]$  – фермент-каталізатор, АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент, НЕП – нейтральна ендопептидаза, РА – рецептори до ангіотензину (-1, -2 типів),  $RA^{1-7}$  – рецептор до ангіотензину $^{1-7}$ , MAS – mas-онкоген, АДГ – антидіуретичний гормон, СНС – симпатична нервова система,  $NF-kB$  – ядерний фактор транскрипції каппа В, MCP-1 – моноцитарний хемотаксичний білок-1, IL-6 – інтерлейкін-6, TNF $\alpha$  – фактор некрозу пухлин  $\alpha$ , ICAM-1 – молекула міжклітинної адгезії-1, PAI-1 – інгібітор-1 активатора плазміногену.

Розрізняють системну і тканинну РААС. Циркуючі компоненти системної РААС виявляються у крові, мають ендокринний ефект та відповідають за швидкі короткочасні впливи, забезпечуючи регуляцію АТ і гемодинаміки при гіпертензивних кризах, гострій серцевій недостатності тощо. У системній РААС утворення Анг II та його кількість в крові визначається активністю реніну. Її діючими компонентами є циркулюючий проренін/ренін, що утворюється у нирках, ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ), що присутній на зовнішніх поверхнях ендотеліальних клітин легень, та ангіотензиноген – сироватковий  $\alpha_2$ -глобулін, що синтезується у печінці. Реакції протеолізу відбуваються каскадно: ренін каталізує розщеплення ангіотензиногену з утворенням декапептиду Анг I. Під час проходження через легеневий судинний шар ендотеліальний АПФ відщеплює від С-кінця Анг I дипептид гістидин-лейцин. Як наслідок утворюється системний

сигнальний октапептид Анг II. Пролін – передостанній амінокислотний залишок у С-кінці його молекули блокує активність АПФ, забезпечуючи закінчення реакції. Тому Анг II є основним продуктом метаболізму ангіотензиногену у легеневому кровообігу [117, 634].

Дія тканинної РААС аутокринно/паракринна, відповідає за довготривалі ефекти на рівні органів. Вона ідентифікована у головному мозку, серці, судинах, нирках, наднирниках, підшлунковій залозі, кістковому мозку, жировій тканині, лімфатичній та репродуктивній системах [117, 136, 607]. Активація її компонентів пов'язана із структурно-функціональними змінами судин і серця, зокрема гіпертрофією та фіброзом, та є основним патогенетичним механізмом ураження органів-мішеней при АГ [38, 62]. Її складовими є ангіотензиноген, перетворювальні ферменти, ангіотензини та специфічні тканинні рецептори. Для утворення Анг II використовується локальний Анг I. Цей процес каталізує АПФ, близько 90% якого зосереджено у тканинах. Альтернативними каталізаторами можуть бути серинові протеази (хімази, ендопептидази, катепсин G і калікреїн-подібні ферменти), що діють у серці, нирках, мозку [38, 136, 200, 783]. Для прикладу, у серці ідентифіковано фермент  $\alpha$ -хімазу, що синтезується мастоцитами. Однією з її функцій є розщеплення Анг I з утворенням Анг II [59]. Тканинний АПФ допомагає підтримувати рівновагу між вазодилатацією та вазоконстрикцією, стимуляторами та інгібіторами росту, про- та протизапальними чинниками, тромботичними і фібринолітичними шляхами у судинній стінці [521].

Нещодавно відкрито внутрішньоклітинну РААС, що діє за аутокринним типом та утворює Анг II для контролю росту клітин. Її функція у мітохондріях імовірно пов'язана з процесами тканинного дихання та виробництва окису азоту (NO) [560].

Першим діючим компонентом РААС є **проренін** – препрогормон, який синтезується юкстагломерулярним апаратом нирок (міоепітеліальні клітини, що оточують аферентну артеріолу) та виводиться з клітин за допомогою сигнального пептиду [84]. Проренін також синтезується у яєчниках за умови їх гіперстимуляції; у плаценті під час вагітності; у макрогліальних клітинах Мюллера сітківки ока та збірних протоках нирок у хворих на цукровий діабет; а також у наднирниках і яєчках [113, 528, 663, 727].

Молекула прореніну складається із двох гомологічних часток, розділених глибокою щілиною, яка містить активний центр. Ферментативна неактивність зумовлена тим, що щілину закриває *просегмент* – N-кінцевий пропептид, який складається із 43 амінокислотних залишків та перешкоджає зв'язуванню субстрату (*ангіотензиногену*) з активним сайтом [47]. Донедавна вважалось, що проренін є лише неактивним попередником реніну. Проте, коли виявилось, що його концентрація у циркулюючій крові удесятеро перевищує концентрацію реніну (а при вагітності та діабеті у 100 разів), виникла думка, що проренін може відігравати в організмі власну біологічну роль. Пізніше встановлено, що за певних умов (низькі значення температури чи рН) або після зв'язування з (про)реніновим рецептором ця сполука активується. При цьому просегмент розгортається, відкриваючи ферментативну щілину, відбувається конформація молекули, внаслідок чого проренін стає ферментативно активним [46, 215]. Протеолітична активація прореніну відбувається у лізосомоподібних структурах клітин юкстагломерулярного апарату нирок шляхом *відщеплення просегменту* за участю ферментів катепсину В або проконвертази 1 [142, 688, 724]. Цей процес може проходити і в мозковому шарі наднирників [688] (рис. 1.2.3).

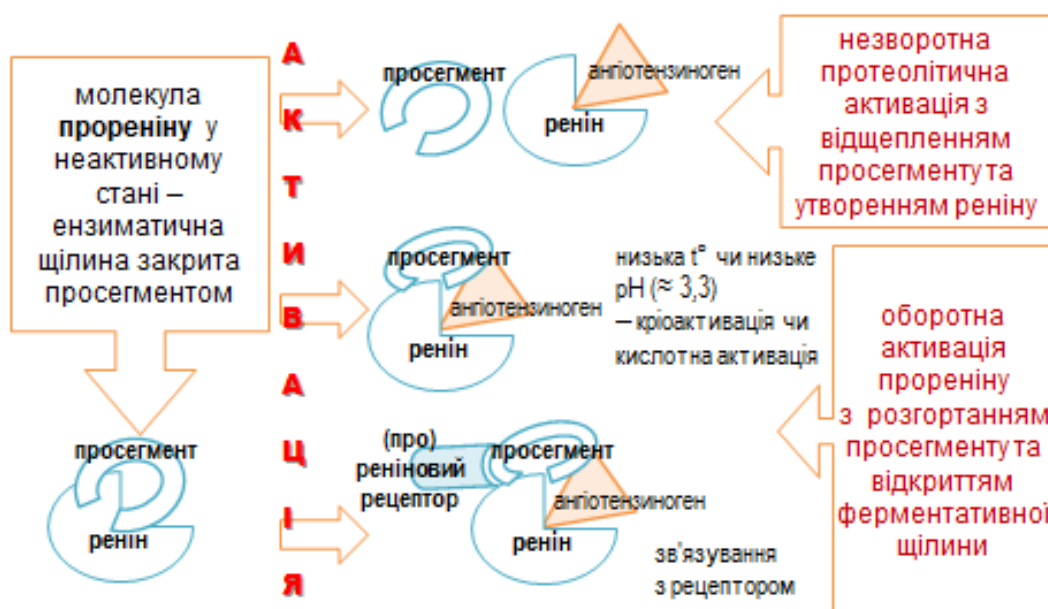


Рисунок 1.2.3. Шляхи активації прореніну

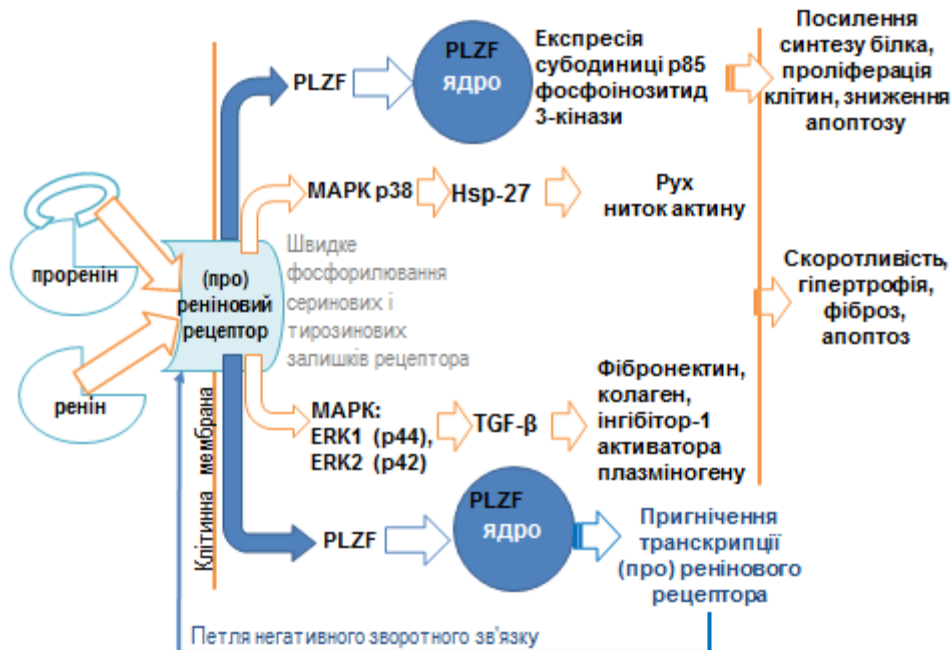
Утворений ренін зберігається у щільних пухирцях, а його виділенню у кров сприяють: 1) зниження перфузійного тиску в аферентних артеріолах ниркових

клубочків (САТ < 90 мм рт.ст.); 2) низька концентрація натрію у фільтраті дистального звивистого каналця нефрона в ділянці, що прилягає до ниркового тільця (macula densa); 3) посилення активності симпатичної нервової системи [160, 724].

На сьогодні ідентифіковано **два типи рецепторів**, з якими можуть зв'язуватися як проренін, так і ренін, що викликає цілком різні біологічні ефекти. **Маннозо-6-фосфатні рецептори**, ідентичні з рецепторами інсуліноподібного чинника росту II, виявлені у кардіоміоцитах, фібробластах, ендотеліоцитах та гладком'язових клітинах стінок артерій. Зв'язуючись з ними, проренін та ренін депонуються усередині клітин. Це пояснює чому після білатеральної нефректомії ренін повільніше зникає із судинної стінки, ніж із циркулюючої крові, хоча відомо, що клітини судин не здатні його синтезувати. Таким чином, цей тип рецепторів забезпечує кліренс прореніну та реніну [315, 626, 683].

Власне **про(ренінові) білкові рецептори** містять 350 амінокислотних залишків та один трансмембранний домен, знайдені у мезангіальних клітинах та клітинах дистальних і збірних каналців нирок, кардіоміоцитах і гладком'язових клітинах судинної стінки, а також у мозку та судинних структурах і синцитіотрофобластах плаценти [661, 741]. Цей тип рецепторів було відкрито та клоновано групою науковців під керівництвом Женев'єви Нгуєн (G. Nguyen) у 2002 [661]. При зв'язуванні з ними проренін набуває каталітичної активності без відщеплення просегменту (рис. 1.2.3), а ренін – посилює свою ферментативну активність у 4-5 разів. Це сприяє швидкому розщепленню ангіотензиногену з утворенням Анг I на поверхні клітин, де він легко контактує з тканинним АПФ та рецепторами ангіотензину [84, 661].

За умов високої експресії рецепторів, зв'язування з реніном чи прореніном викликає не утворення Анг, а активацію внутрішньоклітинних сигнальних шляхів мітоген-активованої протеїнкінази, задіяних у процесах проліферації, гіпертрофії, фіброзу та апоптозу (рис. 1.2.4). У дослідженнях *in vitro* встановлено, що для запуску внутрішньоклітинних сигнальних шляхів концентрація про(реніну) у плазмі крові повинна бути на кілька порядків вищою від фізіологічних рівнів. Тому цей процес очевидно відбувається лише в органах, здатних синтезувати ренін чи проренін. У мезангіальних клітинах та клітинах збірних трубок каналців нирок це відіграє роль у патогенезі діабетичної нефропатії [686, 755].



**Рисунок 1.2.4. Внутрішньоклітинні ефекти прореніну та реніну, що реалізуються через (про)ренінові рецептори**

Умовні позначення та скорочення: MAPK – мітоген-активована протеїн кінза; MAPK p38 – стрес-активована кінза, що активується під впливом екзогенних та генотоксичних стресів; Hsp-27 – білок теплового шоку (27 кДа), задіяний у підтримці цілісності клітинної архітектури, процесах росту, скоротливості, міграції, виживання та смерті клітин; ERK – позаклітинно-регульовані кінзи; TGF-β – трансформуючий фактор росту β, цитокін, що контролює різноманітні функції у більшості клітин, зокрема проліферацію та диференціацію; PLZF – ДНК-зв'язувальний фактор транскрипції, що містить декілька цинк-пальцевих доменів та порушується при гострій промієлоцитарній лейкемії.

Нещодавно з'ясовано, що активація рецептора під впливом реніну стимулює переміщення фактору транскрипції PLZF до ядра, внаслідок чого пригнічується транскрипція самого (про)ренінового рецептора (рис. 1.2.4). Це означає, що високий рівень реніну, що виникає при фармакологічній блокаді РААС, пригнічує експресію (про)ренінових рецепторів, тим самим запобігаючи їх надмірній активації. Чи може проренін викликати аналогічний ефект поки що невідомо. При зв'язуванні прореніну з PLZF активується експресія субодиниці p85 фосфоінозитид 3-кінази, що посилює синтез білка і проліферацію клітин та пригнічує апоптоз [235].

В останні роки зроблено ще одне важливе відкриття – (про)ренінові рецептори мають функцію незалежну від зв'язування реніну та прореніну. Вона полягає у забезпеченні збірки, стабільності та функціонування H<sup>+</sup>-АТФази вакуолярного типу (V-АТФази) – ферментної системи, що складається з домену протонної транслокації V<sub>0</sub>, домену помпи V<sub>1</sub> та двох допоміжних білків – Ac45 і (про)ренінового рецептора. Іншими словами, ця система використовує енергію від гідролізу АТФ для отримання

протонного градієнта. V-АТФази присутні практично у всіх типах клітин еукаріотів, переважно локалізовані на мембранах внутрішньоклітинних структур, і беруть участь у переміщенні везикул, поєданому транспортуванні та деградації білків [195, 755]. У деяких клітинах вони розміщені у плазматичній мембрані, зокрема в остеокластах, де задіяні у процесах резорбції кісткової тканини, а також у клітинах збірних трубок ниркових каналців, де регулюють кислотно-лужний гомеостаз [323, 723]. Важливість (про)ренінового рецептора у функціонуванні цієї системи встановлена після виявлення, що його відсутність навіть на тканинному рівні викликає летальні наслідки. Для прикладу, миші з нокаутом рецептора вмирають на ранніх фазах внутрішньоутробного розвитку, абляція рецепторів у кардіоміоцитах викликає смерть мишей від СН, а нокаут у подоцитах – смерть від НН внаслідок гломерулосклерозу в середньому за 3 тижні [660, 684, 685, 755].

Ще однією функцією проренінового рецептора, незалежною від реніну та прореніну, є участь у сигнальних шляхах Wnt [729]. Білки Wnt мають складну структуру, що нагадує кисть руки. Це фактори росту, необхідні для нормального розвитку ембріона, а у дорослих – для процесів проліферації, міграції та полярності клітин. Порушення передачі сигналів через шлях Wnt викликає у людини дегенеративні та онкологічні захворювання. Їх вплив на клітини-мішені здійснюється через зв'язування з рецепторами – трансмембранним білком Фрайзелда (Fz) та ліпопротеїнами низької густини (LRP 5/6). У шляху Wnt/ $\beta$ -катенін прореніновий рецептор є адаптером між Fz та LRP 5/6, а протонний градієнт, що генерується V-АТФазою, необхідний для фосфорилування LRP 5/6 та активації  $\beta$ -катеніну [143].

**Ренін** належить до родини аспартатпротеаз, до якої також відносять пепсин, катепсин і хімосин [46, 215]. Основним компонентом його активного центру є специфічний субпідрозділ (S3sp), відмінний від інших аспартатпротеаз, каталітична активність якого обумовлена двома залишками аспарагінової кислоти, що розташовані на кожній із часток. Активний центр може вмістити 7 амінокислотних залишків єдиного відомого на сьогодні субстрату – **ангіотензиногену**, до якого фермент має високу специфічність. За хімічною структурою ангіотензиноген є глікопротеїном, що містить 452 амінокислотних залишки, належить до  $\alpha_2$ -глобулінів та синтезується насамперед у печінці, а також у серці, судинах, нирках та жировій тканині. Після розщеплення

пептидного зв'язку між лейциновим та валіновим амінокислотними залишками (Лей<sub>10</sub>-Вал<sub>11</sub>) в активному центрі реніну, ангіотензиноген перетворюється у декапептид **ангіотензин I** (ангіотензин<sup>1-10</sup>) [215, 748].

Внаслідок відщеплення С-кінцевого дипептиду від молекули Анг I утворюється октапептид **ангіотензин II** (ангіотензин<sup>1-8</sup>). Ця реакція каталізується **ангіотензинперетворювальним ферментом** (АПФ) з родини цинк-вмісних металопротеїназ. За хімічною структурою АПФ є дипептидилкарбоксіпептидазою, оскільки відщеплює дві амінокислоти з карбоксильного кінця пептидів [86]. Це ектофермент вбудований у клітинну мембрану, звідки вивільняється у кров. Ідентифіковано дві різні ізоформи АПФ – соматичну (сАПФ) і тестикулярну (тАПФ), які транскрибуються з одного гену на різних сайтах ініціації. Соматична ізоформа – це великий білок з цитоплазматичним хвостом та двома гомологічними каталітичними доменами N і C. Він синтезується в ендотелії судин, епітеліальними клітинами, нейронами. Експресію АПФ знайдено у легенях, проксимальних канальцях нирок, серці, 12-палій кишці, запальних клітинах. Порівняно із соматичною ізоформою, тАПФ має у 1,5 рази меншу атомну масу та єдиний каталітичний домен C. Ця ізоформа виявлена лише у дозріваючих і зрілих сперматозоїдах [40] (рис. 1.2.5). Раніше каталітичні домени АПФ вважалися еквівалентними, але в останні роки з'ясовано, що ці активні сайти мають цілком різні функції *in vivo*. Так, С-кінцевий домен АПФ відповідає за утворення Анг II, а у тестикулярній формі контролює чоловічу фертильність, а саме здатність сперматозоїдів зв'язуватися з незаплідненими овоцитами [404, 625]. Натомість N-кінцевий домен гідролізує тетрапептид N-ацетил-серил-аспартил-лізил-пролін (AcSDKP), що регулює гемопоетичну проліферацію стовбурових клітин та запобігає проліферації фібробластів у міокарді, аорті, нирці та легенях після їх пошкодження [254, 404, 639, 672, 732]. Деградацію брадикініну, субстанції P, рилізінг фактора лютеїнізуючого гормону можуть каталізувати обидва домени сАПФ [104, 634].

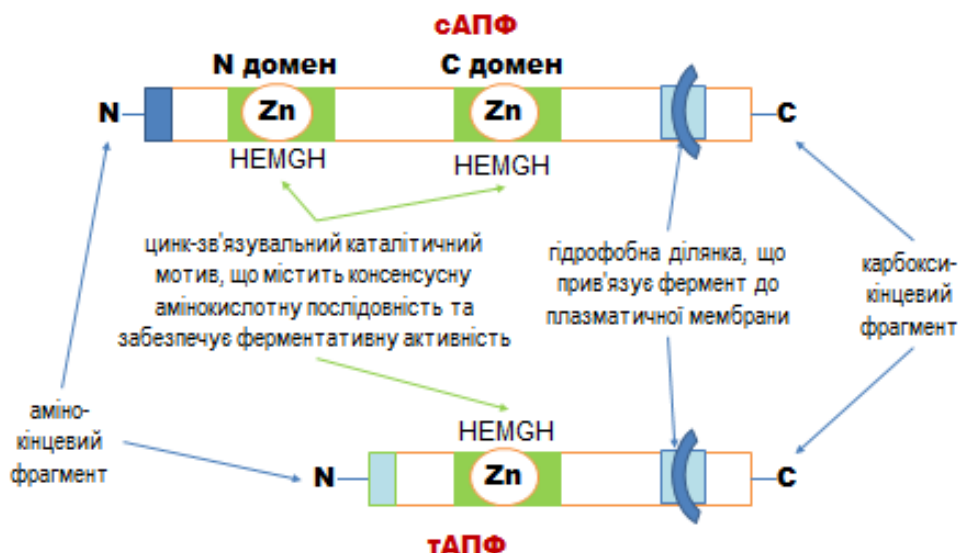


Рисунок 1.2.5. Будова ізоформ ангіотензинперетворювального фермента [404]

Таким чином, окрім розщеплення Анг I, соматична форма АПФ гідролізує гептапептид Анг<sup>1-9</sup> у біологічно неактивний Анг<sup>1-5</sup>, інактивує два пептиди-вазодилатори (брадикінін та калідин), відповідає за деградацію N-ацетил-серил-аспартил-лізил-проліну (регулятора проліферації стовбурових клітин та фібробластів), бере участь у біохімічних перетвореннях нейропептидів (нейротензину, енкефалінів), відіграє роль у процесах атерогенезу і запалення [125, 219]. Для прикладу, у макрофагах розірваних і гіперцелюлярних атеросклеротичних бляшок виявлено підвищений вміст АПФ, тоді як у макрофагах фіброзних бляшок кількість АПФ була незначною [295]. Це вказує на роль АПФ у дестабілізації атеросклеротичних бляшок.

Нещодавно встановлено, що окрім гідролітичної функції, АПФ володіє також здатністю передавати внутрішньоклітинні сигнали. Зокрема, зв'язування з ІАПФ (раміприлатом чи периндоприлатом) або брадикініном викликає фосфорилування ферменту, що запускає сигнальний каскад в ендотеліальних клітинах. Тобто АПФ виступає у ролі сигнальної молекули для ІАПФ, що очевидно забезпечує позитивний вплив цих речовин на серцево-судинну систему, чого не спостерігається при зв'язуванні АПФ з Анг I [306].

**Ангіотензин II** є потужним вазоконстриктором. Окрім того, через рецептори 1-го типу він стимулює виділення клубочковою зоною кори наднирників (*zona glomerulosa*) гормону **альдостерону**, сприяючи переміщенню холестерину у мітохондрії, де останній перетворюється у прегненолон. Внаслідок низки хімічних



реакції утворюється кортикостерон, з якого синтезується альдостерон у присутності альдостерон синтази. Альдостерон індукує експресію трьох генів, пов'язаних з поглинанням води, які забезпечують регуляцію водно-електролітного балансу: ENaC3 – епітеліальний натрієвий канал 3, SGK1 – сироватково / глюкокортикоїд регульована кіназа-1, натрій-калій АТФаза [157, 735].

Вазоконстрикція та підвищення секреції альдостерону – це швидкі ефекти Анг II. Іншими проявами швидкої дії є: підвищені спрага і потреба в кухонній солі, виділення антидіуретичного гормону, посилення всмоктування натрію у кишечнику що призводить до затримки рідини; підвищена скоротливість міокарда, що збільшує серцевий викид; підвищення активності симпатичної нервової системи [137]. Тривалими ефектами Анг II є структурні зміни (ремоделювання) серцево-судинної системи: гіперплазія гладких м'язів судинної стінки та міокарда, відкладання компонентів позаклітинного матриксу, сенсibiliзація кровоносних судин до низьких концентрацій вазоконстрикторів [125].

Нещодавно встановлено, що у людини Анг II є потужним конкурентним та селективним інгібітором соматичної ізоформи АПФ з високою селективністю до активного сайту С-домену. Аналіз структури комплексу С-домен АПФ-Анг II показав, що передостанній амінокислотний залишок в молекулі Анг II (пролін) забезпечує стійкість до гідролізу Анг I. Таке пригнічення АПФ ангіотензином II створює механізм негативного зворотного зв'язку, що забезпечує збереження субстрату для альтернативних ферментів (рис. 1.2.6) та, очевидно, відіграє роль у природній регуляції гомеостазу компонентів РААС, незалежній від реніну. Оскільки концентрація циркулюючого Анг II досить низька, цей ефект може мати значення у тканинах, де його рівні значно вищі, зокрема у серці і нирках [634].

Дія Анг II реалізується через специфічні трансмембранні рецептори чотирьох типів, що розміщені на зовнішніх мембранах ефекторних клітин (рис. 1.2.6). Зв'язування Анг II із G-білком рецепторів призводить до їх активації. Найбільш вивченими є рецептори 1-го і 2-го типів, що виявлені у головному мозку, периферійних симпатичних нервах, серці, печінці, нирках, наднирниках, матці, лімфатичних органах, ендотеліальних і гладком'язових клітинах судин, фібробластах і макрофагах [188, 593].

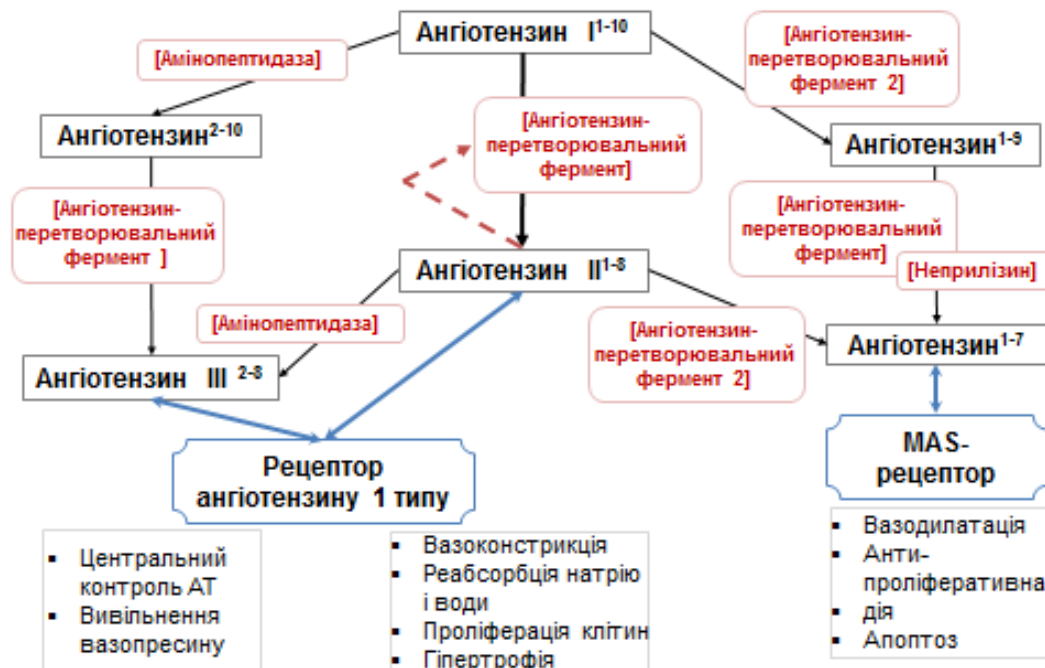


Рисунок 1.2.6. Регуляція гомеостазу тканинних компонентів РААС

**Рецептори ангіотензину першого типу (РА1)** зумовлюють усі основні ефекти Анг II: вазоконстрикцію, інотропну дію, гіпертрофію міокарда, стимуляцію продукції альдостерону та вазопресину, вивільнення катехоламінів із наднирників і пресинаптичних мембран [791]. Зв'язування Анг II з РА1 викликає також прозапальний ефект за рахунок активації внутрішньоклітинного сигнального каскаду ядерного фактору транскрипції каппа В (NF- $\kappa$ B), стимуляції секреції чинника некрозу пухлин  $\alpha$ , інтерлейкіну-6 і циклооксигенази-2 та активації системи комплементу [75, 277, 289, 383]. Вважається, що Анг II є медіатором дисфункції ендотелію та атерогенезу, оскільки регулює експресію молекул адгезії (VCAM-1, ICAM-1, P-селектин), стимулює утворення супероксид-аніонів, перекисне окиснення ліпідів та утворення металопротеїназ, інактивує окис азоту (NO) і простагліцилін, сприяє проникненню моноцитів і лімфоцитів в атеросклеротичну бляшку, підвищує окиснення ліпопротеїнів низької густини у макрофагах [49, 175, 212, 283]. Ще однією властивістю Анг II є стимуляція росту клітин. Викликаючи гіпертрофію мезангіальних клітин, він сприяє гломерулосклерозу. Разом з іншими гемодинамічними ефектами РААС це відіграє ключову роль у прогресуванні хронічної хвороби нирок [17]. Блокада РА1 є основним механізмом дії блокаторів рецептора ангіотензину II (БРА), внаслідок чого відбувається пригнічення вказаних ефектів.

**Рецептори ангіотензину другого типу (РА2)** вважаються фізіологічною противагою РА1. Активація РА2 може безпосередньо протидіяти РА1-залежним ефектам Анг II шляхом гетеродимеризації обох рецепторів на поверхні клітини. Це викликає протизапальну та гіпотензивну дію [120]. Іншим способом антагонізму є блокування сигналів Анг II з РА1 сигналами з РА2 через негативні перехресні перешкоди у цитоплазмі клітин [292]. Найбільше РА2 виявлено у тканинах ембріона, але у перші тижні після народження їх кількість різко знижується, що свідчить про участь рецепторів у процесах проліферації та диференціації тканин [83]. В організмі дорослої людини РА2 виявлені у мозковому шарі кори наднирників, матці, яєчниках, ендотелії судин, серці та мозку. Їх активація викликає вазодилатацію та гальмування росту клітин [188]. В інтерлобулярних артеріях нирок РА2 пригнічують біосинтез реніну та утворення Анг II, регулюють натрійурез і клубочковий кровоплин [291]. Експресія РА2 значно посилюється при інфаркті міокарда (ІМ), хоча рівень експресії рецепторів цього типу в серці набагато нижчий, ніж в інших тканинах [285, 292]. Точна патофізіологічна роль РА2 вивчена недостатньо, але дослідження *in vivo* виявили їх здатність поліпшувати функцію серця після ішемії /некрозу, сповільнювати процеси ремоделювання міокарда і судинної стінки та зменшувати запалення [188].

**Рецептори ангіотензину третього типу** виявлені на мембранах нейронів, їх функція невідома.

**Рецептори ангіотензину четвертого типу (РА4)** – це інсулін-регульована мембранна амінопептидаза, що активується Анг IV. Вони знайдені на ендотеліоцитах, у серці, легенях, нирках, наднирниках та центральній нервовій системі. РА4 беруть участь у регуляції пізнавальних функцій, виділенні окситоцину, експресії молекул адгезії та імовірно відіграють роль у патогенезі протеїнурії [204, 217, 286, 320, 321, 758].

Пептидні ланцюги Анг I та II можуть розщеплюватися у декількох місцях різними видами пептидаз – амінопептидазами, карбоксипептидазами чи ендопептидазами (рис. 1.2.2). Утворені пептиди циркулюють у крові та мають ефекти відмінні від Анг II [41]. Нещодавно описано нові форми ангіотензинів, зокрема

продукти розщеплення Анг II – ангіотензини III та IV, а також Анг<sup>1-5</sup>, Анг<sup>1-7</sup> та Анг<sup>1-9</sup> [80, 231, 234, 237, 649].

**Ангіотензин III** (2-8 пептид) утворюється з Анг II під дією амінопептидази A, яка розщеплює зв'язок аспарагінова кислота<sub>1</sub>-аргінін<sub>2</sub>. Це основний представник РААС у мозку. У порівнянні з Анг II, його вазопресивний ефект на 60% слабший, але здатність продукувати альдостерон така сама. Він також стимулює спрагу та виділення вазопресину, не впливає на функцію нирок, але через ниркові РА2 може посилювати натрійурез. Анг III та дрібні пептиди, які утворюються внаслідок його метаболізму здатні зв'язуватися з РА1 та РА2 [41, 595, 718].

**Ангіотензин IV** (3-8 пептид) є гексапептидом, що утворюється шляхом відщеплення аргініну від N-кінця Анг III під дією амінопептидази M або безпосередньо з Анг II під дією D-амінопептидази. Зв'язуючись з РА4, Анг IV активує ядерний чинник транскрипції каппа B, прозапальні фактори (моноцитарний хемотаксичний білок-1, інтерлейкін-6, чинник некрозу пухлин  $\alpha$ , молекулу міжклітинної адгезії-1) та інгібітор-1 активатора плазміногену [41]. У серці Анг IV здатний зменшувати викид лівого шлуночка та тиск у ньому, підвищуючи при цьому чутливість до збільшення тиску в час систоли та швидкість релаксації підчас діастоли [287]. В артеріях легень цей пептид підвищує активність ендотеліальної NO-синтази та вміст внутрішньоклітинного цГМФ в ендотеліоцитах [288]. У нирках він збільшує кровоплин у кірковій речовині, не впливаючи на рівень АТ, і зменшує транспорт Na<sup>+</sup> у проксимальних канальцях, але зв'язуючись з РА1 може викликати і вазоконстрикцію [319, 758]. У головному мозку Анг IV бере участь у регуляції локального кровотоку та покращує когнітивні функції при амнезії [33, 333].

**Ангіотензин<sup>1-7</sup>** (1-7 пептид) є активним гептапептидом РААС, що протидіє ефектам Анг II, зокрема викликає вазодилатацію. Він може утворюватися двома шляхами: 1) з Анг I за участю нейтральних ендопептидаз, наприклад, неприлізину, ендопептидази 24.11; 2) з Анг II під дією пролілендопептидази, пролілкарбоксіпептидази або **ангіотензинперетворювального ферменту 2** (АПФ 2), що розщеплює зв'язок пролін<sub>7</sub>-фенілаланін<sub>8</sub> [30, 74, 169]. Іншими властивостями Анг<sup>1-7</sup> є кардіоренопротекція, покращення функції ендотелію, антигіпертрофічна, антифібротична, антиаритмічна, антитромботична, протизапальна дія, які

реалізуються через Mas рецептори, що включають онкоген-кодований G-білок [71, 72]. Описана також роль цього пептиду при АГ, гіпертрофії міокарда, застійній серцевій недостатності, ІМ, хронічній хворобі нирок, діабетичній нефропатії, цирозі печінки, гестаційному діабеті та преєкслампсії [105, 182, 354, 606, 785, 794]. Під дією АПФ Анг<sup>1-7</sup> метаболізується у неактивний Анг<sup>1-5</sup>.

**АПФ 2** також каталізує перетворення Анг I в Анг<sup>1-9</sup>. АПФ 2 має один каталітичний домен, а ген, що кодує його синтез, локалізований у X-хромосомі. За своєю природою це екзопептидаза, що є інтегральним мембранним глікопротеїном 1-го типу та виявляється у більшості тканин з максимальною експресією в ендотелії (особливо в аорті), серці, нирках та гіпоталамусі [234]. У серцево-судинній системі цей фермент імовірно має більше значення у регуляції тканинного рівня Анг II, ніж АПФ [193]. АПФ 2 високо специфічний до Анг I та II, але не здатний метаболізувати брадикінін [533]. На Анг<sup>1-7</sup> та АПФ 2 не впливають ІАПФ та БРА. Більше того, під впливом цих препаратів рівні АПФ 2 та Анг<sup>1-7</sup> підвищуються, особливо у міокарді та нирках [73, 480, 637].

Анг<sup>1-5</sup> та Анг<sup>1-9</sup> вважаються неактивними пептидами [125, 783].

Таким чином, відповідно до сучасних уявлень РААС – це не пресорна система, а система з подвійними функціями. Її судинозвужувальні / проліферативні та судинорозширювальні / антипроліферативні ефекти визначаються балансом між АПФ та АПФ2. Підвищена активність АПФ і/або знижена активність АПФ 2 посилює утворення Анг II та розпад Анг<sup>1-7</sup>, що викликає вазоконстрикцію та стимулює проліферацію, тоді як підвищена активність АПФ2 і/або знижена активність АПФ викликає протилежний ефект [42, 169].

### 1.3. Особливості клініки, діагностики та перебігу АГ

**Есенціальна гіпертензія** або гіпертонічна хвороба – форма підвищення АГ з неідентифікованою причиною, що складає 80-90 % випадків гіпертензії. Фактори ризику: генетична схильність (анамнестичні дані про АГ в родині), дисліпідемія, порушення регуляції обміну глюкози, надмірна маса тіла, гіподинамія, стреси,

куріння, надмірне вживання кухонної солі. У пацієнта із вперше виявленим підвищенням АТ діагноз есенціальної АГ встановлюється після виключення усіх можливих причин підвищення АТ, відомих як симптоматичні гіпертензії.

**Симптоматична (вторинна) АГ** – підвищення АТ з відомою причиною (табл. 1.3.1), яку можна віднести до однієї з таких груп: 1) ренопаренхіматозна АГ – хронічні хвороби нирок, обструктивні уропатії; 2) судинна АГ – атеросклероз чи коарктація аорти, реноваскулярна АГ зумовлена стенозом чи оклюзією ниркових артерій; 4) ендокринні АГ – феохромоцитома; первинний і вторинний гіперальдостеронізм; синдром/хвороба Кушинга та інші стани з надміром глюкокортикостероїдів; хвороби щитоподібної та паращитоподібних залоз; 5) центральна АГ – травми, пухлини та інші органічні ураження ЦНС, апное уві сні; 6) АГ зумовлена порушенням реології крові: первинний (поліцитемія або Вакеза) чи вторинний еритроцитоз; 7) медикаментозна АГ (табл. 1.4.5).

**Таблиця 1.3.1. Коротка характеристика окремих симптоматичних АГ**

<p><b>Синдром/хвороба Кушинга</b> – стан гіперсекреції глюко- і мінералокортикостероїдів. Розрізняють <i>АКТГ-залежний</i> гіпофізарний тип (хвороба Кушинга) та <i>ектопічний АКТГ-синдром</i>, що може виникати при мезотеліомі, бронхіальному і дрібноклітинному раку легень, карциноїді, раку кишок. <i>АКТГ-незалежний</i> тип буває при аденомі/карциномі чи гіперплазії кори наднирників.</p> <p><b>Механізми АГ:</b> глюкокортикоїди → гіперпродукція ангіотензиногену в печінці, підвищення серцевого викиду; мінералокортикоїди → затримка натрію і рідини, зменшення продукції простагландинів внаслідок зниження активності фосфоліпази А<sub>2</sub>, розвиток інсулінорезистентності.</p> <p><b>Типові симптоми:</b> центральне ожиріння (місяцеподібне обличчя, надлишок жирової клітковини на верхній частині тулуба і основі шиї, над ключицями, абдомінальне ожиріння); витончення шкіри з рум'янцем на обличчі; червоно-фіолетові стрії шириною &gt;1 см на животі, сідницях, стегнах, нижній частині попереку, плечах, грудях; гірсутизм, вугрі та схильність до інфекцій, погане загоювання ран, виразки в ШКТ; АГ; слабкість м'язів; депресія, безсоння, втома; дисфункція статевих залоз, остеопороз, гіперглікемія, гіперкортизолемія.</p> <p><b>Діагноз:</b> 1) підтвердження гіперпродукції гормонів: визначення кортизолу в крові, добовій сечі; дексаметазоновий тест (о 8<sup>00</sup> вимірюють базальний рівень кортизолу в сироватці крові; о 23<sup>00</sup> 8 мг дексаметазону per os, наступного дня о 8<sup>00</sup> знову визначають рівень кортизолу, зниження якого &lt;50% від початкового рівня вказує на гіпофізарний тип) 2) ідентифікація причини: УСГ наднирників, рентгенографія турецького сідла, КТ / МРТ гіпофіза і наднирників.</p> <p><b>Лікування:</b> хірургічне при пухлинах; якщо операція неможлива – пригнічення стероїдогенезу: метирапон, мітотан, кетоконазол</p>
<p><b>Феохромоцитома</b> – пухлина з хромафінних клітин, що продукує адреналін, норадреналін і допамін. Локалізація: мозковий шар наднирників (&gt;90%); позанадреналінові феохромоцитомы (парагангліоми) виникають з хромафінної тканини СНС будь-якої ділянки від стовбуру мозку до сечового міхура, найчастіше це орган Цукеркандля (недалеко від гирла нижньої мезентеріальної артерії), стінка сечового міхура, серце, середостіння, каротидні чи яремні тільця.</p> <p><b>Механізми АГ:</b> стимуляція катехоламінами α-адренорецепторів викликає АГ, ↑ скоротливості серця, глікогеноліз, глюконеогенез, релаксацію кишок; стимуляція β-адренорецепторів – тахікардію і посилення серцевих скорочень.</p>

**Типові симптоми:** кризовий перебіг АГ (у 50%) через спонтанні викиди катехоламінів; можливі тригери кризів: опіати, трициклічні антидепресанти, анестетики, антагоністи допаміну, рентген-контрастні речовини, пологи; характерна постуральна гіпотензія; інші прояви: біль голови, тремор, гіпергідроз, тахікардія чи тахіаритмії, блідість (норадреналін) / гіперемія (адреналін), гарячка в час нападу; гіпертензивна ретинопатія, втрата маси тіла, нейрофіброми, плями на шкірі кольору «кави з молоком» розміром 1-10 мм; ускладнення: набряк легень, динамічна кишкова непрохідність.

**Діагноз:** 1) підтвердження гіперпродукції гормонів: визначення катехоламінів (вільні катехоламіни, адреналін, норандреналін, їх співвідношення) та їх метаболітів (метанефрини, ванілілмигдалева кислота) у плазмі крові та сечі (разовий чи добовий). Найкраще проводити забір матеріалу підчас або відразу після нападу. Псевдопозитивні результати виникають при вживанні трициклічних антидепресантів, бензодіазепінів, лабеталолу, соталолу, етанолу, амфетамінів, буспірону, хлорпромазину; псевдонегативні результати: резерпін, рентген-контрастні речовини; 2) ідентифікація причини: найбільш ефективний метод МРТ, гірший – КТ, при їх неефективності використовують контрасти, які концентруються у пухлині (аналог рецепторів соматостатину  $^{111}\text{In}$ -пентетреотид чи метайодобензилгуанідин, мічений  $^{131}\text{I}$  /  $^{123}\text{I}$ ).

**Лікування:** хірургічне; гіпотензивна терапія:  $\alpha$ -адреноблокатори ( $\alpha$ -АБ): феноксифензамін, фентоламін, тропафен, празозин, теразозин. !Застосування  $\beta$ -адреноблокаторів ( $\beta$ -АБ) протипоказане без попередньої  $\alpha$ -блокади, оскільки може викликати гіпертензивні кризи.

**Первинний гіперальдостеронізм (синдром Конна)** Спорадичний тип зумовлений аденомою наднирників, яка продукує альдостерон, двобічною гіперплазією клубочкової зони наднирників, карциномою чи однією гіперплазією кори. Спадковий тип 1 – автосомно-домінантний, має химерний ген, який кодує продукцію 11- $\beta$ -гідроксилази та синтази альдостерону. Спадковий тип 2 – дефектний ген у хромосомі 7p22, асоціюється з аневризмами та геморагічним інсультом. Дуже рідко можлива ектопічна секреція альдостерону при пухлинах нирок і яєчників.

**Механізми АГ:** в нормі секреція альдостерону стимулюється Анг II і гіперкаліємією ( $\uparrow$  калію в сироватці на 0,1 ммоль/л підвищує кількість альдостерону на 35%). При синдромі Конна неконтрольована секреція альдостерону призводить до затримки Na/рідини і  $\uparrow$  виведення калію.

**Типові симптоми:** АГ 2-3 ступеня, поліурія, міопатія, оніміння кінцівок, парези, аритмії, гіпокаліємія, гіпернатріємія, гіперволемія, метаболічний алкалоз, надмірний калійурез.

**Діагноз:** 1) підтвердження гіперпродукції гормонів: чутливим і специфічним тестом є відношення рівня альдостерону до активності реніну  $> 20$  при рівні альдостерону  $> 15$  нг/дл. При спадковому типі 1 – тест Liddle's (0,5 мг дексаметазону кожні 6 год протягом двох діб знижує рівень альдостерону аж до повного невиявлення). 2) ідентифікація причини: КТ чи МРТ наднирників.

**Лікування:** хірургічне при пухлинах. Двобічна гіперплазія лікується спіронолактоном і/чи амлоридом. При типі 1 ефективні глюкокортикостероїди у фізіологічних дозах.

**Гіпертиреоз** гіперметаболічне порушення, яке характеризується підвищенням рівнів вільного тироксину (FT4) і/чи вільного трийодтироніну (FT3) викликане надмірною секреторною функцією щитоподібної залози (ЩЗ) чи гіперсекрецією тиреотропного гормону (TSH) гіпофізом. Найчастіші причини: дифузний токсичний зоб (хвороба Грейвса), токсичний багатовузловий зоб (хвороба Пламмера), тиреотоксична фаза підгострого тиреоїдиту, токсична аденома щитоподібної залози. **Механізми АГ:** підвищення серцевого викиду, гіперактивація СНС.

**Типові симптоми:** серцебиття (синусова тахікардія / фібриляція передсердь), систолічна АГ, екзофтальм, нервозність, гіперактивність, тремор, пітливість,  $\uparrow$  апетиту, переважно  $\downarrow$  маси тіла, олігоменорея, непереносність спеки, збільшення розмірів (зоб) і зміна структури ЩЗ.

**Діагноз:** 1) підтвердження гіперпродукції гормонів:  $\downarrow$ TSH і  $\uparrow$ T3, T4 вказує на проблему у ЩЗ;  $\uparrow$  TSH, T3, T4 вказує на гіпофізарну проблему. 2) ідентифікація причини: при хворобі Грейвса і тиреоїдиті треба визначити антитиреоїдні антитіла, наприклад до тиреопероксидази (anti-TPO), тиреоїд-стимулюючий імуноглобулін (TSI) G; УСГ ЩЗ; скінтиграфія з  $^{123}\text{I}$ ; КТ гіпофіза.

**Лікування:** симптоматичне ( $\beta$ -АБ), антитиреоїдні препарати (метимазол, пропілтіоурацил), радіоактивний йод ( $^{131}\text{I}$ ), хірургічне (тиреоектомія, резекція).

**Ренопаренхіматозна гіпертензія:** можлива при будь-якій хворобі нирок.

**Механізми АГ:** активація РААС, затримка натрію і рідини.

**Типові симптоми:** здебільшого діастолічна АГ. При пієлонефриті (ПН) можливі біль у попереку, гіпертермія, при супутній інфекції сечових шляхів – дизурія. В сечі: незначна протеїнурія, лейкоцитурія/піурія, бактеріурія, лейкоцитарні циліндри. При гломерулонефритах (ГН) – прояви нефритичного (гематурія, змінені еритроцити, еритроцитарні циліндри, протеїнурія <3,5 г/добу) чи нефротичного синдрому (протеїнурія >3,5 г/добу, гіпоальбумінемія, «ниркові» набряки, ліпідурія, гіперліпідемія).

**Діагноз:** типові зміни в сечі, в крові: підвищення сечовини, креатиніну та електролітні порушення при нирковій недостатності; УСГ: виявляє полікістоз нирок, при ПН розширення чашково-мискової системи, камені (калькульозні ПН); при ГН зменшення товщини паренхіми; біопсія нирки показана при хронічних ГН для з'ясування морфологічного варіанту хвороби.

**Лікування:** лікування основної хвороби, для контролю АТ блокатори РААС, блокатори кальцієвих каналів (БКК), діуретики.

**Реноваскулярна гіпертензія Атеросклеротична:** уражає переважно проксимальну 1/3 головної ниркової артерії, частіше білатерально у чоловіків похилого віку. **2. Фіброзно-м'язова дисплазія** – не атеросклеротична оклюзивна хвороба судин невідомої етіології з переважним ураженням ниркових артерій (дистальні 2/3) чи їх гілок, здебільшого у молодих жінок.

**Механізми АГ:** внаслідок ішемії нирка посилено синтезує ренін, що активує РААС.

**Типові симптоми:** вік <35 і >60 років; ДАТ >120 мм рт.ст.; раптовий початок АГ чи збільшення тяжкості хронічної АГ; злякисна АГ (ретінопатія III-IV, азотемія чи прогресуюча НН); відсутність ефекту чи розвиток уремії на фоні стандартної терапії: діуретики, ІАПФ, БРА; шум у проекції ниркових артерій (систоло-діастолічний, вислуховується у фланках живота, приблизно на середині відстані між мечоподібним відростком і пупком по зовнішніх краях прямих м'язів живота); асиметричні розміри нирок; повторні епізоди блискавичного набряку легень.

**Діагноз:** ангіографія, УСГ з доплерографією чи дуплекс-сонографія, МРТ-ангіографія ниркових артерій; визначення активності реніну (АР) в плазмі крові після стимуляції ІАПФ (діагностичним є  $\uparrow$  АР порівняно з початковим рівнем через 60 хв. після вживання 25-50 мг каптоприлу).

**Лікування:** ІАПФ / БРА для контролю АГ (протипоказані при двобічному стенозі); при НН, гіперкаліємії – БКК; черезшкірна транслюмінальна ангіопластика (при потребі зі стентуванням); операція (аорторенальне, гепаторенальне, спленоренальне, ілеоренальне шунтування).

**Коарктація аорти** – вроджена вада розвитку із звуженням сегменту аорти. Стінки аорти заземлюються чи стоншуються, що викликає обструкцію руху крові різного ступеня.

**Механізми АГ:** за теорією механічної обструкції АГ зумовлена підвищенням ударного об'єму, що необхідно для забезпечення кровотоку через звужений сегмент і колатералі; гуморальна теорія пояснює АГ активацією РААС внаслідок зниження ниркового кровотоку; гіперактивація СНС.

**Типові симптоми:** у новонароджених симптоми відсутні; при преродуктальному типі після закриття артеріальної протоки можлива застійна СН; у старших дітей частіше АГ; за відсутності симптомів діагностують випадково при обстеженні з іншої причини внаслідок виявлення систолічного шуму зліва від грудини, між лопатками або різниці АТ на руках (в нормі  $\leq$  10 мм рт.ст.). Можливі симптоми: втома, судоми в ногах, відставання в розвитку, посилення пульсації на шії і зниження чи відсутність пульсу на ногах, у здухвинній ділянці; якщо аорта значно звужена: холодні руки, біль голови, порушення зору, носові кровотечі, зниження толерантності до навантаження, інсульт; пізніші прояви: градієнт тиску – високий АТ на руках і низький на ногах (в нормі на ногах на 20-30 мм рт.ст. вищий, ніж на руках), ознаки колатерального кровообігу (збільшені, доступні пальпації колатеральні судини на грудній клітці, узурація ребер, широкі міжреберні проміжки).

**Діагноз:** на ЕКГ: норма, гіпертрофія лівого (ізолювана коарктація чи поєднання із двостулковим аортальним клапаном) чи правого шлуночка (при поєднанні з дефектом міжшлуночковою перегородкою, на пізніх стадіях); ЕхоКГ, КТ, МРТ, ангіографія (аортографія).

**Лікування:** хірургічна корекція вади, без якої пацієнти не доживають до 40 років.

Незалежно від причини АГ, її наслідки однакові – **безсимптомне** пошкодження органів-мішеней та розвиток **гострих чи хронічних ускладнень** (рис. 1.3.1).





Рисунок 1.3.1. Ураження органів мішеней при артеріальній гіпертензії

Ураження мозку (рис. 1.3.2.) може бути хронічним (гіпертензивна енцефалопатія, судинна деменція) та гострим (транзиторна ішемічна атака, ішемічний інсульт, крововилив у мозок, гостра енцефалопатія). Тому кожного хворого на АГ повинен консультувати невролог.



Рисунок 1.3.2. Варіанти гіпертензивного ураження мозку та їх клінічні прояви

Гіпертензивна ретинопатія має чотири ступені (табл. 1.3.2), які діагностують при дослідженні очного дна (фундускопія). Перші два – безсимптомні. Клінічні прояви ретинопатії III ступеня: нечіткість чи розмитість зору, «мушки перед очима»,

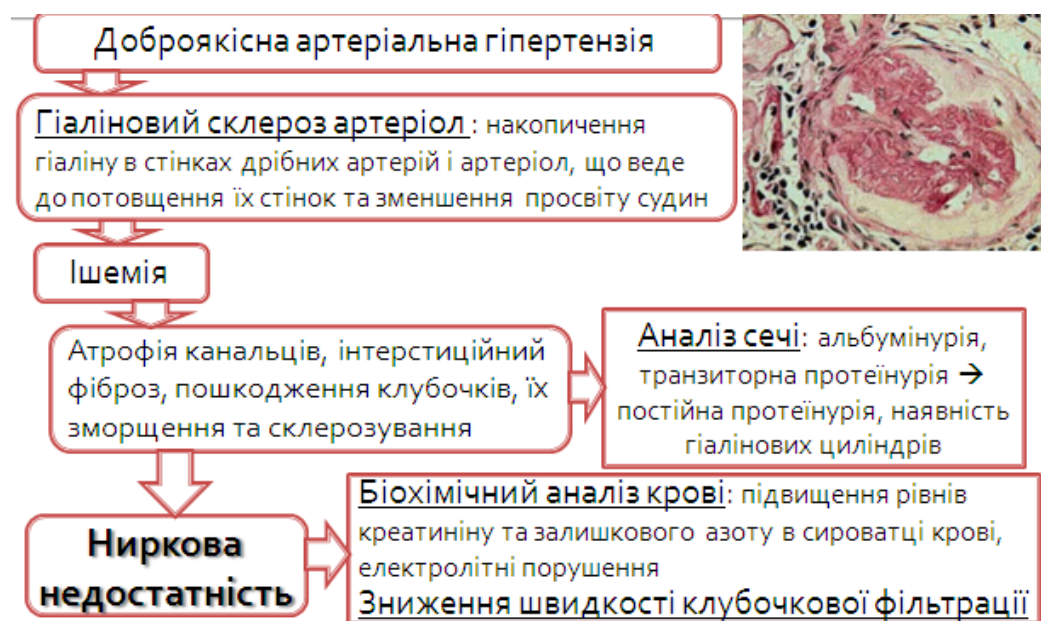
порушення полів зору (при крововиливах), поступове зниження зору. Ступінь IV характеризується незворотною втратою зору.

**Таблиця 1.3.2. Класифікація гіпертензивної ретинопатії за N. Keith et al. (1939)**

Ступінь	Ознаки
I	Артеріолоспазм, звуження артеріол сітківки
II	Розширення вен, звуження артеріол, симптом перехресту (компресія вен в ділянках артеріо-венозних перехрестів)
III	М'які і тверді ексудати, крововиливи, мікроаневризми, набряк сітківки
IV	Набряк диску зорового нерва

Ретинопатію III-IV ст. відносять до *злоякісної АГ*. Окрім того, ознаками злоякісної АГ є дуже високі рівні тиску ( $\geq 210/120$  мм рт.ст.) та уремія внаслідок ураження нирок. Патогенетичними механізмами злоякісної АГ є надмірна активація РААС, натрійурез і гіповолемія.

**Гіпертензивна нефропатія** – ураження нирок викликане АГ, патогенез та лабораторні ознаки якого показано на рис. 1.3.3.



**Рисунок 1.3.3. Ураження нирок при артеріальній гіпертензії**

Для оцінки функції нирок, окрім традиційних тестів (сечовина, креатинін крові), усім пацієнтам слід розраховувати швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулами:

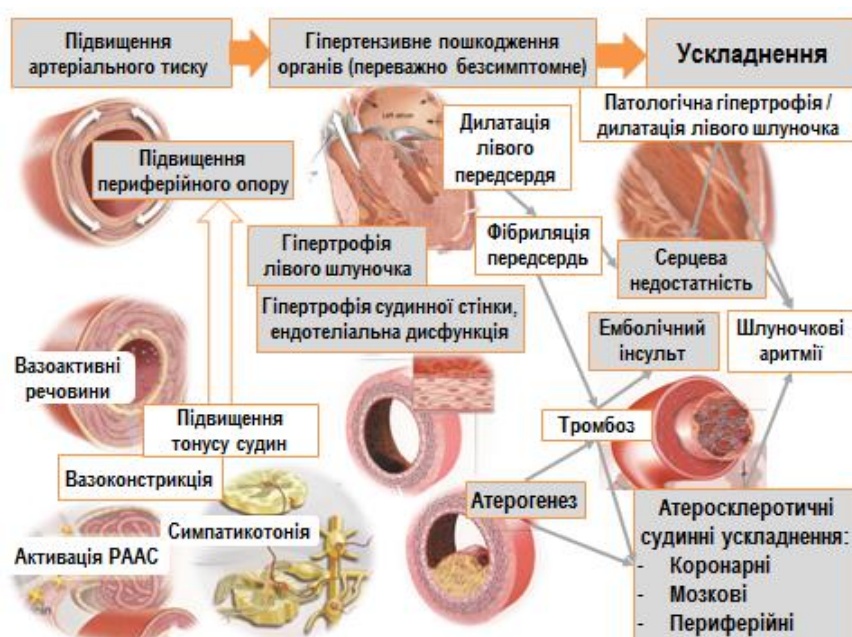
- MDRD: ШКФ =  $186,3 \times (\text{Cr})^{-1,154} \times (\text{вік})^{-0,203} \times (0,742 \text{ для жінок})$ , де ШКФ у мл/хв./1,73м<sup>2</sup>, Cr – креатинін сироватки у мг/дл (для перерахунку мкмоль/л ділять на коефіцієнт 88), вік у роках
- Cockcroft-Gault:  $\text{CrCl} = [(140 - \text{вік}) \times m] / (\text{Cr} \times 72)$  для чоловіків та  $\text{CrCl} \times 0,85$  для жінок, де CrCl – кліренс креатиніну у мл/хв., Cr – креатинін сироватки у мг/дл, вік у роках, m – маса тіла в кг. CrCl індексують до стандартної площі поверхні тіла (/1,73 м<sup>2</sup>)

Кінцевим проявом гіпертензивного ураження нирок є хронічна ниркова недостатність, яка класифікується за ступенем зниження ШКФ (табл. 1.3.3).

**Таблиця 1.3.3. Класифікація ХНН (наказ МОЗ України № 05/462, 2003)**

Ступінь	ШКФ (мл/хв./1,73 м <sup>2</sup> )	Креатинін у сироватці крові (мкмоль/л)
1	60 – 90	123 – 176
2	30 – 60	176 – 352
3	15 – 30	352 – 528
4	<15	>528

**Ураження серця при АГ** насамперед характеризується гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ) у відповідь на хронічне перевантаження тиском (рис. 1.3.4). Серед різних уражень органів-мішеней в осіб з АГ найчастіше виявляється саме ГЛШ. За її наявності підвищується ризик фібриляції передсердь (ФП), діастолічної і систолічної СН, раптової смерті, нестабільної стенокардії, гострого ІМ та інсульту.



**Рисунок 1.3.4. Хронічне ураження серця і судин при артеріальній гіпертензії**

Виявлення ознак ГЛШ методами, вказаними у табл. 1.3.4, має вагоме клінічне значення, оскільки асоціюється з вищою частотою СН та зменшення ФВЛШ, коронарних, цереброваскулярних та ниркових ускладнень, ураження периферійних артерій, дилатації кореня аорти, шлуночкових аритмій, смерті внаслідок ІМ та раптової серцевої смерті (РСС) [16, 224].

**Таблиця 1.3.4. Результати додаткових методів обстеження серцево-судинної системи при АГ**  
**Рентгенограма органів грудної клітки:**

- розширення третьої (ліве передсердя) і четвертої дуг (лівий шлуночок) по лівому контуру серця у прямій проекції
- при гострій лівошлуночкової недостатності чи у пізніх стадіях - застійні явища в легенях (цефалізація легеневих судин, лінії Керлі, альвеолярні інфільтрати), плевральний випіт
- кардіомегалія: кардіоторакальний індекс (відношення діаметрів серця і грудної клітки) > 0,5

**ЕКГ:**

1) ознаки ГЛШ визначені за будь-яким з наступних критеріїв:

- критерій Cornell (найбільш чутливі)
  - ◊ вольтажний:  $R_{aVL} + S_{V3} > 2,8$  мВ у чоловіків та  $> 2,0$  мВ у жінок (1 мВ=10 мм)
  - ◊ критерій вольтаж-тривалість:  $(R_{aVL} + S_{V3}) \times \text{тривалість QRS} > 2440$  мВ×мс
- критерій Sokolow-Lyon:  $S_{V1(V2)} + R_{V5(V6)} \geq 3,5$  мВ або  $R_{aVL} > 1,1$  мВ
- критерій Gubner-Ungerleider:  $R_I + S_{III} > 2,5$  мВ
- критерій Romhilt-Estes (система оцінки в балах):

Критерій	Бали
R чи S у будь-якому стандартному відведенні $> 0,2$ мВ або $S_{V1(V2)}$ чи $R_{V5(V6)} > 0,3$ мВ	3
Ознаки перевантаження ЛШ: ST і T протилежно спрямовані до QRS (депресія ST і від'ємний T при переважанні «+» зубців у комплексі QRS)	
у хворих, які не приймають серцеві глікозиди	2
у хворих, які приймають серцеві глікозиди	1
Розширення лівого передсердя (від'ємна термінальна частина зубця $P_{V1}$ глибиною $> 0,1$ мВ, шириною $\geq 0,04$ сек.)	3
Відхилення електричної осі серця вліво $> -30^\circ$	2
Тривалість QRS $> 0,09$ сек.	1
Час від початку QRS до піку R (внутрішнє відхилення) у $V_5(V_6) > 0,05$ сек.	1

Сума балів 4 – імовірна ГЛШ; сума балів 5 – явна ГЛШ.

2) ознаки дилатації лівого передсердя (ЛП): тривалість зубця P  $> 0,1$  сек. у стандартних відведеннях, розширений двофазний P із широкою термінальною негативною частиною у  $V_1$ .



**ЕхоКГ:**

- ГЛШ (товщина міжшлуночкової перегородки і/чи задньої стінки  $\geq 1,1$  см); відносна товщина стінок  $\geq 0,43$  – концентричні типи геометрії лівого шлуночка



Нормальна геометрія	Концентричне ремоделювання	Концентрична гіпертрофія	Ексцентрична гіпертрофія
Нормальні розміри товщини стінок і порожнини. Нормальна маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ), відносна товщина стінок (ВТС) 0,32-0,42	Дифузне збільшення товщини стінок при нормальному чи зменшеному розмірі порожнини. Нормальна ММЛШ, ВТС $\geq 0,43$	Дифузне збільшення товщини стінок при нормальному розмірі порожнини. Збільшена ММЛШ, ВТС $\geq 0,43$	Збільшення розміру порожнини при нормальній товщині стінок. Збільшена ММЛШ, ВТС $< 0,32$

- <sup>1</sup>збільшення іММЛШ  $> 50 \text{ г/м}^{2,7}$  у чоловіків,  $> 47 \text{ г/м}^{2,7}$  у жінок
- діаметр ЛП  $> 4,0 \text{ см}$ , індекс об'єму ЛП  $> 18,5 \text{ мл/м}^2$  для чоловіків,  $> 16,5 \text{ мл/м}^2$  для жінок
- <sup>2</sup>діастолічна дисфункція  $\rightarrow$  у пізніх стадіях – зниження ФВЛШ  $< 50\%$ , легенева гіпертензія та дилатація правих камер серця

### Зміни при МРТ серця

- Визначають фактичну масу лівого шлуночка: фММЛШ = площа міокарда (різниця між контурами ендокарда та епікарда)  $\times$  на товщину зрізу + пробіл зображення в кінцево-діастолічній фазі  $\times 1,05$ , де 1,05 – питома вага міокарда у г/мл; Розраховують прогнозовану масу (пММЛШ) за формулою: пММЛШ  $= 8,17 \times \text{зріст(м)}^{0,561} \times \text{маса тіла (кг)}^{0,608}$  для чоловіків; пММЛШ  $= 6,82 \times \text{зріст(м)}^{0,561} \times \text{маса тіла (кг)}^{0,608}$  для жінок. <sup>3</sup>Відношення фММЛШ/пММЛШ  $> 1,31$  вважається критерієм ГЛШ, оскільки перевищує 95 перцентиль у загальній популяції

Примітки: <sup>1</sup>ММЛШ розраховують за формулою рекомендованою Американським Товариством Ехокардіографії, що використовувалась у Фремінгемському дослідженні:  $\text{ММЛШ} = 1,05 \times [(\text{КДРЛШ} + \text{МШП} + \text{ЗСЛШ})^3 - \text{КДРЛШ}^3]$ , де КДРЛШ – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка; МШП і ЗСЛШ – товщини міжшлуночкової перегородки і задньої стінки відповідно. Результат індексують до зросту у  $\text{м}^{2,7}$  (іММЛШ  $= \text{ММЛШ} / [\text{зріст у м}]^{2,7}$ ).

<sup>2</sup>Діастолічна функція оцінюється за показниками трансмітрального потоку: пікові швидкості раннього (E) і пізнього (A) наповнення, їх відношення (E/A), час ізовольмічного розслаблення (IVRT) і час сповільнення швидкості раннього наповнення (DecT); критерії визначення типів діастолічної дисфункції вказані у табл. 2.3.1

<sup>3</sup>МРТ критерій ГЛШ з дослідження MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), 2006

### Механізми підвищення ризику при ГЛШ:

- **Ішемія міокарда:** у гіпертрофованому міокарді зменшена щільність капілярів; збільшена м'язова маса стискає ендокардіальні капіляри та обмежує здатність коронарних артерій розширюватись у відповідь на зменшення перфузії або підчас вазодилатаційного стресу; усі ці чинники знижують коронарний резерв; гіпертрофований міокард бути більш чутливий до ішемії – серед пацієнтів, що раптово померли, особи з ГЛШ мали менш виражене ураження коронарних артерій та меншу частоту коронарного тромбозу, ніж пацієнти без ГЛШ; за умови оклюзії коронарних судин при ГЛШ розміри інфаркту були більшими, а рівень смертності вищим, ніж за її відсутності [462, 472, 576, 628]
- **Аритмогенез:** ГЛШ викликає електричне ремоделювання міокарда, що включає неоднорідне подовження потенціалу дії, порушення реполяризації,

підвищення дисперсії відновлення, легке провокування ранніх післяпотенціалів та суттєво підвищує схильність до виникнення ФП, РСС, шлуночкових аритмій, особливо специфічної поліморфної тахікардії; дилатація лівого передсердя пов'язана з виникненням ФП, діастолічної дисфункції і вищою частотою ускладнень, насамперед інсульту [409, 443, 516, 585, 675, 682, 805, 814]

- **Ремоделювання серця:** АГ сприяє фіброзу міокарда (Анг II, альдостерон), викликає мікросудинні зміни в серці – структурну перебудову великих і малих артерій; ГЛШ погіршує релаксацію лівого шлуночка, викликає діастолічну дисфункцію і СН, навіть в осіб зі збереженою ФВЛШ та без ІМ в анамнезі; ремоделювання лівого шлуночка відіграє важливу роль у виникненні і прогресуванні СН [224]

У проспективному дослідженні, що включало 326 гіпертоніків віком > 62 років, збільшення іММЛШ виявлено у 56% (концентричний тип у 40%, ексцентричний у 16%). За 37 місяців у групі з ГЛШ частота коронарних подій була вищою у 2,72 рази, інсульту – у 2,76 разів, застійної СН – у 3,69 разів. В осіб з концентричною ГЛШ частота інсульту була однаковою, а серцевих ускладнень – вищою, ніж в осіб з ексцентричною ГЛШ: коронарних подій у 1,42 разів, СН у 1,82 рази [15].

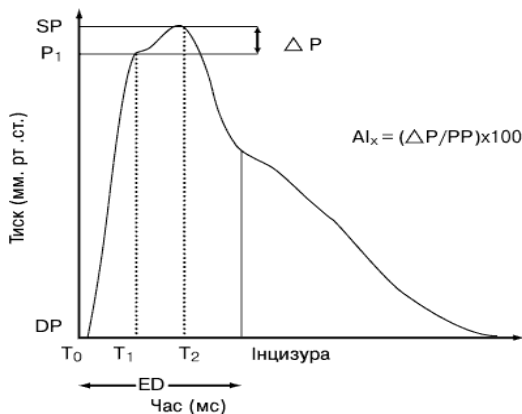
**Регресія ГЛШ під впливом антигіпертензивної терапії.** Контроль АТ, обмеження натрію і зменшення маси тіла можуть сприяти регресу ГЛШ [111, 207, 364, 453, 475, 706, 712]. Мета-аналіз 109 досліджень лікування, що загалом включав 2357 хворих на АГ показав, що ІАПФ найбільш ефективно знижують ММЛШ: 15% (ДІ 9,9-20,1) у порівнянні з діуретиками 11,3% (ДІ 5,6-7), БКК 8,5% (ДІ 5,1-11,8) та β-АБ 8% (ДІ 4,8 -11,2); що забезпечує абсолютне зменшення ММЛШ: 44,7, 21,4, 26,9 та 22,8 г відповідно. Мета-аналіз 5 досліджень, що загалом включали 3149 пацієнтів з АГ віком від 48 до 66 років та вивчали вплив регресії ММЛШ на серцево-судинні ускладнення за 3-9 років спостереження, встановив що регресія ГЛШ асоціюється зі зменшенням частоти серцево-судинних подій на 46%. Зменшення ММЛШ під впливом ІАПФ, β-АБ та БКК відбувається за рахунок зменшення товщини стінки, тоді як діуретики зменшують об'єм лівого шлуночка [56, 673, 782].

Регрес ЕКГ- чи ЕхоКГ-ознак ГЛШ асоціюється зі зменшенням частоти ускладнень, незалежно від зниження АТ. Блокатори РААС (ІАПФ / БРА) ефективно попереджують виникнення ГЛШ та сприяють її регресу. Крім того, вони зменшують імовірність виникнення ФП, що також покращує функцію лівого шлуночка та викликає більш ефективний регрес ГЛШ. Ці препарати показані пацієнтам з перенесеним ІМ та СН зі зниженою ФВЛШ, що є частими ускладненнями АГ. Ступінь регресії ГЛШ залежить від початкового збільшення ММЛШ, тривалості терапії, ступеня зниження САТ та виду терапії – ІАПФ, БРА та БКК викликають більш ефективну регресію ГЛШ, ніж ББ та діуретики [223, 224, 585, 675, 805, 814].

**Гіпертензивне ураження судин.** Процеси ремоделювання серця при АГ співставні з процесами ремоделювання судин та мають спільні патогенетичні механізми (рис. 1.3.4). ГЛШ з концентричною геометрією у хворих на АГ часто поєднується з ремоделюванням сонних артерій [364]. Гіпертензія викликає дисфункцію ендотелію судин, потовщення судинної стінки та розвиток фіброзу, що порушує ендотелій-залежне розслаблення судин та ріст *vasa vasorum* [559]. Це пояснює підвищений ризик виникнення атеротромботичних та емболічних ускладнень – інсультів, ураження периферійних артерій нижніх кінцівок, нирок та сітківки. Типовим ускладненням АГ з боку судин є гостре розшарування аорти.

Для виявлення ремоделювання судинної стінки проводять ДопплерУСГ артерій і оцінюють товщину комплексу інтима-медіа екстракраніальних сонних артерій. Діагностичним вважається його потовщення  $> 0,9$  мм. Іншим проявом уражень судин є атеросклеротичні бляшки у периферійних артеріях (сонних, артеріях нижніх кінцівок тощо). Рекомендують вимірювати АТ на гомілці і плечовій артерії з подальшим розрахунком їх відношення (гомілково-плечовий індекс АТ), значення якого  $< 0,9$  свідчить про захворювання периферійних артерій. Внаслідок ремоделювання судинної стінки виникає жорсткість судин, яка призводить до ізольованої систолічної АГ у старшому віці. Маркером жорсткості судин є значення швидкості поширення пульсової хвилі (ШППП)  $>12$  м/с. Для її вимірювання використовують неінвазивний автоматизований пристрій артеріограф. При значеннях показника ШППП  $>12$  м/с ризик серцево-судинних ускладнень підвищується на 50% [823]. Знижувати жорсткість артерій здатні ІАПФ та БКК [316, 509]. Параметри

центрального тиску в аорті і навантаження на лівий шлуночок визначаються не лише серцевим викидом і резистентністю периферійних артерій. Велике значення має також жорсткість кондуїтних артерій та амплітуда відбиття хвиль тиску. Тому, прогресивним і сучасним методом є вимірювання центрального аортального тиску за допомогою тонометра Міллара з подальшим аналізом кривої центрального тиску в аорті (рис. 1.3.5).



$T_0$  – час початку кривої тиску;  $T_1$  – тривалість від початку кривої тиску до першого піку/плеча (крива тиску, що поширюється на периферію);  $T_2$  – тривалість від початку кривої тиску до другого піку/плеча (відбита хвиля тиску); ED – тривалість викиду або тривалість від початку кривої тиску до закриття аортального клапана (інцизура); SP – центральний систолічний тиск в аорті; DP – центральний діастолічний тиск в аорті;  $P_1$  – відмінність висоти між мінімальним тиском і тиском у момент першого піку/плеча ( $T_1$ ); аугментація ( $\Delta P$ ) – різниця між центральним систолічним тиском в аорті і тиском у момент першого піку (висота  $P_1$ ); PP – пульсовий тиск; AIx – аугментаційний індекс

**Рисунок 1.3.5. Аналіз кривої центрального тиску в аорті**

За результатами дослідження SAFE (*Conduit Artery Function Evaluation study*) тиск в аорті має більш вагомий вплив на ризик серцево-судинних і ниркових ускладнень, ніж тиск у плечовій артерії [407]. На нього по-різному впливають антигіпертензивні препарати: БКК та ІАПФ – сприятливо;  $\beta$ -АБ – негативно.

#### 1.4. Класифікація АГ, стратифікація ризику та принципи лікування

У 2018 з'явилися нові рекомендації Європейського кардіологічного товариства (ЄКТ = ECS) з профілактики та лікування АГ [224]. У порівнянні з попередніми рекомендаціями 2013 [223] дещо змінилися підходи до визначення АГ, стратифікації ризику та лікування.

**Визначення.** Артеріальна гіпертензія надалі визначається як офісні значення САТ  $\geq 140$  і/або ДАТ  $\geq 90$  мм рт.ст., оскільки багато рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) продемонстрували користь від лікування пацієнтів з такими значеннями АТ. Базуючись на показниках офісного АТ, поширеність гіпертензії у світі у 2015 складала 1,13 млрд., а до 2025 року ця цифра сягатиме 1,5 млрд.



Останні настанови рекомендують встановлювати діагноз АГ на підставі

- показників офісного АТ при повторних візитах, за винятком випадків АГ 3 ступеня у пацієнтів високого ризику; під час кожного візиту треба провести три вимірювання АТ з інтервалом 1-2 хв. і додаткове вимірювання, якщо відмінність між показниками  $>10$  мм рт.ст., беручи до уваги середнє значення АТ в останніх двох вимірюваннях
- або показників позаофісного вимірювання АТ – амбулаторний / домашній моніторинг, якщо це логістично і економічно можливо (клас доказів I, рівень C).

Діагностичні критерії АГ розмежовуються у залежності від способу вимірювання АТ (табл. 1.4.1) і наголошується значимість позаофісних методів контролю АТ як для скринінгу і діагностики АГ, так і для подальшого контролю у пацієнтів з діагностованою АГ (рис. 1.4.1, табл. 1.4.2).

**Таблиця 1.4.1. Визначення артеріальної гіпертензії залежно від методу вимірювання тиску**

Спосіб вимірювання артеріального тиску	Середні значення тиску (мм рт.ст.)		
	Систолічного	і/або	діастолічного
Офісне	$\geq 140$		$\geq 90$
Вдома	$\geq 135$		$\geq 85$
<b>Добовий (амбулаторний) моніторинг (ДМАТ)</b>			
• Денний або ранковий час (неспанья)	$\geq 135$		$\geq 85$
• Нічний час (під час сну)	$\geq 120$		$\geq 70$
• 24-годинний	$\geq 130$		$\geq 80$

Рекомендовано використовувати програми скринінгу АГ. Усім дорослим ( $\geq 18$  років) треба вимірювати офісний АТ і реєструвати показники у медичній документації (клас доказів I, рівень B)

Вимірювання треба проводити на обох руках, оскільки різниця САТ на руках  $> 15$  мм рт.ст. викликає підозру на атероматозні захворювання і асоційований з ним підвищений СС ризик (клас доказів I, рівень A). Якщо така різниця є, в подальшому рекомендовано використовувати руку з найбільшими показниками АТ (клас доказів I, рівень C)



**Рисунок 1.4.1. Скринінг та діагностика артеріальної гіпертензії**

Таблиця 1.4.2. Клінічні показання (ІА), переваги і недоліки позаофісного моніторингу АТ

<p><b>Умови за яких є більша імовірність синдрому «білого халата»:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• АГ 1 ступеня при офісному вимірюванні АТ</li> <li>• Значне підвищення офісного АТ без проявів гіпертензивного пошкодження органів</li> </ul> <p><b>Умови за яких прихована АГ є більш поширеною:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Високий нормальний офісний АТ</li> <li>• Нормальний офісний АТ в осіб з ознаками гіпертензивного пошкодження органів або високим загальним серцево-судинним ризиком</li> <li>• Підозра на ортостатичну і постпрандіальну гіпотензію у нелікованих і лікованих пацієнтів</li> <li>• Оцінка симптомів, пов'язаних з гіпотензією під час лікування</li> <li>• Надмірна реакція АТ на фізичне навантаження</li> <li>• Значна варіабельність офісних показників АТ</li> <li>• Оцінка стійкої гіпертензії (резистентності до лікування)</li> <li>• Оцінка контролю АТ, особливо у пацієнтів з високим ризиком</li> </ul> <p><b>Специфічні показання до амбулаторного моніторингу АТ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• оцінка нічних значень АТ і стану «dipping» у таких випадках: синдром апное уві сні, ХХН, ЦД, ендокринна АГ, вегетативна дисфункція</li> </ul>	
<b>Переваги і недоліки позаофісного моніторингу АТ</b>	
<b>Амбулаторний</b>	<b>Домашній</b>
<p><b>Переваги</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• виявляє АГ «білого халата», приховану АГ</li> <li>• результат тісно пов'язаний з прогнозом</li> <li>• реєструє АТ в нічний час</li> <li>• вимірювання в умовах реального життя</li> <li>• виявляє додаткові фенотипи АТ</li> <li>• достатня інформативність одного сеансу вимірювання</li> <li>• оцінка короткотривалої варіабельності АТ</li> </ul>	<p><b>Переваги</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• виявляє АГ «білого халата» і приховану АГ</li> <li>• більш спокійна атмосфера для пацієнта, ніж у кабінеті лікаря</li> <li>• дешевий і поширений метод</li> <li>• залучення пацієнта у вимірювання АТ</li> <li>• легке повторення і часте проведення впродовж дня або більш тривалого часу (оцінка варіабельності АТ)</li> </ul>
<p><b>Недоліки</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• висока вартість, обмежена доступність</li> <li>• можливий дискомфорт для пацієнта</li> </ul>	<p><b>Недоліки</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• показники АТ лише у статичному положенні</li> <li>• можливі помилки вимірювання</li> <li>• неможливість вимірювання АТ вночі (сон)</li> </ul>

**Стратифікація ризику.** Розрізняють три стадії гіпертензивної хвороби (неускладнену АГ, безсимптомну та встановлену хворобу), безсимптомне ушкодження органів тепер називають пошкодження органів, опосередковане гіпертензією (ПООГ hypertension-mediated organ damage), пацієнтів з високим нормальним АТ без факторів ризику відносять до групи низького ризику, цукровий діабет з пошкодженням органів відносять до групи дуже високого ризику (рис. 1.4.2).

Фактори ризику (ФР), безсимптомне пошкодження органів (БПО) чи захворювання (ХЗН – хронічне захворювання нирок; ССЗ – серцево-судинне захворювання)		2013			
		Рівень артеріального тиску (мм рт. ст.)			
		Високий нормальний САТ 130-139 чи ДАТ 85-89	АГ 1 ступеня САТ 140-159 чи ДАТ 90-99	АГ 2 ступеня САТ 160-179 чи ДАТ 100-109	АГ 3 ступеня САТ ≥180 чи ДАТ ≥ 110
Немає ФР			Ризик низький	Ризик середній	Ризик високий
1-2 ФР		Ризик низький	Ризик середній	Ризик середній- високий	Ризик високий
≥3 ФР		Ризик низький- середній	Ризик середній- високий	Ризик високий	Ризик високий
БПО, ХЗН 3 стадії, діабет		Ризик середній- високий	Ризик високий	Ризик високий	Ризик високий-дуже високий
симптомне ССЗ, ХЗН ≥4 ст. чи діабет + ФР/БПО		Ризик дуже високий	Ризик дуже високий	Ризик дуже високий	Ризик дуже високий

Стадії гіпертен- зивної хвороби	ФР, ПООГ, хвороба	2018			
		Ступені АГ за рівнями артеріального тиску, мм рт.ст.			
		Високий нормальний САТ 130-139 ДАТ 85-89	Ступінь 1 САТ 140-159 ДАТ 90-99	Ступінь 2 САТ 160-179 ДАТ 100-109	Ступінь 3 САТ ≥180 ДАТ ≥110
Стадія 1 (неусклад- нена)	Відсутність ФР	Низький ризик	Низький ризик	Помірний ризик	Високий ризик
	1-2 ФР	Низький ризик	Помірний ризик	Помірний високий ризик	Високий ризик
	≥ 3 ФР	Низький помірний ризик	Помірний високий ризик	Високий ризик	Високий ризик
Стадія 2 (без- симптомна хвороба)	ПООГ, ХХН 3ст. чи ЦД без пошкодження органів	Помірний високий ризик	Високий ризик	Високий ризик	Високий дуже високий ризик
Стадія 3 (встанов- лена хвороба)	Встановлене ССЗ, ХХН ≥4ст. або ЦД з пошкодженням органів	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик

Рисунок 1.4.2. Порівняння підходів до стратифікації ризику 2013 та 2018 рр.

Гіпертензія часто поєднується з іншими факторами ризику, такими як дисліпідемія, порушення обміну глюкози тощо. Кластеризація факторів ризику суттєво підвищує сумарний ризик, кількісна оцінка якого, тобто ймовірності того, що у людини за певний період часу виникне серцево-судинне ускладнення (ССУ), є важливим компонентом стратифікації ризику. У 2018 додано низку нових факторів ризику (табл. 1.4.2). Для прикладу гіперурикемія є незалежним фактором серцево-судинного ризику як у загальній популяції, так і в осіб з АГ, а вимірювання рівня сечової кислоти у сироватці крові на сьогодні віднесено до скринінгових тестів при АГ.

Таблиця 1.4.2. Фактори, що впливають на серцево-судинний ризик у хворих на АГ

Демографічні і лабораторні параметри
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Стать (чоловіки &gt; жінок)</li> <li>▪ Вік (понад 55 років у чоловіків та понад 65 років у жінок)</li> <li>▪ Куріння (навіть в анамнезі)</li> <li>▪ Дисліпідемія: ХС &gt; 4,9 ммоль/л і/або ХС ЛПНГ &gt; 3,0 ммоль/л і/або ХС ЛПВГ &lt; 1,0 ммоль/л у чоловіків та &lt; 1,2 ммоль/л у жінок і/або ТГ &gt; 1,7 ммоль/л</li> <li>▪ Сечова кислота</li> <li>▪ Діабет</li> <li>▪ Надмірна маса тіла чи ожиріння</li> <li>▪ Ранній початок ССЗ у членів родини (до 55 років у чоловіків; до 60 років у жінок)</li> <li>▪ Ранній початок артеріальної гіпертензії у батьків чи членів родини</li> <li>▪ Ранній початок менопаузи</li> <li>▪ Психосоціальні та соціально-економічні фактори</li> <li>▪ Частота серцевих скорочень у спокої &gt; 80/хв.</li> </ul>
Безсимптомне пошкодження органів, опосередковане гіпертензією
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Артеріальна жорсткість: <ul style="list-style-type: none"> <li>– пульсовий тиск <math>\geq 60</math> мм рт ст. в осіб віком понад 60 років;</li> <li>– швидкість поширення каротидно-феморальної пульсової хвилі <math>&gt;10</math> м/с за даними доплер-ультрасонографічного чи магнітно-резонансного досліджень або апланаційної тонометрії</li> </ul> </li> <li>▪ ГЛШ за даними електрокардіографії (індекс Соколова-Лайона <math>S_{V1}+R_{V5} &gt;35</math> мм, або <math>R_{avL} \geq 11</math> мм; вольтажний критерій Корнелла <math>S_{V3}+R_{avL} &gt;28</math> мм у чоловіків та <math>&gt; 20</math> мм у жінок; продукт вольтаж-тривалість Корнелла <math>&gt; 2440</math> мм<math>\times</math>мс)</li> <li>▪ ГЛШ за даними ехокардіографії: <b>iММЛШ <math>&gt; 50</math> г/м<sup>2,7</sup> у чоловіків, <math>&gt; 47</math> г/м<sup>2,7</sup> у жінок;</b> індексація до площі поверхні тіла можлива лише в осіб з нормальною масою тіла <math>&gt;115</math> г/м<sup>2</sup> у чоловіків, <math>&gt; 95</math> г/м<sup>2</sup> у жінок; <b>концентрична геометрія ЛШ</b> – відносна товщина стінок <math>\geq 0,43</math>; кінцево-діастолічний розмір порожнини лівого шлуночка індексований до зросту <math>&gt; 3,4</math> см/м для чоловіків, <math>&gt;3,3</math> см/м для жінок; <b>еліптичний розмір лівого передсердя; об'єм лівого передсердя</b>, індексований до квадрату зросту <math>&gt;18,5</math> мл/м<sup>2</sup> для чоловіків; <math>&gt;16,5</math> мл/м<sup>2</sup> для жінок</li> <li>▪ Мікроальбумінурія 30-300 мг/добу або підвищення відношення альбумін / креатинін 30-300 мг/г або 3,4-34 мг/ммоль (краще у ранковій сечі)</li> <li>▪ Розрахована швидкість клубочкової фільтрації рШКФ 30-59 або <math>&lt;30</math> мл/хв./1,73м<sup>2</sup> (помірна-тяжка ХХН)</li> <li>▪ Індекс АТ голілка/плечова артерія <math>&lt;0,9</math></li> <li>▪ Ретинопатія III-IV ст. за даними дослідження очного дна: <b>крововиливи / ексудати, набряк диску зорового нерва</b></li> </ul>
Встановлені серцево-судинні чи ниркові захворювання
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Цереброваскулярні хвороби: ішемічний чи геморагічний інсульт, транзиторна ішемічна атака</li> <li>▪ Ішемічна хвороба серця: інфаркт міокарда, стенокардія, реваскуляризація міокарда</li> <li>▪ Наявність атеросклеротичних бляшок при візуалізаційних обстеженнях</li> <li>▪ Серцева недостатність, включаючи СН із збереженою фракцією викиду (HFrEF)</li> <li>▪ Захворювання периферійних артерій</li> <li>▪ <b>Фібриляція передсердь</b></li> </ul>

Пацієнти з АГ і документально підтвердженим ССЗ, включаючи безсимптомну атеросклеротичну хворобу, виявлену методами візуалізації, ЦД обох типів, дуже високий рівень індивідуальних факторів ризику, включаючи АГ 3-го ступеня або ХХН 3-5 стадій, мають переважно дуже високий (смертність  $> 10\%$ ) або високий

(смертність 5-10%) 10-річний ризик (табл. 1.4.3). Таким пацієнтам не потрібна формальна оцінка ризику, щоб визначити необхідність лікування АГ.

**Таблиця 1.4.3. Групи серцево-судинного ризику у пацієнтів з АГ**

<b>Ризик</b>	<b>Пацієнти із будь-якою з наступних ознак:</b>
Дуже високий	<ul style="list-style-type: none"> <li>Документовані ССЗ, як клінічно, так і методами візуалізації</li> <li>• Клінічні: гострий інфаркт міокарда, гострий коронарний синдром, коронарна чи інша артеріальна реваскуляризація, інсульт, транзиторна ішемічна атака, аневризма аорти та захворювання периферійних артерій</li> <li>• Документовані методами візуалізації: бляшка, що створює &gt; 50% стенозу при ангіографії або ультрасонографії; сюди не належить збільшення товщини комплексу інтима-медіа</li> <li>• Цукровий діабет з пошкодженням органів-мішеней (наприклад протеїнурія) або з великим фактором ризику (АГ 3 ступеня, гіперхолестеринемія)</li> <li>• Тяжка ХХН (рШКФ &lt; 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>)</li> <li>• Розрахований 10-річний ризик за шкалою SCORE <math>\geq 10\%</math></li> </ul>
Високий	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Суттєве підвищення одного з факторів ризику: АТ &gt; 180/100 мм рт.ст. або холестерин &gt; 8 ммоль/л, зокрема при сімейній гіперхолестеринемії</li> <li>• Більшість інших людей з цукровим діабетом (за винятком деяких осіб молодого віку з ЦД 1 типу без основних факторів ризику, що можуть мати помірний ризик)</li> <li>• Гіпертензивна гіпертрофія лівого шлуночка за даними ЕКГ чи ЕхоКГ (табл.1.4.2)</li> <li>• Помірна ХХН (рШКФ 30-59 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>)</li> <li>• Розрахований 10-річний ризик за шкалою SCORE 5-10%</li> </ul>
Середній	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Артеріальна гіпертензія 2 ступеня</li> <li>• Середній вік за відсутності критеріїв вищого ризику</li> <li>• Розрахований 10-річний ризик за шкалою SCORE 1-5%</li> </ul>
Низький	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Розрахований 10-річний ризик за шкалою SCORE &lt; 1%</li> </ul>

Для решти пацієнтів рекомендується оцінювати 10-річний серцево-судинний ризик за шкалою SCORE, оскільки це найбільш поширена система оцінки, яка базується на великих репрезентативних вибірках європейської когорти (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Practice-tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>) та визначає 10-річний ризик першого фатального атеросклеротичного явища, пов'язаного з віком, статтю, курінням, рівнем загального холестерину та показниками САТ. Шкала SCORE оцінює лише ризик фатальних ускладнень, сумарний ризик у чоловіків приблизно утричі вищий, у жінок – учетверо, а в людей похилого віку перша подія переважно є фатальною. Попереднє обмеження системи SCORE полягало в тому, що вона застосовувалась тільки у пацієнтів віком 40-65 років; однак нещодавно систему SCORE адаптовано для осіб віком понад 65 років [817].

Існують важливі загальні модифікатори, які підвищують ризик, визначений за шкалою SCORE: незадовільні соціально-економічні умови, абдомінальне ожиріння (за окружністю талії), низька фізична активність, психосоціальний стрес, включаючи життєве виснаження, ранній початок ССЗ у членів родини (до 55 років у чоловіків; до 60 років у жінок), автоімунні та інші запальні хвороби, психічні розлади, лікування ВІЛ-інфекції, ФП, ГЛШ, ХХН, синдром обструктивного апное уві сні. Їх особливо важливо враховувати в осіб з помірним ризиком, оскільки модифікатор може перетворити помірний ризик на високий, а відтак впливати на рішення щодо лікування. Поза тим, оцінку ризику за шкалою SCORE у іммігрантів до Європи першого покоління треба помножити на такі коефіцієнти: Південна Азія – 1,4; Африка на південь від Сахари та Карибський басейн – 1,3; Західна Азія – 1,2; Північна Африка – 0,9; Східна Азія та Південна Америка – 0,7.

Разом з оцінкою ризику треба обов'язково проводити оцінку ПООГ, що також може підвищити серцево-судинний ризик конкретного пацієнта до більш високого рівня, навіть за відсутності симптомів (табл. 1.4.2, 1.4.3).

**Діагностика.** При зборі анамнезу треба з'ясувати наявність таких факторів ризику: сімейний чи індивідуальний анамнез АГ, ССЗ, інсульту і ниркових захворювань та асоційованих факторів ризику, наприклад сімейної гіперліпідемії, цукрового діабету; особливості харчування, вживання солі та алкоголю, куріння (в тому числі і в анамнезі); спосіб життя – рівень фізичної активності, малорухомий спосіб життя; анамнез еректильної дисфункції у чоловіків; АГ, (пре-)еклампсія під час вагітності, час настання менопаузи, у т.ч. хірургічної, у жінок; особливості сну, хропіння, нічне апное (у т.ч., інформація від партнера). Анамнез чи появу проявів ПООГ, серцево-судинних і церебро-васкулярних захворювань, ХХН, як от:

- Головний мозок і очі: біль голови, запаморочення, синкопальні стани, погіршення зору, ТІА, сенсорний / моторний / когнітивний дефіцит, інсульт, каротидна реваскуляризація, деменція
- Серце: біль у грудній клітці, задишка, набряки, ІМ, коронарна реваскуляризація, синкопальні стани, серцебиття, аритмії (особливо ФП), СН
- Нирки: спрага, поліурія, ніктурія, гематурія, інфекції сечових шляхів; ХХН у пацієнта чи в родині, наприклад полікістоз нирки

- Периферійні артерії: холодні кінцівки, переміжна кульгавість, дистанція ходи без болю, біль у спокої, периферійна реваскуляризація

Дані анамнезу, що вказують на вторинну АГ: початок АГ 2-3 ступеня у віці до 40 років або раптова поява чи різке погіршення АГ в осіб старшого віку; хвороби нирок або сечових шляхів в анамнезі; застосування препаратів чи речовин, що підвищують АТ (табл. 1.4.5); повторні епізоди пітливості, болю голови, неспокою і серцебиття, що вимагає виключення феохромоцитомі; анамнез спонтанної чи спровокованої діуретиками гіпокаліємії, епізоди м'язової слабкості і судом, що є типовими проявами гіперальдостеронізму; симптоми, які викликають підозру на захворювання щитоподібної залози чи гіперпаратиреоз; вагітність на даний час чи в минулому і прийом оральних контрацептивів; анамнез апное уві сні; вживання антигіпертензивних препаратів, включно з їх ефективністю і проявами побічної дії та непереносності в минулому, прихильність до терапії.

Об'єктивне обстеження: вимірювання маси тіла і зросту (розрахунок індексу маси тіла), окружності талії. Оцінка ураження органів-мішеней: неврологічний статус та оцінка когнітивних функцій; стан очного дна для виявлення проявів гіпертензивної ретинопатії; пальпація, аускультация серця і сонних артерій; пальпація периферійних артерій; середній АТ на обох руках.

Оцінка імовірності вторинної АГ: плями на шкірі кольору «кава з молоком» чи нейрофіброматоз при підозрі на феохромоцитому; пальпація нирок для виявлення їх збільшення при полікістозі; аускультация серця і ниркових артерій для виявлення коарктації аорти чи реноваскулярної АГ; порівнянні пульсу на променевої і стегнової артерії, виявлення радіо-феморальної затримки при коарктації аорти; ознаки хвороби Кушинга, акромегалії або захворювань щитоподібної залози.

Рутинні лабораторні тести, тести для оцінки ПООГ (рис. 1.4.3): гемоглобін і/або гематокрит; глюкоза крові натще, глікований гемоглобін; ліпіди крові: загальний холестерин, ХС ЛПВГ, ХС ЛПНГ, тригліцериди; калій і натрій крові; сечова кислота; печінкові проби; креатинін крові з розрахунком ШКФ. Аналіз сечі: мікроскопія осаду, альбумін сечі або відношення альбумін / креатинін – оцінка ХХН у всіх хворих на АГ (I B).

Стандартна ЕКГ (*I B*): скринінг ГЛШ та інших серцевих порушень, визначення ритму і частоти. Огляд очного дна: виявлення гіпертензивної ретинопатії, особливо при АГ 2-3 ступенів а також у всіх хворих на ЦД (*I C*), в інших пацієнтів (*IIb C*). ЕхоКГ: при виявленні порушень на ЕКГ або наявності ознак і симптомів дисфункції лівого шлуночка (*I B*); оцінка структури і функції серця, якщо ця інформація має значення для лікування (*IIb B*).

УСГ сонних артерій: виявлення каротидних бляшок чи стенозу, особливо у пацієнтів з цереброваскулярними (*I B*) чи іншими судинними хворобами (*IIb B*). УСГ з Допплером органів черевної порожнини, нирок: визначення розміру і структури нирок (зморщення, асиметрія), виключення обструкції сечових шляхів як причини ХХН чи АГ (*IIa C*); оцінка черевної аорти для виключення судинних уражень та аневризми; оцінка наднирників для виявлення аденоми чи феохромоцитоми (при підозрі проводять КТ чи МРТ). Допплер ниркових артерій для скринінгу реноваскулярної хвороби, особливо за умови асиметрії розміру нирок (*IIa C*). Визначення швидкості поширення пульсової хвилі: індекс жорсткості аорти і атеросклерозу (*IIb B*). Індекс АТ гомілка/плечова артерія – скринінг ураження артерій нижніх кінцівок (*IIb B*).

Тестування когнітивної функції, КТ/МРТ головного мозку – оцінка наявності ішемічного чи геморагічного пошкодження мозку, ушкодження білої речовини особливо у пацієнтів з анамнезом чи підозрою на цереброваскулярне порушення або зниження когнітивної функції (*IIa B*).

Маркер ПООГ	Чутливість	Відтворюваність і незалежність дослідника	Час змін	Прогностичне значення змін
ГЛШ на ЕКГ	Низька	Висока	> 6 місяців	Так
ГЛШ на ЕхоКГ	Помірна	Помірна	> 6 місяців	Так
ГЛШ на МРТ	Висока	Висока	> 6 місяців	Немає даних
ШКФ	Помірна	Висока	Роки	Так
Протеїнурія	Висока	Помірна	Тижні-місяці	Помірна
Товщина каротидного комплексу інтима медіа	Дуже низька	Низька	>12 місяців	Немає
Швидкість пульсової хвилі	Висока	Низька	Тижні-місяці	Обмежені дані
Гомілково-плечовий індекс	Низька	Помірна	>12 місяців	Помірна

**Рисунок 1.4.3. Маркери пошкодження органів, опосередкованого гіпертензією: специфічність, зміни на фоні лікування, прогностичне значення**



**Підходи до лікування.** Модифікація способу життя (МСЖ) є основою первинної профілактики, однак зараз у більшості хворих на АГ ці заходи проводять **одночасно** з медикаментозною терапією (рис. 1.4.4), навіть у пацієнтів віком >80 років за умови, що лікування добре переноситься (*I A*). Більше того, навіть ослабленим особам не рекомендується відмінити лікування через вік за умови, що пацієнт його толерує. Для пацієнтів з високим нормальним АТ пріоритетною є МСЖ (*I A*), але медикаментозна терапія може розглядатися при дуже високому ризику, особливо при встановлених ССЗ (*Ib A*).

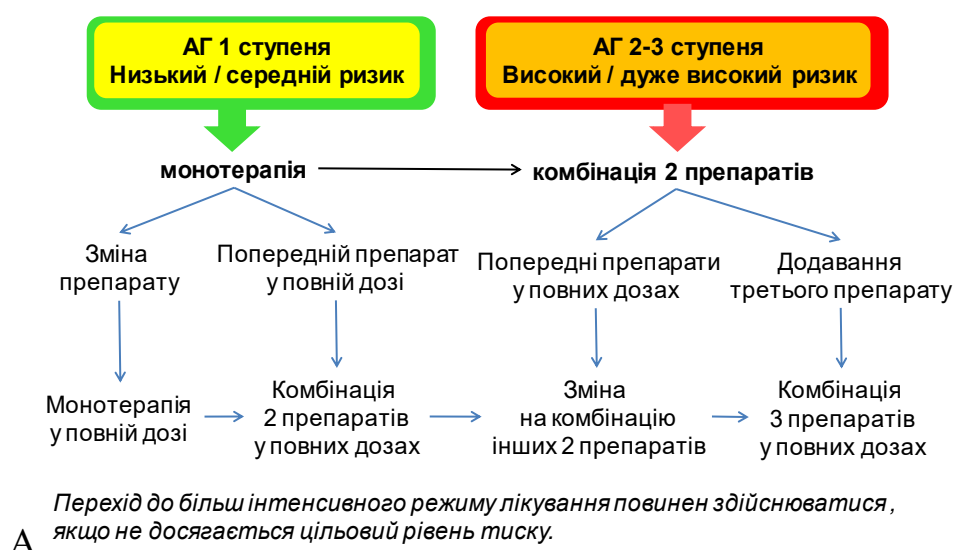
Фактори ризику (ФР), безсимптомне пошкодження органів (БПО) чи захворювання (ХЗН – хронічне захворювання нирок; ССЗ – серцево-судинне захворювання)	2013 Рівень артеріального тиску (мм рт. ст.)			
	Високий нормальний САТ 130-139 чи ДАТ 85-89	АГ 1 ступеня САТ 140-159 чи ДАТ 90-99	АГ 2 ступеня САТ 160-179 чи ДАТ 100-109	АГ 3 ступеня САТ ≥180 чи ДАТ ≥ 110
Немає ФР	Заходи не проводяться	МСЖ кілька місяців → антигіпертензивні засоби (АГЗ), досягнення АТ <140/90	МСЖ кілька тижнів → АГЗ, досягнення АТ <140/90	МСЖ, негайно АГЗ, досягнення АТ <140/90
1-2 ФР	Модифікація способу життя (МСЖ)	МСЖ кілька тижнів → АГЗ, досягнення АТ <140/90	МСЖ кілька тижнів → АГЗ, досягнення АТ <140/90	МСЖ, негайно АГЗ, досягнення АТ <140/90
≥3 ФР	МСЖ	МСЖ кілька тижнів → АГЗ, досягнення АТ <140/90	МСЖ + АГЗ, досягнення АТ <140/90	МСЖ, негайно АГЗ, досягнення АТ <140/90
БПО, ХЗН 3 стадії, діабет	МСЖ	МСЖ + АГЗ, досягнення АТ <140/90	МСЖ + АГЗ, досягнення АТ <140/90	МСЖ, негайно АГЗ, досягнення АТ <140/90
симптомне ССЗ, ХЗН ≥4 ст. чи діабет + ФР/БПО	МСЖ	МСЖ + АГЗ, досягнення АТ <140/90	МСЖ + АГЗ, досягнення АТ <140/90	МСЖ, негайно АГЗ, досягнення АТ <140/90

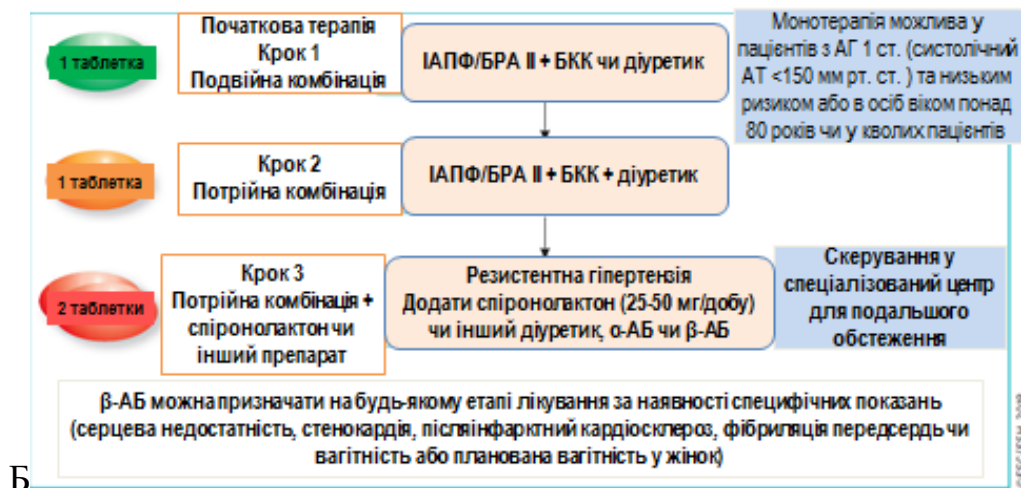


Рисунок 1.4.4. Тактика щодо контролю артеріального тиску у різних категоріях пацієнтів

Для зменшення АТ і серцево-судинного ризику показаний контроль маси тіла, з досягненням індексу маси тіла 20-25 кг/м<sup>2</sup> та окружності талії <94 см для чоловіків і <80 см для жінок; зменшити вживання кухонної солі < 5 г/добу; споживати більше овочів, свіжих фруктів, риби, горіхів, ненасичених жирних кислот (оливкова олія); вживати молочні продукти низької жирності та зменшити споживання червоного м'яса; обмежити вживання алкоголю до <14 порцій на тиждень для чоловіків і <8 для жінок (*I A*); уникати надмірних випивок; припинити курити; рекомендовано виконувати динамічні аеробні вправи помірної інтенсивності протягом  $\geq 30$  хв. щодня 5-7 разів на тиждень, можливе виконання силових навантажень 2-3 рази на тиждень (*I B*).

Медикаментозна терапія. У попередніх настановах лікування двома препаратами у якості початкової терапії розглядалося для пацієнтів з АГ 2 ступеня та для осіб з високим ризиком, однак рівень доказовості був доволі низьким (*IIb C*). Тому починали переважно з монотерапії (рис. 1.4.5 А). У 2018 підходи кардинально змінилися – у якості початкової терапії рекомендують комбіновану терапію препаратами двох різних класів для більшості пацієнтів, надаючи перевагу фіксованим комбінаціям в одній таблетці (*I B*), оскільки це покращує дотримання режиму лікування, що є основним фактором контролю АТ з боку пацієнта. Створено також спрощені алгоритми, які повинні включати блокатор РААС (ІАПФ або БРА) у поєднанні з БКК або діуретиком (*I A*) – рис. 1.4.5 Б.





**Рисунок 1.4.5. Схеми антигіпертензивної терапії за рекомендаціями 2013 (А) та стратегія лікування при неускладненій гіпертензії 2018 (Б)**

*Примітки: алгоритм Б підходить для більшості пацієнтів з гіпертензивним пошкодженням органів-мішеней, цереброваскулярними хворобами, ураженням периферійних артерій, цукровим діабетом; ІАПФ – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту; БРА – блокатор рецепторів ангіотензину II; БКК – блокатор кальцієвих каналів; β-АБ – блокатор бета-адренорецепторів.*

Якщо АГ поєднується з ураженням коронарних судин, комбінаціями вибору на першому етапі є «ІАПФ чи БРА + β-АБ чи БКК» або «БКК + діуретик чи β-АБ» або «β-АБ + діуретик»; на другому етапі використовують потрібну комбінацію вказаних препаратів; крок 3 не відрізняється від тактики при неускладненій АГ.

При супутній ХХН початкова терапія може включати «ІАПФ/БРА + БКК» або «ІАПФ/БРА + діуретик»; якщо ШКФ <30 мл/хв/1,72 м<sup>2</sup>, використовують петлевий діуретик; на другому етапі показана комбінація «ІАПФ/БРА + БКК + діуретик»; при резистентній АГ тактика як на рис. 1.4.5 Б, але при додаванні спіронолактону є ризик гіперкаліємії.

При супутній СН зі зниженою ФВЛШ потрібна комбінація «ІАПФ/БРА + діуретик (або петлевий діуретик) + β-АБ» призначається вже на етапі початкової терапії; крок 2 передбачає додавання спіронолактону.

Початкова терапія при супутній фібриляції передсердь: «ІАПФ/БРА + β-АБ / недигідропіридиновий БКК» або «β-АБ + БКК»; на другому етапі – «ІАПФ/БРА + β-АБ + БКК/діуретик».

Призначаючи антигіпертензивну терапію, слід обов'язково враховувати протипоказання (табл. 1.4.4).

Таблиця 1.4.4. Протипоказання до застосування антигіпертензивних препаратів

Тіазидні діуретики	<u>Абсолютні</u> : подагра. <u>Відносні</u> : метаболічний синдром, порушення толерантності до глюкози, вагітність, гіперкальціємія, гіпокаліємія
β-АБ	<u>Абсолютні</u> : бронхіальна астма, брадикардія < 60/хв., синоатріальна (СА) чи атріовентрикулярна (АВ) блокада високого ступеня. <u>Відносні</u> : спортсмени і фізично активні особи, ХОЗЛ (за винятком β-АБ з вазодилатуючим ефектом), метаболічний синдром, порушення толерантності до глюкози
БКК (дигідропіридини)	<u>Відносні</u> : тахіаритмія, серцева недостатність (III-IV класи NYHA / низька ФВЛШ), попередні тяжкі набряки ніг
БКК (верапаміл, дилтіазем)	<u>Абсолютні</u> : СА чи АВ блокада високого ступеня, трифасцикулярна блокада, ФВЛШ <40%, брадикардія < 60/хв. <u>Відносні</u> : закреп
ІАПФ	<u>Абсолютні</u> : ангіоневротичний набряк в анамнезі, вагітність, гіперкаліємія (> 5,5 ммоль/л), двобічний стеноз ниркових артерій <u>Відносні</u> : жінки фертильного віку без надійної контрацепції
БРА	<u>Абсолютні</u> : вагітність, гіперкаліємія (> 5,5 ммоль/л), двобічний стеноз ниркових артерій. <u>Відносні</u> : жінки фертильного віку без надійної контрацепції
Антагоністи рецепторів мінералокортикоїдів (АРМ)	<u>Абсолютні</u> : Гостра чи тяжка ниркова недостатність (ШКФ < 30 мл/хв./1,73 м <sup>2</sup> ), гіперкаліємія

Більш жорстко визначені також цільові рівні тиску: САТ < 140 мм рт. ст. рекомендується досягнути усім пацієнтам, а при добрій переносності ≤ 130 мм рт.ст. (I A); ДАТ <80 мм рт.ст. рекомендовано усім пацієнтам, незалежно від початкового рівня АТ та супутніх захворювань (IIa B).

**Резистентна АГ** (табл. 1.4.5) встановлюється коли оптимальні (або добре переносні) дози антигіпертензивних препаратів, які повинні включати ІАПФ / БРА з тіазидним / тіазидоподібним діуретиком не знижують АТ до значень <140/90 мм рт.ст. і неадекватний контроль АТ підтверджується амбулаторним чи домашнім моніторингом, якщо виключені усі можливі причини псевдорезистентної АГ (погана прихильність до лікування) і вторинна АГ (I C).

Таблиця 1.4.5. Основні характеристики резистентної артеріальної гіпертензії

Демографічні характеристики		Супутні захворювання	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Вік &gt;75 років</li> <li>▪ Ожиріння</li> <li>▪ Чорна раса</li> <li>▪ Надмірне споживання солі</li> <li>▪ Тяжка початкова АГ</li> <li>▪ Хронічна неконтрольована АГ</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ГЛШ і/чи ХХН</li> <li>▪ Діабет</li> <li>▪ Ущільнення аорти</li> <li>▪ Ізольована систолічна АГ (САТ ≥180 / ДАТ &lt; 90 мм рт.ст.)</li> </ul>	
Часті причини		Рідкісні причини	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Апноє уві сні</li> <li>▪ Атеросклероз ниркових артерій</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Синдром Конна</li> <li>▪ ХХН</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Феохромоцитома</li> <li>▪ Фібром'язова дисплазія</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Хвороба Кушинга</li> <li>▪ Гіперпаратиреоз</li> <li>▪ Коарктація аорти</li> </ul>

### Препарати і речовини, які підвищують АТ

- Оральні контрацептиви (особливо естроген-вмісні)
- Симпатоміметики, зокрема антиконгестанти – фенілефрину або нафазоліну гідрохлорид
- Нестероїдні протизапальні препарати
- Метоклопрамід
- Імуносупресори: глюкокортикостероїди, циклоспорин А, такролімус
- Антиангіогенні протипухлинні препарати: інгібітори судинного ендотеліального фактора росту (VEGF – бевацизумаб), інгібітори тирозинкінази (сунітініб), сорафеніб
- Еритропоетин, анаболічні засоби
- Препарати для лікування ожиріння: сибутрамін, фенілпропаноламін (норефедрин)
- Рослинні засоби: ефедра, ма-хуанг, солодка, йохімбін тощо
- Психоактивні речовини (кокаїн, амфетаміни)
- Надмірне вживання рідини

Рекомендоване лікування резистентної АГ (I B):

- Посилений вплив на МСЖ, особливо на вживання солі
- Додавання до терапії низької дози спіронолактону
- При непереносності спіронолактону додавання діуретика – еплеренон, амілорид, більша доза тіазидного/тіазидоподібного або петлевого діуретика
- або додавання бісопрололу чи доксазозину

**Гіпертензивні невідкладні стани (кризи)** – це стани при яких АГ 3 ступеня пов'язана з гострим ПООГ, що часто загрожує життю і вимагає негайного, але обережного втручання для зниження АТ з введенням препаратів переважно внутрішньовенно (в/в). Типові приклади:

- Злоякісна АГ (АГ 3 ступеня із свіжими крововиливами у сітківку чи набряком диска зорового нерва, мікроангіопатією і ДВЗ-синдромом, або енцефалопатією ( $\approx 15\%$  випадків), гострою СН чи гострою нирковою недостатністю (ГНН). Відмітною рисою цього стану є фібриноїдний некроз дрібних артерій нирок, сітківки та мозку. Термін «злоякісна» відображає дуже поганий прогноз цього стану за відсутності адекватної терапії
- Поєднання тяжкої АГ з такими клінічними станами: гостре розшарування аорти, гострий ІМ або гостра СН
- Раптова тяжка АГ внаслідок феохромоцитомі, що асоціюється з ПООГ
- Вагітність з тяжкою АГ чи преєклампсією

Клінічні прояви залежать від того, який орган уражений, але найчастіше проявляються болем голови, порушеннями зору, болем у грудній клітці, задишкою,

запамороченням та іншими неврологічними симптомами. У пацієнтів з гіпертензивною енцефалопатією часто є сонливість, млявість, тоніко-клонічні судоми, кортикальна сліпота, що передує втраті свідомості; за наявності вогнищевої неврологічної симптоматики треба підозрювати інсульт.

При кризі обов'язково проводять такі діагностичні тести: огляд очного дна, стандартна ЕКГ; гемоглобін, кількість тромбоцитів, фібриноген, креатинін, ШКФ, електроліти, лактатдегідрогеназа, гаптоглобін; відношення альбумін/креатинін у сечі, мікроскопія осаду сечі для виявлення еритроцитів, лейкоцитів, циліндрів; тест на вагітність у жінок фертильного віку.

Спеціальні дослідження за наявності показань: тропонін, МВ-КФК, NT-proBNP при підозрі на ураження серця, наприклад при появі гострого болю в грудній клітці чи гострої СН; рентгенографія легень при підозрі на перевантаження рідиною; ЕхоКГ при підозрі на розшарування аорти, СН чи ішемію міокарда; КТ-ангіографія грудної клітки і/або живота при підозрі на гостру патологію аорти (розшарування); КТ або МРТ головного мозку при неврологічних ознаках чи симптомах; УСГ нирок при підозрі на ураження нирок чи стеноз ниркових артерій; аналіз сечі на наркотики при підозрі на вживання кокаїну чи метамфетаміну.

**Невідкладна допомога** включає введення препаратів внутрішньовенно, основні принципи підсумовано у табл. 1.4.6 та 1.4.7.

**Таблиця 1.4.6. Рекомендації щодо вибору препаратів при гіпертензивних кризах**

Клінічні ознаки	Час для зниження АТ	Препарати І лінії	Альтернативні засоби
Злоякісна АГ з/без ГНН	Декілька годин, ↓ середній АТ на 20-25%	Лабеталол, нікардипін	Нітропрусид, урапідил
Гіпертензивна енцефалопатія	Негайне ↓ середнього АТ на 20-25%	Лабеталол, нікардипін	Нітропрусид
Гостра коронарна подія	Негайне ↓ САТ < 140 мм рт.ст.	Нітрогліцерин, лабеталол	Урапідил
Гострий кардіогенний набряк легень	Негайне ↓ САТ < 140 мм рт.ст.	Нітропрусид, нітрогліцерин (з петлевим діуретиком)	Урапідил (з петлевим діуретиком)
Гостре розшарування аорти	Негайне ↓ САТ < 120 мм рт.ст. і ЧСС < 60/хв.	Есмолол і нітропрусид або нітрогліцерин або нікардипін	Лабеталол або метопролол
(Пре-)еклампсія, HELLP*- синдром	Негайне ↓ САТ < 160, ДАТ < 105 мм рт.ст.	Лабеталол, нікардипін, магnezії сульфат	Розглянути термінове проведення пологів

Примітка : \*HELLP – гемоліз, підвищення печінкових ферментів, тромбоцитопенія

**Таблиця 1.4.7. Особливості в/в застосування препаратів для невідкладної допомоги**

Препарат	Початок / тривалість дії	Доза	Протипоказання / побічна дія
Есмолол	1-2 хв / 10-30 хв	0,5-1 мг/кг болюс → 50-300 мкг/кг/хв. кр.	АВ-блокада 2-3 ст., систолічна дисфункція, астма, брадикардія /
Метопролол	1-2 хв / 5-8 год	2,5-5 мг болюс 2 хв. → що 5 хв. до 15 мг	Брадикардія (у плода), бронхообструкція
Лабеталол	5-10 хв / 3-6 год	0,25-0,5 мг/кг болюс → 2-4 мг/хв. до ЦАТ → 5-20 мг/год	
Фенолдопам	5-15 хв / 30-60 хв	0,1 мкг/кг/хв., ↑ дозу що 15 хв. до ЦАТ	Обережно при глаукомі
Клевідипін	2-3 хв / 5-15 хв	2 мг/год., ↑ що 2 хв. на 2 мг/год до ЦАТ	Печінкова недостатність (для нікардипіну) / Біль голови, рефлекторна тахікардія
Нікардипін	5-15 хв / 30-40 хв	5 мг/год., ↑ що 15-30 хв. на 2,5 мг до ЦАТ, потім ↓ до 3 мг/год	
Нітроглицерин	1-5 хв / 3-5 хв	5-200 мкг/хв., від 5 мкг/хв., ↑ кожні 5 хв.	
Нітропрусид	Негайно / 1-2 хв	0,3-10 мкг/кг/хв., ↑ на 0,5 мкг/кг/хв. що 5 хв. до ЦАТ	Печінкова, ниркова недостатність (відносні) / Інтоксикація ціанідом
Еналприлат	5-15 хв / 4-6 год	0,625-1,25 мг болюс	Ангіоневротичний набряк в анамнезі
Урапідил	3-5 хв / 4-6 год	12,5-25 мг болюс → інфузія 5-40 мг/год	
Клонідин	30 хв / 4-6 год	150-300 мкг болюс впродовж 5-10 хв.	/ Седативна дія, рикошетна АГ
Фентоламін	1-2 хв / 10-30 хв	0,5-1 мг/кг болюс / 50-300 мкг/кг/хв. кр.	/ Тахіаритмії, біль у грудях

Примітка: ЦАТ – цільовий рівень артеріального тиску

### **Лікування за наявності супутніх факторів ризику.**

Пацієнтам з низьким і помірним ризиком рекомендовано статини до досягнення цільових рівнів ХС ЛПНГ <3,0 ммоль/л (IIa C); при високому ризику цільові рівні ХС ЛПНГ <2,6 ммоль/л або ≥50% за умови, що початковий рівень 2,6-5,2 ммоль/л; при дуже високому ризику < 1,8 ммоль/л або ≥50% за умови, що початковий рівень 1,8-3,5 ммоль/л (I B).

Рекомендовано вживати аспірин у малих дозах для вторинної профілактики (I A). Аспірин не показаний хворим на АГ без ССЗ для первинної профілактики (III A).

Нові покоління протидіабетичних препаратів (інгібітори дипептидилпептидази 4 і агоністи глюкагон-подібного пептиду-1) незначно знижують АТ і масу тіла. Два агоністи глюкагонподібного пептиду 1 (ліраглутид і семаглутид) знижують серцево-судинну і загальну смертність у пацієнтів з ЦД 2 типу. Інгібітори натрій-глюкозного ко-транспортера-2 – це єдиний клас глюкозознижувальних препаратів, що може знижувати АТ поза впливом на зниження маси тіла. Емпагліфлозин і канагліфлозин продемонстрували здатність зменшувати ризик СН, загальної і серцево-судинної смертності та покращувати функцію нирок внаслідок збільшення екскреції натрію і поліпшення тубулогломерулярного балансу, що знижує гіперфільтрацію.

**Подальше спостереження.** Після початку фармакотерапії повторний огляд рекомендовано проводити щонайменше один раз протягом перших 2 місяців, щоб

оцінити вплив на АТ і можливі побічні ефекти препаратів. Частота повторних оглядів визначається тяжкістю АГ, терміном досягнення цільового АТ та коморбідністю. Комплексна терапія в одній таблетці повинна зменшити АТ протягом 1-2 тижнів і може продовжувати його знижувати впродовж наступних 2 місяців. Після досягнення цільового АТ, інтервали між візитами можуть становити 3-6 місяців. Для стабільних пацієнтів домашній моніторинг АТ та електронна комунікація з лікарем дають можливість зменшити частоту офісних візитів. Повторну оцінку факторів ризику і ПООГ треба проводити хоча б раз на 2 роки.

*Таким чином, у рекомендаціях 2018 року є такі нові концепції:*

- Широке використання позаофісного вимірювання АТ з амбулаторним і домашнім моніторингом як можливість підтвердження діагнозу АГ, виявлення гіпертензії «білого халата» і прихованої АГ та подальшого моніторингу АТ
- Менш активне консервативне лікування АГ в осіб похилого віку: менші значення стартового і цільового АТ для цих пацієнтів з урахуванням скоріш біологічного, а не хронологічного віку (важливо брати до уваги загальний стан і самостійність пацієнта, переносність терапії). Лікування не слід відмінити через вік, за умови, що воно добре толерується
- Стратегія комбінованої терапії покращує контроль АТ: надається перевага комбінації двох препаратів у якості початкової терапії у вигляді фіксованих комбінацій для більшості пацієнтів
- Полегшені алгоритми фармакотерапії з обов'язковим призначенням ІАПФ / БРА у комбінації з БКК і /або тiazидним/тiazидоподібним діуретиком для більшості пацієнтів та ББ за наявності специфічних показань
- Нові цільові значення АТ для лікування хворих на АГ
- Виявлення низької прихильності до медикаментозної терапії як найбільш значущої причини поганого контролю АТ
- В рамках загальної стратегії покращення контролю АТ підкреслюється важливість ролі медичних сестер і фармакологів в освіті, підтримці і спостереженні за тривалим лікуванням пацієнтів



## Розділ 2. Серцева недостатність: класифікація, клінічні прояви, причини, патогенетичні механізми, принципи діагностики та лікування

### 2.1. Визначення, класифікація та клінічні прояви серцевої недостатності

В останніх рекомендаціях ЄКТ серцева недостатність визначається як клінічний синдром з типовими симптомами та ознаками (табл. 2.1.1), викликаний структурними змінами в серці і/або функціональними порушеннями, що зменшують серцевий викид і/або підвищують внутрішньосерцевий тиск у спокої або під час стресу [226].

**Таблиця 2.1.1. Симптоми і фізикальні ознаки серцевої недостатності**

	Типові	Менш типові
<b>Симптоми</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Задишка</li> <li>▪ Ортопноє</li> <li>▪ Пароксизмальна нічна задишка</li> <li>▪ Зниження толерантності до фізичного навантаження</li> <li>▪ Слабкість, втома, тривале відновлення після фізичного навантаження</li> <li>▪ набряки стоп і гомілок</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Нічний кашель</li> <li>▪ Хрипи</li> <li>▪ Відчуття переповнення, втрата апетиту</li> <li>▪ Збентеження, сплутаність свідомості (особливо в похилому віці)</li> <li>▪ Депресія</li> <li>▪ Серцебиття</li> <li>▪ Запаморочення</li> <li>▪ Втрати свідомості</li> <li>▪ Задишка при нахилі вперед (бендопноє)</li> </ul>
	Специфічні	Менш специфічні
<b>Ознаки</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Підвищений тиск у яремних венах (набухання шийних вен)</li> <li>▪ Патологічний третій тон (ритм галопу)</li> <li>▪ Зміщення верхівкового поштовху вліво</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Збільшення маси тіла (&gt; 2 кг/тиждень)</li> <li>▪ Втрата маси тіла / тканинна кахексія (при тяжкій СН)</li> <li>▪ Шуми в серці (відносна недостатність клапанів внаслідок дилатації шлуночків)</li> <li>▪ Периферійні набряки (стопа, гомілки, попереки, калитка); холодні кінцівки</li> <li>▪ Крепітуючі хрипи в легенях; притуплення перкуторного звуку на основах легень (випіт)</li> <li>▪ Тахікардія чи аритмія; малий пульсовий тиск</li> <li>▪ Тахіпноє чи дихання Чейн-Стокса</li> <li>▪ Гепатомегалія; асцит</li> <li>▪ Олігурія</li> </ul>

Для визначення тяжкості симптомів і ступеня обмеження фізичної активності хворих на СН найчастіше використовують функціональну класифікацію, запропоновану 1994 року Нью-Йоркською Асоціацією Серця:

Клас NYHA	Симптоми
I	Хвороби серця без симптомів та обмежень звичайної фізичної активності (немає задишки при ходьбі, підйомі сходами тощо)
II	Легкі симптоми (незначна задишка і / або стенокардія), незначне обмеження звичайної фізичної активності
III	Значне обмеження активності через симптоми при навантаженнях, менших, ніж звичайна активність (хода на відстані до 100 м). У стані спокою симптоми відсутні.
IV	Повне обмеження активності. Симптоми спостерігаються навіть у стані спокою. Більшість пацієнтів прикуті до ліжка.

У 2016 році введено нову класифікацію СН за ФВЛШ [226]:

- СН зі збереженою ФВЛШ (HFpEF) – симптоми і ознаки СН\*; підвищення рівнів натрійуретичних пептидів (BNP >35 пг/мл і/або NT-proBNP >125 пг/мл); хоча б один з наступних критеріїв: а) структурне захворювання серця – ГЛШ і/або розширення лівого передсердя, б) діастолічна дисфункція; ФВЛШ  $\geq$ 50%.
- СН з помірно зниженою ФВЛШ (HFmrEF) – усе вказане вище, але ФВЛШ 40-49%;
- СН зі зниженою ФВЛШ (HFrEF) – симптоми і ознаки СН, ФВЛШ < 40%.

\* на ранніх стадіях та при лікуванні діуретиками ознаки СН можуть бути відсутні

## 2.2. Етіологія та патогенетичні механізми СН

Будь-яке структурно-функціональне захворювання серця, а також ціла низка екстракардіальних чинників, можуть бути причиною СН (табл 2.2.1).

Таблиця 2.2.1. Етіологія серцевої недостатності

Захворювання міокарда	
Ішемічна хвороба серця	Післяінфарктний рубець Стан гібернації та «оглушення» міокарда Ураження епікардіальних коронарних артерій Порушення мікроциркуляції у системі коронарних артерій Ендотеліальна дисфункція
Токсичні впливи	Рекреаційні речовини: алкоголь, амфетаміни, анаболічні стероїди, кокаїн Тяжкі метали: залізо, кобальт, мідь, свинець Іонізуюче випромінювання Лікарські засоби: анестетики, антиаритмічні засоби, антидепресанти, імуномодулятори (інтерферони, моноклональні антитіла), нестероїдні протизапальні препарати, цитостатики
Імунне і запальне пошкодження серця	Інфекційні, викликані бактеріями, спірохетами, рикетсіями, паразитами (хвороба Шагаса), вірусами (ВІЛ / СНІД), грибками, найпростішими Неінфекційні: лімфоцитарний / гігантоклітинний міокардит, аутоімунні (хвороба Грейвса, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак та

	інші хвороби сполучної тканини, еозинофільний міокардит при синдромі Чарга-Стросс)
Інфільтративні хвороби	Злоякісні пухлини: пухлинна чи метастатична інфільтрація Амілоїдоз, саркоїдоз, гемохроматоз, хвороби накопичення (Помпе, Фабрі)
Метаболічні розлади	Гормональні: хвороби щитоподібної і парашитоподібних залоз, акромегалія, дефіцит гормону росту, гіперкортизолемія, хвороби Конна і Аддісона, цукровий діабет, метаболічний синдром, феохромоцитома, гормональні розлади підчас вагітності та після пологів Харчові та метаболічні: дефіцит тіаміну, L-карнітину, селену, заліза, фосфатів, кальцію; комплексні порушення при СНІДі, злоякісних пухлинах чи анорексії; ожиріння
Генетичні аномалії	Гіпертрофічна, дилатаційна і рестриктивна кардіоміопатії, аритмогенна дисгенезія правого шлуночка, м'язові дистрофії та ламінопатії
<b>Стани, що супроводжуються перевантаженням серця</b>	
Гіпертензія	Есенціальна та симптоматичні
Структурні дефекти клапанів та міокарда	Набуті хвороби мітрального, аортального, трикуспідального клапанів та клапанів легеневої артерії. Вроджені вади: дефекти міжпередсердної та міжшлуночкової перегородок тощо
Хвороби перикарда, ендокарда	Перикардіальний випіт, констриктивний перикардит. Гіперезозинофільний синдром, ендоміокардіальний фіброз, фіброеластоз ендокарда
Підвищення серцевого викиду	Тяжка анемія, сепсис, тиреотоксикоз, хвороба Педжета, артеріовенозна фістула, вагітність
Перевантаження об'ємом	Ниркова недостатність, ятрогенне перевантаження
<b>Порушення ритму серця</b>	
Тахіаритмії	Передсердні та шлуночкові тахіаритмії
Брадиаритмії	Дисфункція синусового вузла, порушення провідності

Дисфункція лівого шлуночка (ЛШ) починається з міокардіального стресу чи пошкодження міокарда, котрі ініціюють процес *ремоделювання*. Ремоделювання – це зміни геометрії і структури ЛШ – розширення камери і / або гіпертрофія стінки, внаслідок чого шлуночок стає більш сферичним. Структурні зміни посилюють гемодинамічний стрес, пригнічують механічні властивості серця, можуть викликати чи посилити потік регургітації через мітральний клапан, що інтенсифікує подальший процес ремоделювання (*ефект згубного кола*). Процеси ремоделювання зазвичай випереджують появу клінічних симптомів СН, на кілька місяців або навіть років, тривають після виникнення проявів СН та сприяють погіршенню симптомів, незважаючи на лікування [226, 311, 312, 393].

Активація ендогенних нейрогуморальних систем прискорює процеси ремоделювання. Ще до появи клінічних симптомів СН підвищуються циркулюючі і тканинні рівні норадреналіну, Анг II, альдостерону, ендотеліну-1, вазопресину та

цитокинів. Ці речовини мають прямі токсичні впливи на міокард, змінюють фенотип серця та інтерстиціальних клітин, стимулюють проліферацію і гіперплазію клітин, фіброз міокарда і гіпертрофію м'язового шару артерій [112, 141, 243, 497, 542, 645, 662, 715, 790].

З активацією РААС та симпатико-адреналової системи асоціюються наступні клінічні симптоми СН: слабкість, задишка, тахікардія, застій у легенях та периферійні набряки. Надмірна активність РААС викликає порушення функції нирок, підвищену реабсорбцію та затримку натрію і води в організмі, збільшення об'єму циркулюючої крові. Норадреналін та Анг II спричиняють вазоконстрикцію та погіршують кровопостачання нирок і кінцівок, збільшують об'єм циркулюючої крові внаслідок мобілізації депонованої крові із селезінки, печінки, підшкірної клітковини ніг [118, 141, 355, 393, 497, 715, 790].

Таким чином, у патогенезі СН є безсимптомна і симптоматична фази. Терапевтичні впливи на кожному з етапів можуть знизити захворюваність і смертність.

### 2.3. Принципи діагностики СН

Діагноз СН ґрунтується на клініко-анамнестичних даних і результатах об'єктивного обстеження пацієнта. Важливим додатковим методом обстеження є електрокардіографія, що допомагає у діагностиці причини СН та дає приблизне уявлення про наявність гіпертрофії/дилатації камер серця. Діагностичний алгоритм при підозрі на хронічну СН показано на рис. 2.3.1 [226].

Слід підкреслити важливість визначення специфічних лабораторних маркерів СН – мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) та N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду (NT-proBNP), концентрація яких підвищується у плазмі крові хворих на СН. Зауважимо, що негативні прогностичні значення натрійуретичних пептидів високі (0,94-0,98 при гострій та хронічній СН), а позитивні прогностичні значення нижчі (0,44-0,57 при хронічній СН та 0,66-0,67

при гострій СН). Тому цей лабораторний тест має більшу цінність для виключення СН, ніж для встановлення діагнозу [744, 763].

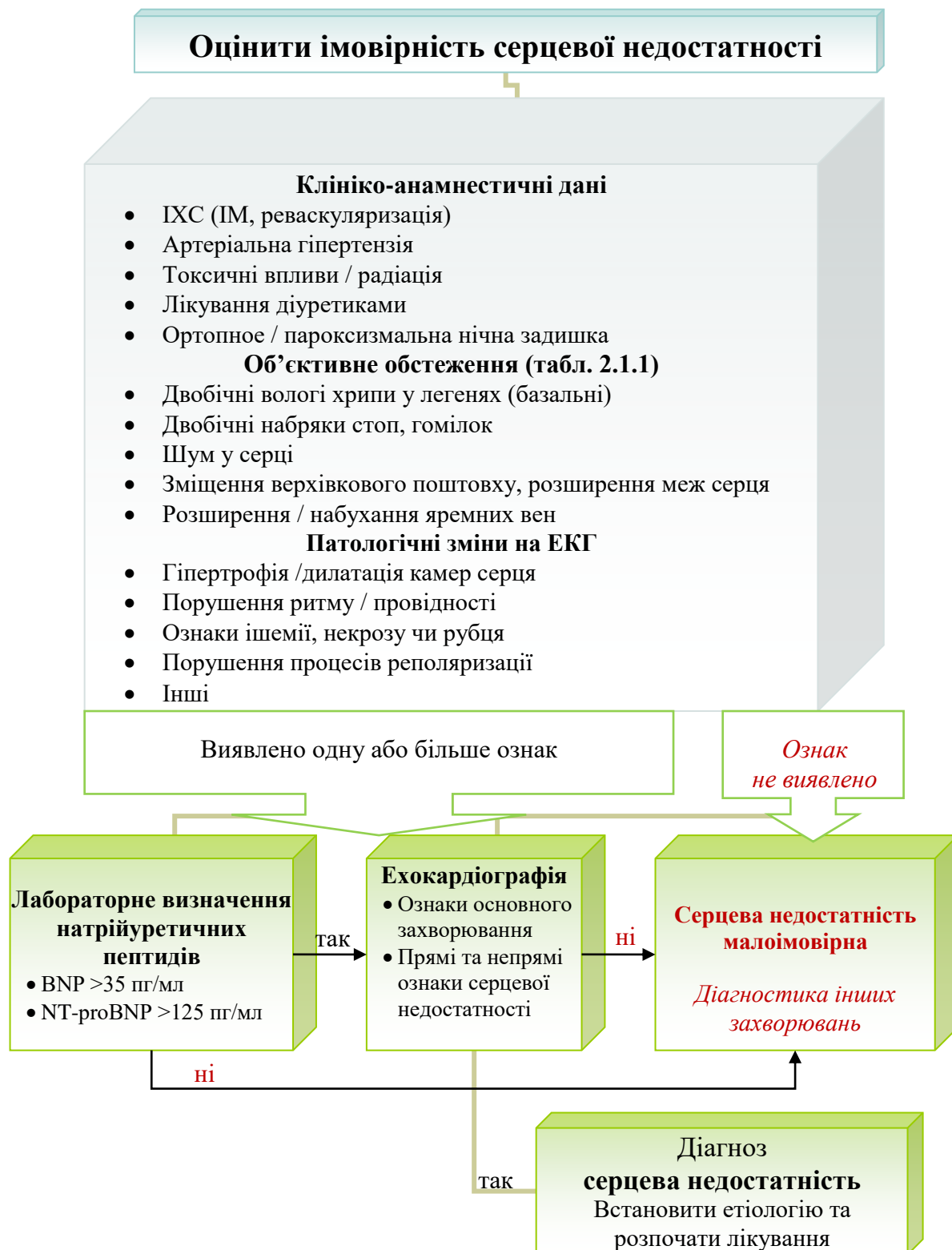


Рисунок 2.3.1. Алгоритм діагностики хронічної серцевої недостатності

Вирішальним є ехокардіографічне обстеження з доплерографією, оскільки може виявити прямі структурно-функціональні ознаки СН: індексований об'єм

лівого передсердя  $> 0,34$  мл/м<sup>2</sup>; iММЛШ  $\geq 115$  г/м<sup>2</sup> для чоловіків,  $\geq 95$  г/м<sup>2</sup> для жінок; відношення пікової швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ до середнього значення швидкості раннього діастолічного розслаблення міокарда (E/e')  $\geq 13$ ; середнє значення швидкості раннього діастолічного розслаблення міокарда, виміряного на фіброзному кільці септально і латерально (e' sep/lat)  $< 9$  см/с. Крім того, цей метод дозволяє діагностувати діастолічну дисфункцію і встановити її тип (табл. 2.3.1). Діастолічна дисфункція – це основне патофізіологічне порушення при СН у пацієнтів зі збереженою ФВЛШ та ФВЛШ середнього діапазону [317, 420, 556, 707, 708].

**Таблиця 2.3.1. Діагностичні критерії типів діастолічної дисфункції**

Параметри	Тип діастолічної дисфункції		
	Порушення релаксації	Псевдонормальний	Рестриктивний
<b>Трансмігральний потік</b>			
E/A (м/с)	$< 1,0$	1,0 – 2,0	$> 2,0$
IVRT, (мс)	$> 110$	60 – 100	$< 60$
DecT (мс)	$> 220$	140 – 220	$< 140$
<b>Тканинна доплерографія</b>			
e' septal (см/с)	$< 8$	$< 8$	$< 8$
e' lateral (см/с)	$< 10$	$< 10$	$< 10$
E/e' mean sep/lat		$\geq 13$	$\geq 13$

*Умовні позначення: E/A – відношення пікових швидкостей раннього і пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка (ЛШ); IVRT – час ізовольюмічного розслаблення ЛШ; DecT – тривалість уповільнення піка раннього наповнення ЛШ; e' – швидкість раннього діастолічного розслаблення міокарда, що вимірюється на фіброзному кільці мітрального клапана в ділянці перегородки (septal) чи бокової стінки ЛШ (lateral); E/e' mean sep/lat – відношення пікової швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ до середнього значення швидкості раннього діастолічного розслаблення міокарда на фіброзному кільці.*

Наступним кроком є встановлення етіології і виявлення виліковних причин СН, діагностика супутніх захворювань, які можуть впливати на її перебіг та проведення досліджень для оцінки безпечності обраних методів лікування:

- загальний аналіз крові (гемоглобін, лейкоцити)
- електроліти (натрій, калій), сечовина, креатинін з обчисленням ШКФ
- печінкові проби (білірубін, трансамінази,  $\gamma$ -глутамілтранспептидаза)
- глюкоза крові, глікований гемоглобін (HbA<sub>1c</sub>)
- ліпідограма
- тиреотропний гормон (TSH), при потребі гормони щитоподібної залози

- феритин, сатурація трансферину, загальна залізовв'язувальна здатність сироватки крові
- стандартна ЕКГ – визначення серцевого ритму, частоти серцевих скорочень (ЧСС), морфології і тривалості комплексу QRS та інших порушень з метою комплексної діагностики причини СН, планування і контролю лікування
- рентгенографія / ультрасонографія органів грудної клітки – для виключення екстракардіальних причин задишки та ідентифікації застійних явищ у легенях при гострій декомпенсації СН
- визначення толерантності до фізичних навантажень – для виявлення оборотної ішемії міокарда; планування фізичних тренувань; встановлення причини незрозумілої задишки; як частина комплексного обстеження перед трансплантацією серця
- трансезофагеальна ехокардіографія – проводиться при недостатній діагностичній спроможності трансторакального методу, особливо цінною є при вроджених і набутих вадах серця, інфекційному ендокардиті, підозрі на розшарування аорти чи наявність внутрішньопорожнинних тромбів у пацієнтів з ФП
- стрес ехокардіографія з навантаженням чи фармакологічними засобами – використовується для оцінки індукованої ішемії і / або життєздатності міокарда, при хворобах клапанів (наприклад, динамічній мітральній регургітації)
- магнітно-резонансна томографія серця – «золотий стандарт» вимірювання об'ємів, маси і фракції викиду обох шлуночків; дуже цінний діагностичний метод для візуалізації правих відділів серця, оцінки фіброзу міокарда, ішемії та життєздатності міокарда; дозволяє диференціювати ішемічну та неішемічну етіологію СН; дає характеристику тканини міокарда при міокардиті, кардіоміопатії, амілоїдозі, саркоїдозі, гемохроматозі, хворобах Шагаса та Фабрі
- коронарографія – показана для встановлення ішемічної етіології СН, насамперед при стенокардії, яка погано піддається медикаментозній терапії, за умови, що пацієнту буде проведено реваскуляризацію; також показана пацієнтам, які перенесли симптоматичну шлуночкову аритмію чи зупинку серця
- комп'ютерна томографія серця – неінвазивний спосіб візуалізації коронарних артерій у пацієнтів з малоймовірною коронарною реваскуляризацією; це

дослідження слід проводити лише тоді, коли його результати можуть вплинути на тактику лікування

- катетеризація правих відділів серця – як частина комплексного обстеження перед трансплантацією серця; для підтвердження легеневої гіпертензії та визначення її оборотності перед хірургічною корекцією клапана чи структурного захворювання серця; для оцінки гемодинамічного статусу пацієнтів з тяжкою СН, що не покращується внаслідок стандартних методів лікування
- ендоміокардіальна біопсія – показана при СН, що швидко прогресує, не зважаючи на стандартну терапію, за умови що це єдина можливість встановлення діагнозу та існує специфічна ефективна терапія
- Діагностичні тести для встановлення специфічних причин HFpEF:
  - генетичне тестування при підозрі на генетичну хворобу (табл. 2.2.1)
  - аналіз сечі на білок Бенс-Джонса для виявлення амілоїду легкого ланцюга
  - $^{99m}\text{Tc}$ -DPD сцинтиграфія при підозрі на транстиретин-опосередкований амілоїдоз
  - еозинофіли крові при підозрі на ендоміокардит Леффлера чи синдром Чарга-Стросс
  - еозинофіли крові, рецептор інтерлейкіну-2 та АПФ при підозрі на саркоїдоз
  - ферритин сироватки при підозрі на гемохроматоз
  - високочутливий тропонін, креатинкіназа з МВ-ізоферментом при підозрі на міокардит
  - активність  $\alpha$ -галактозидази у лейкоцитах при підозрі на хворобу Фабрі
  - серологічні тести при підозрі на ВІЛ, бореліоз (*Borellia burgdorferi* IgM), хворобу Шагаса (*Trypanosoma cruzi* IgM)

## 2.4. Профілактичні заходи і принципи лікування СН

**Заходи для відтермінування чи попередження виникнення симптомів СН та продовження тривалості життя [226]:**

- Лікування АГ (клас доказів I, рівень A) [310, 674, 806]; дискусія щодо оптимальних значень цільового АТ у хворих на АГ без цукрового діабету триває, але результати



дослідження SPRINT (*the Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) вже продемонстрували, що у хворих з високим ризиком або віком  $\geq 75$  років досягнення САТ 120 мм рт.ст. зменшує ризик серцево-судинних захворювань, смерті та госпіталізації у порівнянні з цільовим САТ 140 мм рт.ст. [240]

- Лікування статинами хворих на ІХС або з високим ризиком, незалежно від наявності систолічної дисфункції лівого шлуночка (*I A*) [12, 589, 769]; аспірин чи інші антитромбоцитарні препарати та реваскуляризація не зменшують ризик СН і смертність пацієнтів зі стабільними формами ІХС
- У разі перенесеного ІМ пацієнтам з безсимптомною систолічною дисфункцією показані ІАПФ (*I A*) та  $\beta$ -АБ (*I B*); призначення ІАПФ,  $\beta$ -АБ та АРМ відразу після ІМ знижує смертність та частоту госпіталізації, особливо у пацієнтів з систолічною дисфункцією [48, 418, 432, 437]; титрування інгібіторів РААС і  $\beta$ -АБ до максимально переносних доз покращує клінічні наслідки та запобігає виникненню СН у хворих з підвищеною концентрацією натрійуретичних пептидів у плазмі крові [643, 664]
- Хворим на ЦД 2 типу показаний інгібітор натрійзалежного переносника глюкози 2-го типу емпагліфлозин (*IIa C*); на відміну від інших пероральних глюкозознижувальних засобів, які підвищують ризик СН, цей препарат знижує смертність і частоту госпіталізації [523]
- Пацієнтам з безсимптомною систолічною дисфункцією (ФВЛШ  $\leq 30\%$ ), спричиненою неішемічною дилатаційною кардіоміопатією або ІХС (принаймні через 40 днів після гострого ІМ) показана імплантація кардіовертера-дефібрилятора (*I B*) [680, 682].

**Заходи, що попереджують симптоми, але не впливають на виживання:**

- Консультування і лікування для припинення куріння і зменшення вживання алкоголю (*I C*); вплив на ожиріння, порушення обміну глюкози (*IIa C*)
- Призначення ІАПФ пацієнтам з безсимптомною систолічною дисфункцією без ІМ в анамнезі (*I B*) [438] та стабільними формами ІХС, навіть за відсутності систолічної дисфункції (*IIa A*) [307]; слід вказати, що при супутньому застосуванні аспірину користь від ІАПФ знижується; здатність  $\beta$ -АБ та АРМ запобігати виникненню СН поки що не доведена

- Первинне черезшкірне коронарне втручання у ранній фазі ІМ з елевацією сегмента ST зменшує розмір інфаркту і ризик подальшого зниження ФВЛШ [225]

### **Принципи лікування хворих на СН з ФВЛШ $\geq 40\%$**

**Мета:** поліпшення клінічного стану, функціональних можливостей і якості життя, запобігання виникнення систолічної дисфункції, зниження частоти госпіталізації та смертності.

Патофізіологічні механізми, які викликають прояви СН у цієї категорії хворих неоднорідні та зумовлені як серцево-судинними (АГ, ІХС, ФП), так і екстракардіальними чинниками (ЦД, ХХН, анемія, дефіцит заліза, хронічне обструктивне захворювання легень, ожиріння). У порівнянні з систолічною дисфункцією, частота госпіталізації і смертність у пацієнтів з ФВЛШ  $> 40\%$  частіше зумовлена проявами основного захворювання та супутньою патологією [393, 569]. Тому головним принципом лікування є вплив на основну хворобу і коморбідність.

**Заходи для покращення клінічного стану.** При наявності застійних явищ (задишка, хрипи в легенях, периферійні набряки) треба призначати діуретики. Докази того, що  $\beta$ -АБ і АРМ покращують симптоми у цих пацієнтів відсутні. Поліпшення симптомів та зменшення класу NYHA спостерігалось у пацієнтів, які приймали ІАПФ периндоприл [784] та БРА кандесартан [477].

**Заходи спрямовані на зменшення частоти госпіталізації.** Для пацієнтів із синусовим ритмом частота госпіталізації зменшується при призначенні таких препаратів: небіволол, спіронолактон і кандесартан [328, 477, 704, 742]. У пацієнтів з ФП  $\beta$ -АБ неефективні, вплив дігосину не вивчений, а докази щодо ефективності ІАПФ або БРА непереконливі [443, 478, 784].

**Заходи спрямовані на зниження смертності.** На сьогодні жодне дослідження, що вивчало впливи ІАПФ, БРА,  $\beta$ -АБ та АРМ, не довело здатність цих препаратів знижувати смертність у хворих на СН з ФВЛШ  $\geq 40\%$ . У пацієнтів похилого віку небіволол зменшував ризик комбінованої кінцевої точки, що включала смертність та госпіталізацію з приводу СН, незалежно від показників ФВЛШ [328, 443, 704].

## Принципи лікування хворих на СН II-IV класів NYHA зі зниженою ФВЛШ

**Мета:** поліпшення клінічного стану, функціональних можливостей і якості життя, запобігання госпіталізації і зниження смертності.

Для зниження ризику смерті та госпіталізації з приводу СН рекомендовані **ІАПФ та  $\beta$ -АБ (I A)** [81, 150, 366, 439, 482, 704, 761]. У хворих з ФП під впливом  $\beta$ -АБ частота госпіталізації та смертність не зменшувались, але через відсутність шкоди від їх застосування, ЄКТ рекомендує  $\beta$ -АБ для контролю частоти, особливо при тахістолічних формах ФП [516].

Правила застосування та дозування **ІАПФ** детально описані у розділі 4.2.

**Бета-адреноблокатори** показані клінічно стабільним пацієнтам у мінімальних дозах з наступним титруванням – подвоєння з інтервалами не менше 2 тижнів – до досягнення цільової (табл. 2.4.1) чи максимально переносної дози. При цьому слід контролювати динаміку клінічних проявів з особливим акцентом на ознаки застою, масу тіла, АТ та серцевий ритм. При гострій декомпенсації СН лікування можна починати тільки після стабілізації стану хворого під строгим контролем в умовах стаціонару.

**Таблиця 2.4.1. Ефективні рекомендовані дози модифікуючих препаратів для лікування серцевої недостатності зі зниженою ФВЛШ або після інфаркту міокарда**

Назва	Стартова доза	Цільова доза
<b>Бета-адреноблокатори</b>		
Бісопролол	1,25 мг 1 раз/добу	10 мг 1 раз/добу
Карведилол	3,125 мг 2 рази/добу	25 мг 2 рази/добу
Метопрололу сукцинат (CR/XL)	12,5-25 мг 1 раз/добу	200 мг 1 раз/добу
Небіволол	1,25 мг 1 раз/добу	10 мг 1 раз/добу
<b>Антагоністи рецепторів мінералокортикоїдів</b>		
Еплеренон	25 мг 1 раз/добу	50 мг 1 раз/добу
Спіронолактон	25 мг 1 раз/добу	50 мг 1 раз/добу
<b>Інгібітор рецепторів ангіотензину – неприлізину</b>		
Сакубітрин / валсартан	49/51 мг 2 рази/добу	97/103 мг 2 рази/добу
<b>Блокатори рецепторів ангіотензину II</b>		
Кандесартан	4-8 мг 1 раз/добу	32 мг 1 раз/добу
Валсартан	40 мг 2 рази/добу	160 мг 2 рази/добу
Лозартан	50 мг 1 раз/добу	150 мг 1 раз/добу
<b>Блокатори I<sub>f</sub> –каналів</b>		
Івабрадин	5 мг 2 рази/добу	7,5 мг 2 рази/добу

Протипоказання до  $\beta$ -АБ: АВ блокада високого ступеня (за відсутності постійного водія ритму); критична ішемія кінцівок; бронхіальна астма (для

неселективних); алергічні реакції, непереносність. Призначати обережно у таких випадках: 1) декомпенсація СН протягом останніх 4 тижнів; 2) СН IV класу NYHA або значні застійні явища (підвищення тиску в яремних венах, асцит, виражені периферійні набряки) – при появі чи посиленні застою збільшити дозу діуретика або удвічі зменшити дозу  $\beta$ -АБ; 3) брадикардія  $< 50$ /хв. – запис ЕКГ для виключення блокади, відмінити інші препарати, що сповільнюють серцевий ритм (верепаміл, дилтіазем, дігосин, аміодарон, івабрадин), наполовину зменшити дозу  $\beta$ -АБ, за відсутності покращення – відмінити його; 4) САТ  $< 90$  мм рт.ст. – за відсутності симптомів продовжувати терапію, при запамороченні, втраті свідомості з'ясувати чи приймає пацієнт інші вазодилататори (нітрати, БКК) і насамперед зменшити їх дозу чи тимчасово відмінити.

**Антагоністи рецепторів мінералокортикоїдів (АРМ)** показані пацієнтам, які мають клінічні симптоми СН, не зважаючи на лікування ІАПФ і  $\beta$ -АБ (I A) [529, 768]. Починають з мінімальних доз, збільшуючи кожні 4-8 тижнів до досягнення цільової дози (табл. 2.4.1).

Протипоказання: алергічні реакції, непереносність через специфічні побічні ефекти. Дотримуватися обережності при порушенні функції нирок (креатинін крові  $> 221$  мкмоль/л, ШКФ  $< 30$ /мл/хв./ $1,73$  м<sup>2</sup>) та гіперкаліємії  $> 5,0$  ммоль/л, особливо при паралельному застосуванні ІАПФ / БРА. Повторювати вказані тести через 1 і 4 тижні після початку терапії та після кожного збільшення дози, пізніше – через 8 і 12 тижнів, в подальшому – що 3-4 місяці. При рівні калію  $> 5,5$  ммоль/л, креатиніну  $> 221$  мкмоль/л, ШКФ  $< 30$  мл/хв./ $1,73$  м<sup>2</sup> – дозу АРМ зменшити і повторити лабораторні тести; при рівні калію  $> 6,0$  ммоль/л, креатиніну  $> 310$  мкмоль/л, ШКФ  $< 20$  мл/хв./ $1,73$  м<sup>2</sup> – відмінити АРМ. З огляду на гіперкаліємію та азотемію не бажано поєднувати АРМ з триметопримом / сульфаметоксазолом, препаратами калію, калій-зберігаючими діуретиками, НПЗП, а еплеренон – з інгібіторами ізоферменту СYP3A4 цитохрому P450 (протигрибкові азоли – кетоконазол, інтраконазол; макроліди – еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин; інгібітори протеази ВІЛ – нелфінавір, ритонавір; антидепресант нефазодон).

Таким чином, **ІАПФ,  $\beta$ -АБ та АРМ** – це препарати, які модифікують захворювання та покращують виживання хворих на СН зі зниженою ФВЛШ.

Препарати цих класів повинен приймати кожен пацієнт, за винятком випадків, коли вони протипоказані або погано переносні (рис. 2.4.1).



Рисунок 2.4.1. Алгоритм лікування хронічної серцевої недостатності з систолічною дисфункцією лівого шлуночка

**Блокатори рецепторів ангіотензину II.** Здатність БРА знижувати смертність переконливо не доведена. За результатами РКД Val-HeFT (*Valsartan Heart Failure Trial*) у хворих на СН II-IV класів NYHA з ФВЛШ ≤ 40% та іКДРЛШ > 2,9 см/м<sup>2</sup>, які також приймали ІАПФ, за 1,9 років спостереження загальна смертність у групах валсартану (n=2511) і плацебо (n=2499) була однаковою – 19,7% та 19,4% (p=0,8) [45]. Результати випробувань кандесартану – CHARM-Added (*Candesartan Cilexetil in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*) та CHARM-Alternative (*Candesartan in heart failure assessment of reduction in mortality and morbidity*) – в аналогічній когорті пацієнтів свідчать про достовірне зниження комбінованої кінцевої точки, що включала серцево-судинну смертність та госпіталізацію з приводу СН. Учасники першого трайлу приймали також ІАПФ, а пацієнти з дослідження CHARM-Alternative не толерували їх [477, 478]. Тому БРА слід призначати лише при непереносності ІАПФ. Комбінувати ІАПФ і БРА можна лише у пацієнтів, які приймають β-АБ, але не толерують АРМ під суворим наглядом. Не рекомендується додавати БРА або інгібітори реніну до комбінації «ІАПФ + АРМ» через підвищений ризик гіперкаліємії та дисфункції нирок.

**Сакубітрил/валсартан.** Нещодавно затверджено новий комбінований препарат – LCZ696 сакубітрил / валсартан («Ентресто», Новартіс, Швейцарія; «Юперіо», Новартіс фарма, Італія), що поєднує властивості БРА з пригніченням активності неприлізину. Останній розщеплює брадикінін та натрійуретичні пептиди, тому під дією препарату деградація цих сполук сповільнюється. Натрійуретичні пептиди А і В типів зв'язуються з відповідними рецепторами, внаслідок чого збільшується утворення циклічного гуанозинмонофосфату. Це посилює діурез і натрійурез, зменшує секрецію реніну та альдостерону, викликає релаксацію міокарда і сповільнює ремоделювання ЛШ [644, 646]. Результати дослідження PARADIGM-HF (*the Prospective Comparison of Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitor with Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial*) доводять, що сакубітрил / вальсартан перевершує еналаприл у зниженні ризику смерті і госпіталізації з приводу СН. За 2,3 роки спостереження за хворими на СН II-IV класів NYHA з ФВЛШ  $\leq 40\%$  та рівнями BNP  $\geq 150$  пг/мл чи NT-proBNP  $\geq 600$  пг/мл виявлено зниження загальної смертності на 16%, серцево-судинної – на 20%, зменшення частоти госпіталізації з приводу СН на 21% (в усіх випадках  $p < 0,001$ ) у порівнянні з еналаприлом [309]. Тому у випадках, коли, не зважаючи на оптимальну терапію, симптоми СН утримуються, рекомендується заміна ІАПФ на сакубітрил / валсартан.

**Івабрадин.** Блокатор  $I_f$ -каналів івабрадин сповільнює ЧСС шляхом пригнічення каналів  $I_f$  у синусовому вузлі, тому його можна призначати тільки пацієнтам із синусовим ритмом. Препарат не впливає на внутрішньопередсердну, атріовентрикулярну та внутрішньошлункову провідність, скоротливість міокарда та реполяризацію шлуночків. Завдяки зниженню ЧСС, зменшується потреба міокарда в кисні (антиангінальна дія). Доведена здатність івабрадину зменшувати смертність та частоту госпіталізації з приводу СН у пацієнтів з ФВЛШ  $\leq 35\%$  та синусовим ритмом з частотою  $\geq 70$ /хв., які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу СН та приймали ефективні дози  $\beta$ -АБ, ІАПФ/БРА та АРМ [599].

Терапія вимагає постійного контролю клінічного стану пацієнта, АТ, ЧСС та серцевого ритму. Дозування вказане у табл. 2.4.1, зауважимо, що в осіб понад 75 років стартова доза може бути меншою – 2,5 мг двічі на добу. Подвоєння дози можливе не

частіше, ніж раз на 2 тижні. Оптимальною є доза, яка забезпечує ЧСС в межах 50-60/хв. за умови, що пацієнт немає клінічних проявів брадикардії. В іншому випадку дозу слід зменшити аж до повної відміни. При появі брадикардії обов'язково записати ЕКГ, щоб упевнитися, що ритм синусовий. У разі брадиаритмії слід виключити інші можливі впливи (медикаментозні, дисфункція щитоподібної залози). При появі постійної/безперервної ФП – відмінити івабрадин.

Через взаємодію з  $I_h$ -каналами сітківки препарат може викликати тимчасове порушення світлосприйняття і фотопсії (транзиторні зміни яскравості в обмеженій ділянці поля зору). Переважно вони минають за кілька місяців і не супроводжуються ураженням сітківки, але значний дискомфорт вимагає припинення терапії. Протипоказання: нестабільні ССЗ (гострий коронарний синдром, інсульт, транзиторна ішемічна атака, тяжка гіпотензія), тяжка дисфункція печінки або нирок, вагітність, лактація, алергічні реакції чи проява специфічної побічної дії. З обережністю призначати у таких випадках: СН IV класу NYHA чи декомпенсація протягом останніх 4 тижнів; ЧСС у спокої < 50/хв. на фоні лікування; дисфункція печінки; хронічні хвороби сітківки; супутнє застосування верапамілу, дилтіазему,  $\beta$ -АБ, дігосину, аміодарону через можливість брадикардії і подовження QT; б) небажано призначати разом з інгібіторами ізоферменту CYP3A4 цитохрому P450.

**Сечогінні препарати** призначають при явищах застою: задишка, хрипи в легенях, периферійні набряки. Мета терапії: досягнення і підтримка еуволемії з використанням мінімально ефективної дози (табл. 2.4.2).

**Таблиця 2.4.2. Рекомендовані дози діуретиків для лікування застійної серцевої недостатності**

Назва	Стартова доза		Звичні терапевтичні дози	
<b>Петлеві діуретики</b>				
Буметамід	0,5-1 мг/добу		1-5 мг/добу	
Торасемід	5-10 мг/добу		10-20 мг/добу	
Фуросемід	20-40 мг/добу		40-240 мг/добу	
<b>Тіазидні діуретики</b>				
Бендрофлуметіазид	2,5 мг/добу		2,5-10 мг/добу	
Гідрохлортіазид	25 мг/добу		12,5-100 мг/добу	
Метолазон	2,5 мг/добу		2,5-10 мг/добу	
<b>Нетіазидні сульфонамідні діуретики</b>				
Індапамід	2,5 мг/добу		2,5-5 мг/добу	
<b>Калій-зберігаючі діуретики</b>	з ІАПФ/БРА	без АПФ/БРА	з ІАПФ/БРА	без АПФ/БРА
Амілорид	2,5 мг/добу	5 мг/добу	5-10 мг/добу	10-20 мг/добу
Тріамтерен	25 мг/добу	50 мг/добу	100 мг/добу	200 мг/добу

Критерієм ефективності є досягнення позитивного діурезу з одночасним зменшенням маси тіла на 0,75-1,0 кг/добу. Після досягнення еуволемії / гіповолемії за відсутності клінічних проявів застою діуретики можна відмінити (рис. 2.4.1).

За результатами Кокранівського мета-аналізу петлеві та тіазидні діуретики покращують толерантність до навантаження, зменшують ризик смерті і декомпенсації СН [390, 412]. Ефект петлевих діуретиків більш інтенсивний, але менш тривалий, ніж тіазидних. Обидві групи діють синергічно, їх можна комбінувати при резистентності до монотерапії, хоча у цьому випадку частіше виникають побічні ефекти – переважно гіпотензія, гіпокаліємія, азотемія (табл. 2.4.3). Тому ці показники треба оцінити до початку лікування, у подальшому контролювати кожних 1-2 тижні і щоразу після підвищення дози. Дотримуватись обережності при гіпокаліємії  $\leq 3,5$  ммоль/л і азотемії (креатинін крові  $> 221$  мкмоль/л, ШКФ  $< 30$  мл/хв./1,73 м<sup>2</sup>).

**Таблиця 2.4.3. Можливі прояви побічної дії сечогінних препаратів та їх корекція**

Стан	Методи впливу
Азотемія, ниркова недостатність	Корекція гіповолемії / дегідратації, виключити інші нефротоксичні препарати (НПЗП, триметоприм), припинити застосування АРМ. При комбінованій сечогінній терапії відмінити тіазидний діуретик (при НН часто нечутливість), зменшити дозу ІАПФ / БРА; при потребі – ультрафільтрація, гемодіаліз
Гіпокаліємія, гіпомагніємія	Збільшити дозу ІАПФ/БРА, при потребі додати АРМ, препарати калію, магнію
Гіпонатріємія + гіповолемія	Відміна тіазиду, перехід на петлевий діуретик або цілковито відміна сечогінних препаратів
Гіпонатріємія + гіперволемія	Обмеження рідини, збільшення дози петлевого діуретика; при потребі додати антагоніст вазопресину (толпапан) або в/в інотропні засоби, ультрафільтрація
Гіповолемія, дегідратація	Оцінити об'єм циркулюючої крові, зменшити дозу чи відмінити діуретик
Гіпотензія	При появі запаморочення, непритомності перевірити потребу застосування інших вазодилаторів (нітратів, БКК); зменшити дозу або відмінити діуретик
Гіперурикемія, подагра	Призначити алопуринол, при симптомах подагри – колхіцин для полегшення болю; уникати НПЗП, оскільки вони послаблюють дію діуретиків

При резистентності до сечогінної терапії треба оцінити прихильність пацієнта до лікування, контролювати об'єм споживання рідини, збільшити дозу діуретика або призначити петлевий діуретик натще або 2-3 р/д або в/в, замінити фуросемід на буметамід чи торасемід, додати чи збільшити дозу АРМ, призначити комбінацію петлевого та тіазидного діуретика, провести ультрафільтрацію.



**Інші препарати.** Докази щодо ефективності комбінації «гідралазин + ізосорбїду динїтрат» у хворих на СН зі зниженою ФВЛШ обмежені. Спостерігалась нижча смертність у чоловіків, але дослідження *the Veterans Administration Cooperative Study* проводилось у 1986, до використання ІАПФ та β-АБ [454]. При додаванні цієї комбінації до звичної терапії (ІАПФ, β-АБ, АРМ) афроамериканцям із СН III-IV класів NYHA зі зниженою ФВЛШ виявлено зниження смертності та частоти госпіталізації [360]; оцінка впливу в інших етнічних групах не проводилась. Тому їх призначення можна розглядати як можливий спосіб зниження смертності у випадках, коли ІАПФ і БРА протипоказані або погано толеруються.

**Серцеві глікозиди.** Дігосин зменшує частоту госпіталізації (як від усіх причин, так і з приводу СН) у пацієнтів із синусовим ритмом і систолічною дисфункцією [765]. Його ефективність при ФП залишається дискутабельною, оскільки РКД не проводились. Є дані як про підвищення ризику смертності і госпіталізації [201, 629], так і про його відсутність [737]. Тому при тахісистолічних формах ФП серцеві глікозиди можна призначати для контролю частоти, за неможливості застосування інших методів терапії. Дозу треба підбирати індивідуально в умовах стаціонару, щоб забезпечити ЧШС в межах 70-90/хв. Жінкам, особам похилого віку та пацієнтам з дисфункцією нирок краще призначати дігітоксин [24, 201, 408, 409].

**Через недоведений позитивний вплив на прогноз не доцільно призначати:**

- **Статини:** показані при гіперліпідемії і/або ІХС, оскільки при атеросклерозі їх здатність знижувати захворюваність і смертність доведена [736]
- **Антитромбоцитарні засоби,** включно з аспірином, доцільно призначати лише хворим на ІХС; підвищують ризик шлунково-кишкових кровотеч
- **Пероральні антикоагулянти** зменшують захворюваність і смертність лише у хворих з ФП; показані тільки при ФП і ризику венозної тромбоемболії [801, 822]
- **Інгібітор ренїну** аліскірен [423]

**Через підвищений ризик декомпенсації і потреби у госпіталізації не рекомендовано призначати:** тіазолїдиндіони (*III A*) [555, 799], НПЗП та інгібітори циклооксигенази 2 (*III B*) [179, 391] і недигідропіридинові БКК – верапаміл, дилтіазем (*III C*) [410], але БКК амлодипін, фелодипін можна призначати [424, 452].

## Розділ 3. Класифікація, властивості ІАПФ, показання та протипоказання до застосування

### 3.1. Загальна характеристика інгібіторів РААС

Активація РААС відіграє важливу роль у виникненні і прогресуванні АГ, гіпертензивному ураженні органів-мішеней та формуванні резистентності до терапії. Доведена також її роль у патогенезі атеросклерозу, серцевої недостатності, хронічної хвороби нирок та цукрового діабету. У зв'язку з цим розроблено декілька груп препаратів, які пригнічують різні ланки цієї системи (рис. 3.1.1.) [141].

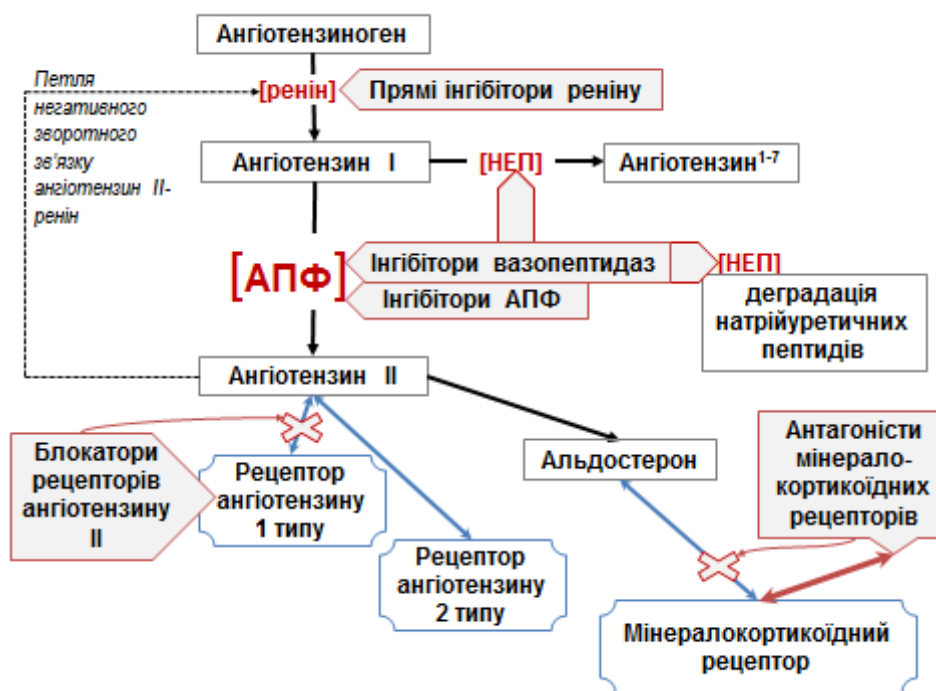


Рисунок 3.1.1. Точки прикладання різних блокувальних препаратів РААС

Примітки: → – перетворення, ↔ – зв'язування з рецептором, [] – фермент-каталізатор; АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент, НЕП – нейтральна ендопептидаза.

Основними механізмами фармакологічного впливу на РААС є:

- пригнічення перетворення ангіотензиногену в Анг I – **прямий інгібітор реніну** аліскірен
- пригнічення утворення Анг II – **інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту** алацеприл, альтіоприл, беназеприл, еналаприл, зофеноприл, каптоприл,

квінаприл, лібензаприл, лізіноприл, моєксіприл, периндоприл, раміприл, спіраприл, трандолаприл, фозіноприл, церонаприл, цилазаприл

- пригнічення дії Анг II на рівні його рецепторів 1 типу – **блокатори рецепторів ангіотензину** валсартан, епросартан, ірбесартан, кандесартан, лозартан, олмесартан, телмісартан
- пригнічення ефектів альдостерону шляхом конкурентного зв'язування з мінералокортикоїдними рецепторами – **антагоністи рецепторів мінералокортикоїдів** еплеренон, спіронолактон, канренон
- одночасне пригнічення активності АПФ і нейтральних ендопептидаз – **інгібітори (атріо)вазопептидаз** алатріоприл, міксанприл, омапатрилат, сампатрилат, фазидотрил, сакубітрил

### **Порівняльна характеристика різних класів блокаторів РААС.**

**Прямі інгібітори реніну** безпосередньо впливають на ренін. Єдиним представником цього класу, що має практичне застосування є *аліскірен* – потужний конкурентний інгібітор з високою специфічністю до реніну людини. Це зумовлено тим, що його зв'язувальна спорідненість з реніном у 10000 разів більша, ніж з іншими аспартат протеазами, що зменшує імовірність побічних ефектів. Аліскірен був синтезований після аналізу рентгенівської дифракції кристалів реніну, зв'язаного з пептидними інгібіторами, шляхом молекулярного моделювання. Це низькомолекулярна непептидна сполука, яка, у порівнянні з пептидними попередниками, має вищу водорозчинність і нижчу ліпофільність, що збільшує стійкість до деградації і покращує біодоступність після орального застосування. Препарат названо на честь Аліси Гакслі (*Alice Huxley*), яка брала участь у спрощенні синтезу та зменшенні вартості виробництва [84, 748].

Під дією аліскірену рівні циркулюючого реніну спочатку підвищуються через переривання петлі негативного зворотного зв'язку Анг II-ренін (рис. 3.1.1). Однак, каталітична активність реніну, що продовжує виділятися нирками, повністю пригнічується впродовж доби. Це викликає повну блокаду РААС з дуже низькими циркулюючими рівнями Анг I, Анг II та їх похідних. При застосуванні ІАПФ і БРА ферментативні властивості реніну не зменшуються, тому циркулюючі рівні Анг I залишаються високими, а рівні Анг II знижуються при дії ІАПФ та підвищуються під

впливом БРА [18]. Тривалий період напіврозпаду аліскірену забезпечує адекватний контроль АТ впродовж доби. Через відсутність впливу на цитохром P450 практично не взаємодіє з іншими препаратами; не метаболізується в організмі, виводиться гепатобіліарною системою, тому не вимагає корекції дози у хворих на НН. Цей препарат діє на нейрогуморальні медіатори, зменшує запалення, ремоделювання судин і серця, що сприятливо впливає на перебіг ССЗ і зменшує ризик ускладнень [269].

Нейтралізація Анг II під впливом **ІАПФ** призводить до гемодинамічних змін, накопичення судинорозширювальних і натрійуретичних пептидів та пригнічення Анг II-залежного утворення у тканинах вільних радикалів, цитокінів і медіаторів фіброзу [61]. Тривале вживання ІАПФ підвищує рівні Анг<sup>1-7</sup>, що посилює судинорозширювальний ефект брадикініну шляхом стимуляції утворення та доступності окису азоту (NO) [71]. Поза тим, збільшується рівень геморегуляторного пептиду N-ацетил-серил-аспартам-лізил-проліну, що має антипроліферативний та антифібротичний вплив на серце і нирки. Однак, ІАПФ не здатні повністю заблокувати синтез Анг II, особливо у тканинах. Внаслідок активації АПФ-незалежних механізмів у серці, кровоносних судинах та нирках його утворення продовжується [18].

**БРА** – це непептидні сполуки, що є антагоністами RA1, але не взаємодіють з RA2. Вони блокують дію Анг II, у тому числі синтезованого АПФ-незалежними шляхами за участю хімаз (хімотрипсин-подібних АПФ) [18]. Блокада RA1 посилює активність інших ангіотензинових рецепторів. Для прикладу, через RA2 підвищується утворення брадикініну, NO та циклічного гуанозинмонофосфату, що викликає вазодилатацію та натрійурез. Під дією БРА блокується зворотний зв'язок пригнічення вивільнення реніну (рис. 3.1.1). Це активує каскад РААС і продукцію Анг II, який взаємодіє з RA2, оскільки RA1 заблоковані. Як наслідок, виникає вазодилатація та знижується АТ [292]. Встановлено також ренопротективний ефект БРА, не пов'язаний зі зниженням тиску [101]. Таким чином, механізмами дії цього класу є непряма артеріальна вазодилатація через блокаду RA1 і стимуляцію RA2, зниження активності СНС, імовірно зниження концентрації альдостерону, м'який

натрійуретичний ефект, зменшення вазоконстрикторів (ендотелін-1) і покращення функції ендотелію [184].

Блокада РААС під впливом ІАПФ / БРА чи їх поєднання має багато корисних впливів: ефективна антигіпертензивна дія, зменшення серцево-судинної захворюваності та смертності, зниження ризику серцево-судинних подій, покращення прогнозу, захист органів-мішеней [199, 290, 304, 750]. Порівняння ефективності ІАПФ і БРА у пацієнтів з альбумінурією показало, що їх впливи на зменшення протеїнурії, захист нирок та серцево-судинної системи співставні [304, 631]. Однак, ІАПФ та БРА не здатні повністю заблокувати активність РААС. Відповідно до механізму негативного зворотного зв'язку Анг II пригнічує активність реніну (рис. 3.1.1). При застосуванні ІАПФ або БРА цей механізм послаблюється, що пояснює підвищення активності реніну в плазмі крові у пацієнтів, які тривало вживають ці препарати.

Під впливом ІАПФ / БРА рівень альдостерону плазми зменшується. Однак, у деяких пацієнтів за декілька тижнів або місяців терапії концентрація альдостерону підвищується до початкового рівня, що може пояснюватися підвищенням рівня Анг II. Цей феномен, відомий як «вислизання альдостерону», асоціюється з гіршими клінічними результатами. Відомо, що підвищена активність альдостерону викликає запалення, фіброз, апоптоз та окисне пошкодження. Вказані ефекти блокуються **антагоністами рецепторів мінералокортикоїдів (АРМ)** чи антагоністами альдостерону [28]. На сьогодні у клінічній практиці використовують дві генерації препаратів цього класу. Перша включає *спіронолактон* та його активний метаболіт *канренон*, до другої генерації належить *еплеренон* [795].

Спіронолактон є селективним антагоністом рецептора альдостерону з низькою специфічністю до мінералокортикоїдного рецептора. Він використовується для лікування хронічної СН, есенціальної АГ, мінералокортикоїдної гіпертензії (гіперальдостеронізм) та асцити, викликаного портальною гіпертензією. Однак, неспецифічність до мінералокортикоїдного рецептора викликає антиандрогенні та проестрогенні ефекти – гінекомастію, дисменорею. Тому був синтезований еплеренон, що має вищу селективність до мінералокортикоїдних рецепторів, але меншу потужність та коротший період напіввиведення [55, 795]. На сьогодні доведена ефективність та безпечність цих препаратів при лікуванні АГ та СН [529, 530, 768].

**Інгібітори вазопептидаз** – це новий клас препаратів, які одночасно пригнічують активність АПФ і нейтральних ендопептидаз (енкефаліназ). Останні відповідають за деградацію натрійуретичних пептидів або атріопептинів [208]. Натрійуретичні пептиди – це потужні ендogenousні вазодилататори, що існують у трьох ізоформах: передсердній, мозковій та судинній. Подібно до брадикініну вони стимулюють NO-циклічний гуанозинмонофосфатний каскад у міоцитах судинної стінки, посилюють натрійурез, пригнічують дію вазоконстриктора ендотеліну та активність СНС, зменшують проліферацію клітин і гіпертрофію [36]. Запобігання руйнування атріопептинів є важливим при лікуванні АГ, СН та атеросклерозу [43, 819]. Фармакологічне пригнічення нейтральних ендопептидаз (НЕП) підвищує концентрації передсердного і мозкового натрійуретичних пептидів у плазмі крові. Однак, НЕП метаболізують також Анг II та ендотелін-1, що може нівелювати потенційну користь від підвищення натрійуретичних пептидів [352]. Зокрема, описано парадоксальне підвищення САТ після введення кандоксатрилу [374].

Фармакологічними ефектами інгібіторів вазопептидаз є вазодилатація, посилення діурезу та натрійурезу, зменшення периферійного судинного опору, але їх вплив на АТ – суперечливий [720]. Ранні дослідження вказують на більшу ефективність омапатрилату порівняно з ІАПФ у хворих на АГ та СН [821]. За результатами дослідження OSTATE (*the Omapatrilat Cardiovascular Treatment Assessment Versus Enalapril*) відсоток пацієнтів, які досягнули цільових рівнів АТ у групі омапатрилату був на 9% вищим, ніж у групі еналаприлу ( $p < 0,001$ ). Однак, омапатрилат значно частіше викликав ангіоневротичний набряк (2,17 % vs. 0,68 % у групі еналаприлу) [650]. Одним з представників інгібіторів нейтральних ендопептидаз є сакубітрин, який на сьогодні використовується у клінічній практиці у поєднанні з валсартаном, про що йшлося у розділі 2.2.4. Препарат декілька років використовується у Європі, а з 2019 зареєстрований в Україні.

### 3.2. Класифікація ІАПФ

Універсальної класифікації ІАПФ не існує, оскільки це гетерогенна група, як за хімічною структурою, так і за фармакологічними властивостями. Препарати об'єднані лише за здатністю конкурентно зв'язуватися з активним центром АПФ. У зв'язку з цим, найчастіше використовується хімічна класифікація, що поділяє ІАПФ на чотири основні класи, залежно від того, яка хімічна група у їхній молекулі зв'язується з іоном цинку в активних сайтах АПФ:

- сульфгідрильна (тіолова) група – каптоприл та його пролікарська форма алацеприл, зофеноприл, а також півалоприл [305] і рентаприл [804], які не знайшли широкого застосування у клінічній практиці;
- карбоксиалкільна група є складовою більшості ІАПФ: беназеприлу, делаприлу, еналаприлу, імідаприлу, квінаприлу, лізиноприлу, моексиприлу, периндоприлу, раміприлу, спіраприлу, темокаприлу, трандолаприлу і цилазаприлу;
- фосфонільна група – фозиноприл, а також церонаприл, що ніколи не застосовувався у клінічній практиці;
- гідроксамова група – ідраприл [563] – не амінокислотна сполука.

Ця класифікація має обмежене практичне значення, оскільки основні фармакологічні властивості препаратів не насправді залежать від того, яка саме хімічна група у їх молекулі взаємодіє з активними центрами АПФ. Для прикладу, в літературі є повідомлення про антиоксидантну активність і здатність сульфгідрильних ІАПФ захищати клітинні мембрани від перекисного окислення та пошкодження вільними радикалами. Цей ефект лежить в основі зменшення дисфункції ендотелію та кардіопротекції при ішемії/реперфузії. Механізм такого впливу пов'язували не з блокуванням АПФ, а зі здатністю SH-групи елімінувати вільні радикали [211, 687]. Проте, результати дослідження Suzuki S. et al. демонструють, що такою здатністю володіють як тіол-вмісний каптоприл, так і еналаприл, еналаприлат та делаприл, що не містять SH-груп [367]. Це підтверджено Mira M. et al., котрі вивчали вплив каптоприлу на елімінацію гідроксильних радикалів (.OH) у порівнянні з еналаприлатом і лізиноприлом, що містять карбоксильні групи, та виявили таку здатність в усіх трьох препаратів [275]. Натомість Mehta J. et al.

стверджують, що утворення супероксидних радикалів не здатна зменшувати жодна з таких сполук: еналаприлат, каптоприл, SQ 26703 (ІАПФ із SH-групою) та SQ 14,534, що містить SH-групу, але не пригнічує АПФ [134].

Крім того, навіть у межах однієї хімічної групи препарати різняться за біологічною доступністю, здатністю зв'язуватися з білками, ступенем розчинності у жирах, спорідненістю до активних сайтів АПФ, ефективністю, тривалостями дії та періоду напіввиведення [219]. Лише чотири ІАПФ – каптоприл, лібензаприл, лізиноприл і церонаприл – є біологічно активними. Інші представники цього класу є неактивними сполуками або *проліками*. Після всмоктування у шлунково-кишковому тракті, вони гідролізуються та перетворюються на активні діацидні метаболіти (*прилати*). Наприклад, еналаприл перетворюється в еналаприлат, периндоприл – у периндоприлат, фозиноприл – у фозиноприлат тощо.

Ґрунтуючись на фізико-хімічних властивостях і фармакокінетичних особливостях ІАПФ, Л. Опі (1994) запропонував розділити усі відомі на той час препарати на три класи (табл. 3.2.1).

**Таблиця 3.2.1. Фармакокінетична класифікація ІАПФ за L. Opie (1994)**

Клас I	Ліпофільні ліки		Алацеприл, альтіоприл, каптоприл
Клас II	Ліпофільні проліки		
	Підклас А	Препарати, що переважно (>60 %) елімінуються нирками	Беназеприл, еналаприл, квінаприл, Периндоприл, цилазаприл
	Підклас В	Препарати з двома шляхами елімінації	Моексіприл, раміприл, фозиноприл
	Підклас С	Препарати, що переважно (>60 %) елімінуються печінкою	Спіраприл, трандолаприл
Клас III	Гідрофільні препарати		Лібензаприл, лізиноприл, церонаприл

До I класу віднесено ліпофільні ІАПФ, які первинно є неактивними, але активуються у печінці. Метаболіти, утворені внаслідок їх біотрансформації, виводяться нирками. Другий клас включає проліки, які активуються лише після гідролізу в печінці та інших органах і тканинах. Препарати цього класу розділено на три підкласи (А, В, С) за переважанням шляху елімінації активних метаболітів. До III класу належать гідрофільні препарати, що не метаболізуються в організмі, не зв'язуються з білками плазми крові та елімінуються нирками у незміненому вигляді.



### 3.3. Фармакокінетика та фармакодинаміка ІАПФ

**Фармакокінетика.** Фармакокінетика активних ІАПФ визначається їх властивостями розчинятись у жирах. Для прикладу, ліпофільний каптоприл частково метаболізується у печінці, тоді як гідрофільні препарати (лізіноприл, лібензаприл, церонаприл) взагалі не метаболізуються і виводяться нирками у незміненому вигляді. Каптоприл, лізіноприл і церонаприл добре всмоктуються після орального вживання, на що, очевидно, впливає носій-опосередкований транспорт [159]. Що стосується проліків, то їх всмоктування у шлунково-кишковому тракті значною мірою залежить від ліпофільності, а системна біодоступність визначається насамперед швидкістю і ступенем деестерифікації підчас гідролізу. Біотрансформація неактивних ІАПФ в активні діацидні метаболіти відбувається у печінці. Певну роль у метаболічній трансформації відіграють гідролази слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, крові та позасудинних тканин. Для прикладу, фозиноприл швидко і практично повністю перетворюється у фозиноприлат, причому це відбувається не лише у печінці, а й у крові та слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту.

Основним шляхом екскреції усіх активних ІАПФ та більшості прилатів є нирковий. Це має практичне значення, оскільки пацієнтам з НН слід призначати нижчі дози ІАПФ, ніж пацієнтам зі збереженою функцією нирок. Є декілька препаратів, активні метаболіти яких виводяться не тільки нирками, але й печінкою (через жовч і кал), зокрема моексиприл, трандолаприл, спіраприл, фозиноприл, раміприл, зофеноприл. Тому при тривалому застосуванні та порушеннях функції видільних органів, вони є більш безпечними, ніж ІАПФ з єдиним шляхом виведення.

Ліпофільні препарати переважно краще зв'язуються з білками плазми крові, а їх проникнення через судинні бар'єри (гематоенцефалічний, плацентарний) визначаються як ліпофільністю, так і носій-опосередкованим транспортом [159].

Гідрофільні препарати краще використовувати у комбінації з серцевими глікозидами, антикоагулянтами, антиаримічними засобами, бо вони незначно зв'язуються з білками плазми, суттєво не впливають на фармакокінетику інших препаратів та мало проникають через гематоенцефалічний і плацентарний бар'єри.

Раніше вважалося, що високоліпофільні препарати мають більшу спорідненість до тканинного АПФ, а відтак і переваги у запобіганні органних пошкоджень [200]. Однак, при порівнянні здатності блокувати утворення Анг II у серці ліпофільних ІАПФ (периндоприлу і квінаприлу) з гідрофільним лізіноприлом у хворих на хронічну СН встановлено, що усі три препарати зменшують концентрацію Анг II у циркулюючій крові, коронарному синусі та аорті [463]. Імовірно, відсутність чіткої кореляції між ліпофільністю та пригнічувальною активністю *in vivo* зумовлена тим, що взаємодія з ферментом має іонний характер [159]. Натомість тісне зв'язування з тканинним АПФ пролонгує елімінацію препаратів з організму, тому ІАПФ, що мають таку здатність, демонструють дво- чи трифазний період напіввиведення (табл. 3.3.1).

**Таблиця 3.3.1. Основні фармакокінетичні характеристики найбільш вживаних інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту**

Назва препарату	Трансформація	Біодоступність*	Ліпофільність**	Зв'язування з		Метаболізм	Стах, год	T1/2, год	Екскреція
				білками плазми	тканинним АПФ				
<b>Препарати, що містять сульфгідрильну групу</b>									
Каптоприл	ні	60-75%	1	25-30%	низьке	П	1-1,5	2-3	Н
Зофеноприл	так	78%	3	88%	значне	П	1,5	5,5	Н>П
<b>Препарати, що містять карбоксиалкільну групу</b>									
Беназеприл	так	28-37%	1-2	95%	значне	П	1	3-6/22 <sup>■</sup>	Н>П
Еналаприл	так	40-60%	1-2	50-60%	низьке	П	3-4	11	Н
Квінаприл	так	38%	2	97 %	значне	П	1/2	3/25 <sup>■</sup>	Н>П
Лізіноприл	ні	25-50%	0	6-10%	низьке	-	6-7	12-13	Н
Моексиприл	так	13%	2	50%	значне	П	1,5/3-4	2-9/29-30 <sup>■</sup>	П>Н
Периндоприл	так	65-70%	1-2	20%	значне	П	1/4	1/25 <sup>■</sup>	Н
Раміприл	так	15-28% / 45-60%	1-2	73% / 56%	значне	П	2-3	0,5-4 / 9-18 / 50 <sup>■■</sup>	Н>П
Спіраприл	так	50%/70%	1-2	90%	значне	П	1 / 2-3	0,5/2/40 <sup>■■</sup>	П=Н
Трандолаприл	так	10-13% / 40-70%	2	80% / 65-94%	значне	П	1/4-10	2-4,5/ 15-24/96 <sup>■■</sup>	П>Н
Цилазаприл	так	45-75 % / 8-40%	2	90-99%	значне	П	1,5-2	8-9/45 <sup>■</sup>	Н
<b>Препарати, що містять фосфонільну групу</b>									
Фозиноприл	так	30-35%	3	/ 87-99%	значне	П,К	3-3,5	11-12	П=Н

Примітки: Стах – максимальна концентрація в крові, T1/2 – період напіввиведення, П – печінка, Н – нирки, К – кишечник; \* – після / вказана біодоступність прилату; \*\*ступені ліпофільності: 1 – низька, 2 – середня, 3 – значна; <sup>■</sup> – двофазний період напіввиведення, вказано два піки; <sup>■■</sup> – трифазний період напіввиведення, вказано три піки.

**Фармакодинаміка.** Фармакологічні ефекти ІАПФ зумовлені пригніченням активності дипептидилової карбокси-peптидази, яка каталізує відщеплення двох амінокислотних залишків від С-кінця ефeкторних пептидів. У РААС цей фермент каталізує перетворення Анг I у біологічно активний Анг II, тому його називають ангіотензинперетворювальним ферментом. У калікреїн-кініновій системі дипептидилова карбокси-peптидаза забезпечує розщеплення брадикініну та інших кінінів до неактивних пептидів. Звідси інша назва ферменту – кініназа II (кіназа II). Отже, АПФ і кініназа II – це різні назви одного ензиму. Ефекти цього ферменту дуже різноманітні та залежать від того, перетворення якого субстрату він каталізує. Внаслідок блокади активності пептидаз ІАПФ зменшують утворення Анг II, але збільшують утворення кінінів, N-ацетил-серил-аспартам-лізил-проліну, Анг<sup>1-7</sup> та інших пептидів (рис. 3.3.1) [18].

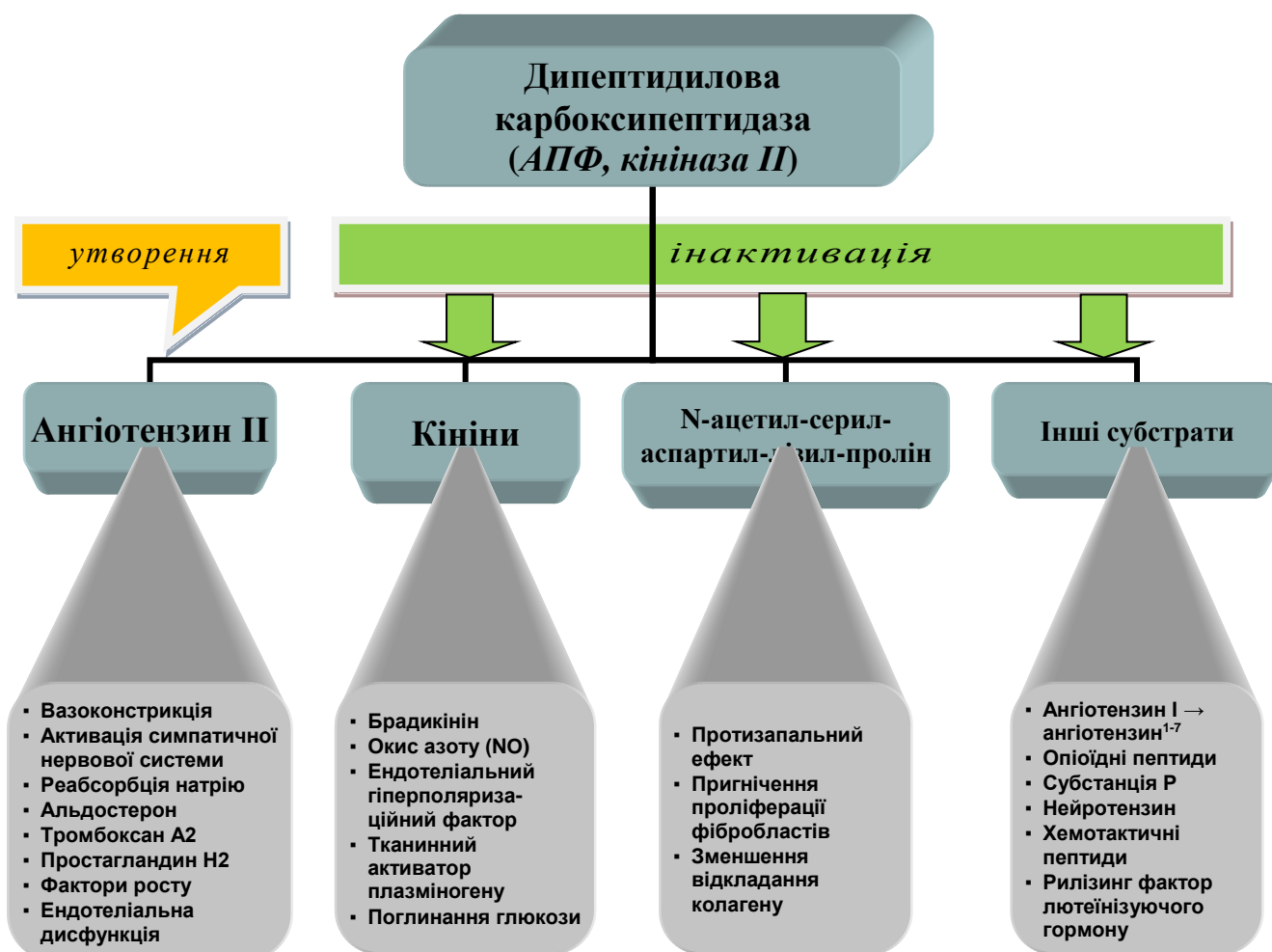


Рисунок 3.3.1. Можливі ефекти дипептидилової карбокси-peптидази залежно від субстрату

Іноді при застосуванні ІАПФ спостерігають подальше зниження АТ, незважаючи на повернення Анг II до початкового рівня. Це свідчить про наявність інших механізмів антигіпертензивної дії, не пов'язаних із пригніченням Анг II. Одним з них є зменшення розпаду брадикініну. Його вазодилатуючий ефект зумовлений вивільненням простагліну, окису азоту (NO) і специфічного ендотеліального чинника. Під дією ІАПФ концентрація брадикініну в плазмі крові зростає незначно, натомість спостерігається локальне підвищення продукції кінінів у судинній стінці. Крім вазодилатації, брадикінін стимулює захоплення глюкози периферійними тканинами, змінює стан гематоенцефалічного бар'єру, модулює поширення нервових імпульсів у центральній нервовій системі. Відомий також його вплив на медіатори запалення – вивільнення гістаміну з лейкоцитів, стимуляція синтезу та вивільнення простагландинів і чинника некрозу пухлин  $\alpha$  [29, 161, 233, 668]. З останнім ефектом брадикініну пов'язані несприятливі побічні ефекти ІАПФ, такі як кашель та ангіоневротичний набряк [103]. Більшість синтезованих на сьогодні ІАПФ не є домен-специфічними. Вони зв'язуються з АПФ завдяки сильній взаємодії хелатної групи з атомами цинку в активних сайтах ферменту. Оскільки домени АПФ каталізують розщеплення різних речовин (рис. 1.2.5), пригнічення N-домени значно збільшує рівень брадикініну. Тому, селективні інгібітори C-домени АПФ мали б антигіпертензивний ефект з кращим профілем безпеки у порівнянні із сучасними ІАПФ, що застосовуються у клінічній практиці.

Ще одним механізмом антигіпертензивного впливу ІАПФ є зменшення секреції альдостерону внаслідок блокади утворення Анг II. Синтезований альдостерон переходить у дистальні звивисті каналці нирок, де збільшує реабсорбцію натрію ( $\text{Na}^+$ ) і води за рахунок іонів  $\text{K}^+$ , що збільшує об'єм циркулюючої плазми крові та АТ. Дія альдостерону реалізується за рахунок посилення експресії генів та збільшення доступності декількох ферментів. Перший фермент –  $\text{Na}^+$ -іонна пермеаза сприяє переходу іонів натрію з просвіту каналців усередину клітин. Наступним ферментом є  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФаза, яка діє на перитубулярному боці клітин ниркових каналців та переносить цитозольні іони  $\text{Na}^+$  у перитубулярну рідину, що знижує електронегативність всередині клітин. Крім того, посилюється активність цитрат-синтази у мітохондріях, що збільшує кількість аденозинтрифосфату, необхідного для

підвищення активності  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФази [82, 714]. Таким чином, пригнічуючи синтез альдостерону, ІАПФ посилюють натрійурез і діурез, зменшують об'єм циркулюючої плазми, але викликають затримку калію в організмі [154].

Якщо підсумувати впливи ІАПФ на РААС, то вони підвищують активність та концентрацію реніну в плазмі крові; підвищують активність ангіотензину I, ангіотензину<sup>1-7</sup> та брадикініну; зменшують активність ангіотензину II; не впливають на рецептори ангіотензину 1 та 2 типів, але стимулюють рецептори (про)реніну та імовірно не впливають на передачу внутрішньоклітинних сигналів РААС [125].

Гемодинамічними проявами дії ІАПФ є зниження загального периферійного судинного опору, зменшення систолічного та діастолічного АТ без суттєвого впливу на частоту серцевих скорочень. Ці ефекти зумовлені не лише блокадою РААС, а й впливом на чутливість барорецепторів, стимуляцією парасимпатичної нервової системи та пригніченням СНС. Відомо, що активація СНС викликає АГ, впливаючи на ЧСС, серцевий викид, периферійний судинний опір, нирковий обмін натрію та жорсткість судинної стінки. Гіперкатехоламіємія має прямий токсичний вплив на міокард, а надлишкова концентрація норадреналіну сприяє виникненню його гіпертрофії. Симпатикотонія посилює запалення і протромботичний стан, підвищує ризик атеротромбозу. Наслідками активації СНС є також збільшення маси тіла, стимуляція ліполізу жирової тканини, що підвищує концентрацію вільних жирних кислот, які порушують дію інсуліну в серці, м'язах та печінці [32, 85, 189, 711, 809].

При зниженні АТ важливе значення має збереження адекватної церебральної перфузії, особливо у хворих похилого віку. ІАПФ не впливають на мозкову гемодинаміку. Важливо також, що при раптовому припиненні прийому ІАПФ не спостерігається синдрому відміни.

При застосуванні ІАПФ зниження судинного тону не супроводжується зміною серцевого викиду. Зменшення перед- та післянавантаження, зумовлене зниженням АТ і венодилатаційними властивостями ІАПФ, сприяє зниженню тиску наповнення лівого шлуночка, зменшення тиску в легеневій артерії та правому передсерді. Це покращує скоротливість міокарда. ІАПФ відіграють важливу роль у поліпшенні коронарного резерву, зменшуючи вазоконстрикцію та ендотеліальну дисфункцію, зумовлену симпатичними впливами.

Вазопротективний вплив ІАПФ зумовлений їх здатністю підвищувати біодоступність NO та зменшувати окисний стрес; пригнічувати ріст і міграцію гладком'язових клітин; зменшувати агрегацію тромбоцитів та експресію адгезивних молекул для моноцитів і нейтрофілів; знижувати рівень інгібітора-1 активатора плазміногену [783].

Ангіотензин II викликає протеїнурію та пошкодження нирок. Насамперед підвищується внутрішньоклубочковий тиск, знижується ниркова перфузія та виникає інтерстиційна гіпоксія. Це призводить до втрати перитубулярних капілярів і рубцювання, що ще більше погіршує гіпоксію і формує згубне коло прогресуючого ураження нирок. Ендотеліальна дисфункція, профібротичні і прозапальні впливи, викликані підвищеною активністю дипептидилових карбоксипептидаз, посилюють пошкодження нирок. Внаслідок переважної дилатації еферентних (постгломерулярних) артеріол ІАПФ поліпшують ниркову гемодинаміку. Цей клас має доведену ренопротективну дію, більш істотно сповільнює прогресування ХХН та покращує виживання, ніж діуретики, БКК і  $\beta$ -АБ. Здатність зменшувати ступінь протеїнурії/мікроальбумінурії, знижувати проникність базальної мембрани клубочків, покращувати функцію ендотелію, блокувати фактори росту і запалення аргументують їх користь при діабетичній та недіабетичній нефропатіях [174, 210, 783].

### 3.4. Механізми дії, показання та протипоказання до застосування ІАПФ

Ґрунтуючись на описаних вище фармакодинамічних ефектах ІАПФ, можна виділити основні механізми впливу, підсумовані у табл. 3.4.1.

**Таблиця 3.4.1. Механізми дії інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту**

<b>Нейрогуморальні</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ зниження активності РААС: зменшення утворення ангіотензину II та альдостерону</li> <li>▪ посилення діурезу і натрійурезу, зменшення об'єму циркулюючої крові, підвищення калію крові</li> <li>▪ зниження активності симпатико-адреналової системи: зменшення рівнів катехоламінів і вазопресину</li> <li>▪ посилення активності калікреїн-кінінової системи: підвищення вмісту брадикініну в тканинах, підвищення рівня інших кінінів і простагландинів I<sub>2</sub> та E<sub>2</sub></li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ підвищення вивільнення окису азоту та зменшення секреції ендотеліну-1</li> <li>▪ збільшення рівнів натрійуретичних пептидів, насамперед передсердного</li> <li>▪ підвищення фібринолітичної активності через посилення вивільнення тканинного активатора плазміногену і зменшення синтезу інгібітора-1 тканинного активатора плазміногену</li> </ul>
<b>Гемодинамічні</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ артеріальна і венозна вазодилатація: зменшення перед- і післянавантаження на серце</li> <li>▪ зменшення тиску наповнення лівого шлуночка</li> <li>▪ зниження загального периферійного судинного опору</li> <li>▪ зниження артеріального тиску без компенсаторної тахікардії</li> <li>▪ поліпшення регіонарного кровообігу: церебрального, коронарного, ниркового, м'язового</li> </ul>
<b>Кардіопротективні</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ зниження переднавантаження внаслідок збільшення ємності венозної системи без розвитку рефлекторної тахікардії</li> <li>▪ зменшення післянавантаження завдяки артеріальній вазодилатації</li> <li>▪ зменшення потреби міокарда в кисні внаслідок перших двох ефектів</li> <li>▪ збільшення відношення величини коронарного кровотоку до постачання міокарда киснем унаслідок потенціювання релаксації судин, викликані брадиканіном, підвищенням синтезу простагландинів, індукцією утворення окису азоту в ендотелії, зниженням симпатикотонії та секреції ендотеліну-1</li> <li>▪ зменшення кардіотоксичних впливів через зниження симпатичного тону</li> <li>▪ сповільнення процесів ремоделювання лівого шлуночка, запобігання та регресія гіпертрофії / дилатації лівого шлуночка</li> <li>▪ антиаритмічний ефект</li> </ul>
<b>Вазопротективні</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ вазодилатація</li> <li>▪ зменшення ендотеліальної дисфункції</li> <li>▪ запобігання гіперплазії і проліферації гладком'язових клітин і регрес гіпертрофії / ремоделювання гладких м'язів судинної стінки</li> <li>▪ антиатерогенна дія</li> <li>▪ антитромбоцитарний ефект, посилення ендogenous фібринолізу</li> </ul>
<b>Нефропротективні</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ зниження внутрішньоклубочкової гіпертензії (переважна дилатація еферентних артеріол)</li> <li>▪ посилення кровотоку у мозковому шарі нирок</li> <li>▪ гальмування проліферації і гіпертрофії мезангіальних клітин, епітеліальних клітин ниркових канальців і фібробластів; зменшення синтезу компонентів мезангіального матриксу</li> <li>▪ зменшення активності прозапальних цитокінів у нирках; гальмування міграції макрофагів</li> <li>▪ зменшення проникності клубочкового фільтру за рахунок скорочення мезангіальних клітин</li> <li>▪ посилення натрійурезу та зменшення калійурезу</li> <li>▪ збільшення швидкості клубочкової фільтрації</li> <li>▪ зменшення мікроальбумінурії та протеїнурії</li> <li>▪ зниження креатиніну та сечовини в крові</li> <li>▪ продовження додіалізного періоду, сповільнення виникнення хронічної ниркової недостатності</li> </ul>
<b>Метаболічні</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ антиатерогенна дія: посилення розпаду ліпопротеїнів дуже низької густини, зниження синтезу тригліцеридів</li> <li>▪ підвищення проникності клітинних мембран для глюкози та посилення використання глюкози</li> <li>▪ підвищення чутливості клітинних рецепторів до інсуліну та підвищення чутливості периферійних тканин до дії інсуліну</li> <li>▪ антиоксидантний вплив, протизапальна дія</li> </ul>

## Показання до застосування ІАПФ

У зв'язку із пригніченням РААС та антигіпертензивною дією призначення ІАПФ показане хворим на АГ з високою і нормальною активністю реніну, а також при прийомі діуретиків, які підвищують активність реніну та інших компонентів РААС. Завдяки гемодинамічним і кардіопротективним властивостям, здатності зменшувати вивільнення альдостерону, антидіуретичного гормону та підвищувати утворення передсердного натрійуретичного пептиду, ці препарати показані пацієнтам з клінічними проявами серцевої недостатності, а також з гіпертрофією лівого шлуночка і безсимптомним порушенням його систолічної функції. Вазопротективні, кардіопротективні та метаболічні властивості ІАПФ забезпечують їх ефективність при ІХС, у тому числі при гострому інфаркті міокарда та післяінфарктному кардіосклерозі, при атеросклерозі сонних артерій. Нефропротективні ефекти цієї групи препаратів обумовлюють їх застосування у пацієнтів з мікроальбумінурією, протеїнурією, хронічними хворобами нирок, насамперед при гіпертензивній чи діабетичній нефропатії. Завдяки позитивному впливу на метаболізм глюкози і чутливість тканин до інсуліну, ІАПФ показані при супутньому цукровому діабеті. Показання до призначення окремих представників цього класу препаратів при різних патологічних станах за даними доказової медицини підсумовано у табл. 3.4.2.

**Таблиця 3.4.2 Доказові дані щодо ефективності ІАПФ при різних станах**

Назва препарату	Серцева недостатність		Перенесений ІМ ↓ смертності	Цукровий діабет, інші фактори ризику		Хронічна хвороба нирок	
	↓ смертності	↑ якості життя		↓ ІМ, інсульту	↓ смертності	↓ ІМ, інсульту	↓ НН, смертності
Беназеприл	+						++
Еналаприл	++	++		+		++	
Каптоприл	++	++	++	++			++
Квінаприл					0		++
Лізіноприл	+	++	++	++			
Моєксиприл							
Периндорил			0	++	0		
Раміприл	++	++	++	++	++	++	++
Трандолаприл	++	++	++	++			
Фозіноприл		++					

Умовні позначення: ІМ – інфаркт міокарда, НН – ниркова недостатність, ↓ – зниження ризику, ↑ – покращення, ++ – добре доведена ефективність, + – імовірно ефективний, 0 – неефективний.



## Протипоказання до застосування ІАПФ.

### *Абсолютні:*

- підвищена чутливість до ІАПФ
- ангіоневротичний набряк, пов'язаний з попереднім лікуванням будь-яким ІАПФ, спадковий чи ідіопатичний ангіоневротичний набряк
- стеноз ниркової артерії (двобічний або єдиної нирки)
- кардіогенний шок або виражена гіпотензія (САТ  $\leq$  90 мм рт.ст.)
- гіперкаліємія  $\geq$  5,5 ммоль/л
- порфірія
- лейкопенія (кількість нейтрофільних лейкоцитів  $<$  1000/мм<sup>3</sup>)
- вагітність, період лактації, фертильний вік за відсутності надійної контрацепції

### *Відносні* (призначати обережно під суворим медичним наглядом):

- помірна артеріальна гіпотензія (САТ у межах 90-105 мм рт.ст.)
- гіповолемія, дегідратація, зниження осмолярності плазми крові будь-якої етіології
- реноваскулярна гіпертензія з одnobічним стенозом ниркової артерії
- первинний гіперальдостеронізм
- тяжка обструкція вихідного тракту лівого шлуночка: гіпертрофічна кардіоміопатія, коарктація чи стеноз гирла аорти, мітральний стеноз
- тяжка застійна серцева недостатність або хронічне легеневе серце у стадії декомпенсації (наявність асциту та периферійних набряків)
- облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок
- хронічна ниркова недостатність (концентрація креатиніну в сироватці крові  $\geq$  177 мкмоль/л чи ШКФ  $<$  30 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup>)
- гемодіаліз із застосуванням високопроникних поліакрилонітрилових мембран
- стан після трансплантації нирки
- подагричний нирка
- печінкова недостатність для препаратів з печінковим шляхом виведення
- значна анемія (вміст гемоглобіну  $<$  70 г/л)
- дитячий вік

Частота виникнення ангіоневротичного набряку при лікуванні ІАПФ становить менше 1%. Проте, оскільки це ускладнення є небезпечним для життя, його виникнення вимагає повної відмови від застосування у майбутньому будь-якого іншого препарату цього класу.

Необхідно уникати одночасного застосування ІАПФ з екстракорпоральними методами лікування, при яких кров контактує з негативно зарядженими поверхнями, оскільки це підвищує ризик анафілактоїдних реакцій тяжкого ступеня. До таких методів відносять діаліз або гемофільтрацію з використанням мембран з високою гідравлічною проникністю (наприклад поліакрилонітрилових) та аферез ліпопротеїнів низької густини із застосуванням декстрану сульфату.

При двобічному стенозі ниркових артерій, стенозі артерії єдиної нирки, вираженій дегідратації, тяжкій застійній СН застосування ІАПФ може спровокувати артеріальну гіпотензію та неконтрольоване зниження сумарної клубочкової фільтрації з розвитком азотемії аж до гострої НН, існує також ризик гіперкаліємії.

У пацієнтів зі значною обструкцією вихідного тракту лівого шлуночка після вживання ІАПФ може виникнути тяжка неконтрольована гіпотензія, оскільки зниження периферійного судинного опору під дією препарату неможливо компенсувати через фіксований серцевий викид.

При гострому ІМ застосування ІАПФ є небажаним, якщо існує ризик подальшого погіршення гемодинаміки після застосування вазодилататорів (САТ  $\leq$  100 мм рт.ст.). Якщо протягом перших 3 діб після ІМ САТ  $\leq$  120 мм рт.ст., слід застосовувати мінімальні дози; якщо САТ  $\leq$  90 мм рт.ст. – ІАПФ слід відмінити.

При хворобах печінки (цироз, гепатит із печінковою недостатністю) показані ІАПФ з нирковою (еналаприл, каптоприл, лізіноприл, периндоприл) або подвійною (беназеприл, зофеноприл, квінаприл, раміприл, спіраприл, фозиноприл) елімінацією. І навпаки, при НН (ШКФ  $<$  30 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup>) краще призначати ІАПФ з переважно печінковим (моексиприл, трандолаприл) або подвійним шляхом виведення.

Застосування ІАПФ підчас вагітності відносять до категорії D: препарати, що спричиняли, є або можуть бути причиною збільшення випадків вад розвитку плоду людини чи незворотного пошкодження (див. розділ 3.8). Ефективність і безпека

застосування ІАПФ у дітей та підлітків не встановлені, тому представникам цих вікових груп не рекомендується їх призначати.

Водії транспортних засобів повинні бути попереджені про можливість запаморочення чи швидкої втомлюваності, особливо на початку терапії.

**Правила застосування ІАПФ.** Основним правилом застосування ІАПФ є призначення мінімальних доз на початку лікування з подальшим поступовим (впродовж кількох тижнів) збільшенням – титруванням дози до досягнення бажаного ефекту під клініко-лабораторним контролем. В ідеалі підчас титрування слід досягнути ефективних цільових доз, які за результатами рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) покращують прогноз.

Перед призначенням ІАПФ у кожного пацієнта необхідно детально зібрати анамнез для виключення можливих протипоказань та оцінити ступінь ризику виникнення проявів побічної дії, насамперед гіпотензії, азотемії та гіперкаліємії. Треба переглянути усі препарати, які приймає пацієнт, для виключення небажаних ефектів їх взаємодії з ІАПФ. Зокрема, відмінити чи зменшити дозу діуретиків та вазодилататорів хоча б за 24 години (ідеально за 2-3 дні) до першого прийому ІАПФ. За необхідності, поновлення терапії чи повернення до початкових доз проводять пізніше, коли пацієнт адаптується до ІАПФ.

Після прийому першої дози ІАПФ пацієнт повинен дотримуватися ліжкового режиму 2-3 години. У цей час треба контролювати стан хворого та щогодини вимірювати АТ. Подальший контроль АТ, а також визначення рівнів калію та креатиніну у сироватці крові проводиться після кожного збільшення дози ІАПФ. Підчас підтримуючої терапії стабільною дозою ІАПФ, досягнутою шляхом титрування, вказані лабораторні тести спочатку проводяться не рідше, ніж раз на 3 місяці. Якщо стан пацієнта задовільний, а лабораторні тести у межах норми, подальший контроль проводиться не рідше, ніж двічі на рік. При дотриманні цих правил 90% пацієнтів добре переносять ІАПФ.

### 3.5. Побічні ефекти ІАПФ та можливості їх подолання

Хворі на АГ краще переносять ІАПФ, ніж тiazидні діуретики, неселективні  $\beta$ -АБ та агоністи центральних  $\alpha_2$ -адренорецепторів. Частота побічних ефектів при лікуванні ІАПФ приблизно така сама, як при застосуванні  $\beta_1$ -блокаторів, БКК, агоністів  $I_1$ -імідазолінових рецепторів, але трохи вища, ніж при лікуванні БРА. Расові особливості: найкраще тривалу терапію ІАПФ переносять чоловіки білої раси, порівняно з жінками білої раси та пацієнтами чорної і жовтої рас. Це може бути обумовлено низькою активністю реніну у хворих на АГ негроїдної раси. Усі можливі прояви побічної дії ІАПФ підсумовано у табл. 3.5.1.

**Таблиця 3.5.1. Можливі прояви побічної дії ІАПФ**

Прояви	Часті ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Нечасті ( $> 1/1000$ , $< 1/100$ )	Поодинокі ( $> 1/10000$ , $< 1/1000$ )	Рідкісні ( $< 1/10000$ )
Загальні реакції	некардіальний біль у грудях, підвищена втомлюваність, астенія, набряки	гарячка, периферійні набряки	слабкість в одній кінцівці	
Шлунково-кишкові, гепато-біліарні, харчові та метаболічні	нудота, блювання, діарея, біль у животі, диспепсія	↓ апетиту, метеоризм, запор, сухість у роті, подагра, збільшення ваги	ураження ротової порожнини, гепатит, набряк язика, здуття живота, дисфагія	ангіоневротичний набряк кишечника, панкреатит, кишкова непрохідність, печінкова недостатність
Нервово-психічні та сенсорні	запаморочення, біль голови, парестезії, зміни настрою, порушення сну / смаку / зору, захворювання очей	депресія, тремор, вертиго, непритомність, сонливість, біль / шум у вухах, ішемічний інсульт	дисфазія, порушення пам'яті, дезорієнтація, порушення рівноваги	
Серцево-судинні	тахікардія, аритмія, відчуття серцебиття, ортостатична гіпотензія, стенокардія	АГ, ІМ, шок, зупинка серця, порушення провідності	кровоточивість, хвороби периферійних судин, припливи	посилення вазоспазму при хворобі Рейно
Дихальні	кашель	задишка	бронхоспазм, носові кровотечі, набряк легень	еозинофільний пневмоніт
Шкірні та кістково-м'язові	висип, дерматит, ангіоневротичний набряк, міалгія, оссалгія	гіпергідроз, свербіж, кропив'янка	екхімози, артрит	псоріазоподібні ураження шкіри, фотосенсибілізація, алопеція, оніхолізіс
Сечо-статеві	розлади сечовипускання, сексуальна дисфункція	НН, протеїнурія	дисфункція простати, гостра НН	
Інфекції	фарингіт, риніт, вірусна інфекція	синусити, трахеобронхіти	ларингіт, пневмонія	
Гематологічні та лабораторні	↑ білірубіну, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази, трансаміназ	↓ гемоглобіну / гематокриту, ↑ сечовини / креатиніну, гіперкаліємія	Анемія / ↑ гемоглобіну, еозинофілія, лейко- / нейтропенія, тромбоцитопенія, лімфаденопатія, гіпонатріємія	агранулоцитоз; гемолітична анемія (при дефіциті глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази)

Специфічними та найбільш частими побічними ефектами ІАПФ є: сухий кашель, артеріальна гіпотензія, порушення функції нирок, гіперкаліємія та ангіоневротичний набряк.

**Сухий кашель** зазвичай виникає впродовж першого місяця після початку терапії ІАПФ та переважно не залежить від дози препарату. Супутні бронхообструктивні хвороби не посилюють ризик цього прояву побічної дії. Кашель непродуктивний, часто супроводжується відчуттям першіння у горлі [57]. За даними ЄКТ кашель трапляється у 5-10% хворих [539]. Проте, в літературі є вказівки на значно вищу частоту – 48% [6, 22].

Виникнення цього побічного ефекту пов'язують з такими механізмами. Нервові вагусні волокна, розміщені під респіраторним епітелієм трахеї і основних бронхів, містять тахікініни, зокрема субстанцію Р та нейрокінін А [131]. Як вказувалося вище, АПФ ідентичний кініназі II, яка бере участь у деградації кінінів. Тому блокада АПФ під впливом ІАПФ зменшує розпад брадикініну та інших прозапальних пептидів (субстанції Р, нейрокініну А, нейропептиду Y), що сприяє їх накопиченню у легеневій тканині. Подразнюючи рецептори, ці речовини стимулюють немієлінізовані аферентні чутливі С-волокна, які беруть участь у реалізації кашльового рефлексу [106, 180, 340, 745]. Крім того, брадикінін та субстанція Р стимулюють фосфоліпазу А<sub>2</sub>, яка метаболізує арахідонову кислоту. Це посилює синтез простагландинів, насамперед Е<sub>2</sub>, який подразнює сенсорні С-волокна та викликає звуження бронхів [103]. Є дані про можливість впливу ІАПФ на рецептори брадикініну, що, імовірно, має генетичне підґрунтя, зумовлене поліморфізмом гена брадикінінових рецепторів [332, 650]. Ще одним з можливих механізмів сухого кашлю є інсерційно-делеційний (I/D) поліморфізм гена АПФ, що визначає тканинний рівень брадикініну [800]. В українській популяції найбільш вразливими є носії генотипу I/I – при застосуванні ІАПФ у кожного другого виникав кашель [7]. За даними мета-аналізу, проведеного у Китаї, найбільший ризик кашлю виявлено у носіїв генотипу I/D, але тільки в осіб віком понад 60 років [293].

Кашель частіше спостерігається у жінок (гендерне відношення 7:3) та у представників чорної і жовтої рас, порівняно з білими. Особи, що не курять приблизно

удвічі частіше потерпають від сухого кашлю, аніж курці [388]. Цей прояв побічної дії частіше виникає у хворих на хронічну СН, порівняно з хворими на АГ [300].

Єдиним ефективним методом боротьби з кашлем є відміна ІАПФ (клас доказів I, рівень B). Усі прояви зникають у термін від 4 днів до 4 тижнів після припинення вживання препарату, але при повторному призначенні того самого чи іншого ІАПФ майже завжди рецидивують. Тому, якщо пацієнту показана блокада РААС, а дискомфорт внаслідок кашлю є значним, треба призначити БРА (I A). При неможливості відміни ІАПФ для усунення чи зменшення кашлю можна використовувати препарати, перелічені у табл. 3.5.2. (I B) [57].

**Таблиця 3.5.2. Препарати для зменшення кашлю, викликаного ІАПФ**

Препарат	Доза і спосіб застосування	Ефективність	Джерело
Амлодипін	5 мг 1 р/д 14 днів per os	Зник у 6%, зменшився у 61% хворих (p<0,05)	[469]
Аспірин	500 мг 1 р/д 7 днів per os	Зник / зменшився у 89% хворих (p<0,002)	[592]
Баклофен	5-10 мг 3 р/д 28 днів per os	Зменшення в середньому на 64%	[58]
Індометацин	50 мг 2 р/д 14 днів per os	Зник у 27%, зменшився у 69% осіб (p<0,01)	[469]
Кромоглікат натрію	10 мг 4 р/д 14 днів інгаляційно	Зменшення у 90% пацієнтів (p<0,01)	[92]
Ніфедипін	30 мг 1 р/д 14 днів per os	Зник у 3%, зменшився у 51% (p<0,05)	[469]
Пікотамід	600 мг 2 р/д 14 днів per os	Зник / зменшився у 89% пацієнтів (p<0,001)	[802]
Суліндак	200 мг 1 р/д 7 днів per os	Зменшення в середньому на 37%	[132]
Сульфат заліза	256 мг 1 р/д 28 днів per os	Зменшення в середньому на 45% (p<0,01)	[596]
Теофілін	8,5 мг/кг 1 р/д 14 днів per os	Ремісія у 80% пацієнтів	[796]

Протикашльова дія БКК (амлодипін, ніфедипін) реалізується через вплив на центральну передачу кашльового рефлексу. Вони пригнічують Ca<sup>2+</sup>-залежне вивільнення глутамату в ядрі солітарного тракту, де розміщений перший центральний синапс аферентних волокон, які починаються від рецепторів дихальних шляхів [107]. Крім того, БКК, як і метилксантини (теофілін), стабілізатори мембран лаброцитів (кромоглікат натрію), НПЗП (аспірин, індометацин, суліндак), інгібітори метаболізму арахідонової кислоти (пікотамід) та агоністи γ-аміномасляної кислоти (баклофен) пригнічують синтез простагландинів і брадикініну [469, 802]. Дія сульфату заліза зумовлена зменшенням синтезу NO за рахунок пригнічення активності ферменту NO-синтази в епітеліальних клітинах бронхів [596].

**Артеріальна гіпотензія** найчастіше виникає після вживання першої дози ІАПФ і може бути наслідком застосування будь-якого представника цього класу. Вважається, що після прийому першої дози квінаприлу, периндоприлу і фозиноприлу гіпотензія виникає рідше, ніж при застосуванні інших ІАПФ [6]. Її механізмом є пригнічення РААС. Переважно гіпотензія безсимптомна, при САТ  $\leq 85$  мм рт.ст. можливі слабкість, запаморочення, непритомність.

За даними літератури частота цього прояву побічної дії залежить від основного захворювання: при гострому ІМ – 17 %, при СН – 14 %, у хворих на АГ з високим ризиком, що брали участь у дослідженні HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation study*) – 1,9 %, в учасників дослідження EUROPA (*EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease*) із стабільними формами ІХС – 1 %, у пацієнтів з неускладненою АГ – менше 1% [77, 470, 582, 609].

Найвищий ризик гіпотензії у пацієнтів з надмірною активністю РААС, що спостерігається у наступних клінічних ситуаціях: систолічна дисфункція лівого шлуночка та декомпенсована застійна СН; тяжка, злоякісна або ускладнена АГ; реноваскулярна гіпертензія з однобічним стенозом ниркової артерії; гемодинамічно значуща перешкода для притоку або відтоку крові з лівого шлуночка, зокрема при аортальному чи мітральному стенозі; хронічні хвороби нирок; похилий вік, початковий рівень САТ  $< 100$  мм рт.ст.; паралельне вживання інших гіпотензивних засобів (діуретики, нітрати, периферійні вазодилататори, препарати для загальної анестезії); гіповолемія (кровотечі, блювання, діарея, форсований діурез); гіпонатріємія  $< 135$  ммоль/л; цироз печінки і/або асцит.

Для зниження ризику виникнення гіпотензії, за 24-72 години до початку терапії ІАПФ слід відмінити діуретики, провести корекцію дегідратації, гіповолемії або нестачі електролітів. Проводячи такі заходи у хворих на СН, треба ретельно зважити ризик виникнення перевантаження об'ємом. Лікування обов'язково починають з малих доз ІАПФ, особливо у пацієнтів, які належать до груп високого ризику. Після вживання першої дози ІАПФ пацієнт впродовж декількох годин повинен дотримуватися ліжкового режиму. Важливо також контролювати рівень АТ в період максимального антигіпертензивного ефекту ІАПФ ( $T_{\max}$ , табл. 4.1.2).

**Порушення функції нирок (азотемія)** зумовлена зниженням системного АТ у поєднанні з пригніченням АнгІІ-опосередкованої вазоконстрикції еферентних артеріол нирок. Оптимальна ШКФ забезпечується підтримкою нормального рівня внутрішньоклубочкового градієнту тиску. Внаслідок зменшення кровотоку або тиску в аферентній артеріолі через гіпотензію, гіповолемію, зниження серцевого викиду чи обструкцію (стеноз ниркової артерії) внутрішньоклубочковий тиск знижується, що порушує функцію нирок. Для підтримки внутрішньоклубочкового тиску в таких ситуаціях активується РААС. Під дією Анг ІІ виникає еферентна вазоконстрикція та підвищення тиску в еферентній артеріолі. Це запобігає витоку крові з клубочка та підтримує ШКФ на належному рівні. Якщо пацієнт вживає ІАПФ чи БРА цей захисний механізм блокується і функція нирок може швидко погіршитися аж до розвитку гострої ниркової недостатності. Як наслідок зменшується кліренс креатиніну (постренальна азотемія).

Ризик азотемії зростає при паралельному прийомі діуретиків та НПЗП, у пацієнтів хворобами нирок чи ниркових артерій, у тому числі не діагностованими, а також тяжкою застійною СН (частота дисфункції нирок 15-30% у порівнянні з 5-15% в інших пацієнтів). Тому перед призначенням ІАПФ усім пацієнтам слід визначити концентрацію електролітів і креатиніну в сироватці крові та розрахувати ШКФ. Надалі вказані показники контролюють кожні 3-5 днів на початку терапії та кожні 3-6 місяців у подальшому. Пацієнтам з високим ризиком на початку терапії рівень креатиніну рекомендують контролювати щоденно. Якщо після призначення ІАПФ у двох аналізах поспіль концентрація креатиніну зросла більш, ніж на 30 мкмоль/л у порівнянні з початковим рівнем, необхідно відмінити препарат.

Терапію ІАПФ починають з малих доз, особливо обережно у групах високого ризику, а також при гіповолемії та гіпонатріємії (< 130 ммоль/л). У пацієнтів з встановленою НН дозу ІАПФ підбирають індивідуально за показниками ШКФ.

**Гіперкаліємія** – рівень калію у сироватці крові > 5,5 ммоль/л. При застосуванні ІАПФ частота цього ускладнення у пацієнтів з нормальною функцією нирок складає 0-6%, а при дисфункції нирок сягає 50%. Призначення фозиноприлу асоціюється з мінімальним ризиком гіперкаліємії у пацієнтів з порушеннями функції нирок [558].



Ризик гіперкаліємії також підвищений у таких клінічних ситуаціях: 1) вік понад 70 років; 2) інтеркурентні стани (ЦД, дегідратація, гостра декомпенсація СН, метаболічний ацидоз); 3) гіпоренімічний альдостеронізм (може виникати при ЦД та інтерстиційному нефриті); 4) одночасне застосування солей калію, калійзберігаючих діуретиків (амілорид, еплеренон, спіронолактон, тріамтерен), НПЗП або інших препаратів, які підвищують концентрацію калію в сироватці крові (гепарин та низькомолекулярні гепарини). Натомість, комбінація ІАПФ з петлевими і тіазидними діуретиками значно знижує ризик [154].

Часто гіперкаліємія не супроводжується клінічними проявами. Найбільш поширеними скаргами є слабкість і втома. Інші можливі симптоми: парези і паралічі, задишка, серцебиття, біль у грудях, нудота, блювання, парестезії. Найбільшою небезпекою є підвищений ризик життєво небезпечних шлуночкових аритмій. Тому усім пацієнтам слід обов'язково проводити електрокардіографію (табл. 3.5.3). Іноді рівень калію в крові не корелює зі змінами на ЕКГ і зупинка серця може виникнути за відсутності специфічних ЕКГ-ознак гіперкаліємії [119, 519].

**Таблиця 3.5.3. Електрокардіографічні ознаки гіперкаліємії**

Калій крові	Зміни на ЕКГ	Приклади
Більше 5,5 ммоль/л	Порушення процесів реполяризації: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ збільшення амплітуди та загострення зубців Т з вузькою основою у грудних відведеннях (1,3,4)</li> <li>▪ депресія сегменту ST (3,4)</li> <li>▪ можливе вкорочення інтервалу QT</li> </ul>	
Більше 6,5 ммоль/л	Прогресуючий параліч передсердь: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ збільшення тривалості зубців Р (2)</li> <li>▪ подовження сегменту PR (2)</li> <li>▪ зникнення зубців Р (3,4,5,6)</li> </ul>	
Більше 7,0 ммоль/л	Брадикардія та порушення провідності <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ розширений, деформований комплекс QRS (4)</li> <li>▪ АВ блокада високого ступеня, повільний вузловий (5) або вислизаючий шлуночковий ритм</li> <li>▪ блокади ніжок пучка Гіса / фасцикулярні блокади</li> <li>▪ синусова брадикардія</li> <li>▪ брадисистолічна форма фібриляції передсердь (6)</li> <li>▪ претермінальні ритми – синусоїдна хвиля (7)</li> </ul>	
Більше 9,0 ммоль/л	Зупинка серця: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ фібриляція шлуночків (8)</li> <li>▪ асистолія</li> <li>▪ електрична активність без пульсу</li> </ul>	

При виникненні гіперкаліємії потрібно насамперед відмінити препарати, які сприяють її розвитку, або зменшити дозу ІАПФ. При зникненні зубців Р, розширенні та деформації комплексу QRS на ЕКГ показані препарати кальцію: кальцію глюконат 10 % – 10 мл або кальцію хлорид 10 % – 5-10 мл в/в *повільно* з подальшим контролем ЕКГ чи кардіомоніторингом.

**Ангіоневротичний набряк (набряк Квінке)** – специфічний та життєво небезпечний прояв побічної дії ІАПФ, що зустрічається у 0,1-0,5 % випадків [127, 577].

Основним патогенетичним механізмом ангіоневротичного набряку є активація речовин, що здатні викликати швидке розширення судин і набряк – система комплементу, гістамін, простагландини [102]. Цей прояв побічної дії може бути генетично детермінованим – ділянка XPNPEP2, що відповідає за метаболізм брадикініну [659]. *Ризик ангіоневротичного набряку не залежить від хімічної структури, профілю безпеки та дози ІАПФ.* Зазвичай це ускладнення виникає впродовж першого тижня (часто у перші години) після призначення ІАПФ, хоча описані випадки його появи і при тривалому лікуванні [148, 158, 272].

Як і сухий кашель, ангіоневротичний набряк частіше виникає у жінок (гендерне відношення 2:1) та у представників чорної раси. До групи підвищеного ризику відносять також осіб з ідіопатичним ангіоневротичним набряком, полінозами та дефіцитом білка інгібітора С1-естерази [109].

Клінічними проявами є набряк шкіри та підшкірних тканин, що може з'являтися на будь-якій частині тіла. Найчастіша локалізація: обличчя, особливо губи, периоральні та периорбітальні ділянки, язик, слизові оболонки ротової порожнини, носоглотки, гортані. Рідше можливий набряк статевих органів, кінцівок та слизових оболонок шлунково-кишкового тракту, що проявляється болем у животі. Переважно це великі чітко окреслені еритематозні ділянки, що не залишають ямки при натисканні та не супроводжуються свербінням [109, 273, 325]. Життєво небезпечним ускладненням є гостра дихальна недостатність внаслідок набряку гортані, ларингоспазму чи бронхообструкції [218]. Вказані прояви зникають через декілька годин після відміни препарату.

При виникненні ангіоневротичного набряку треба негайно відмінити ІАПФ, забезпечити прохідність верхніх дихальних шляхів і ретельний контроль ЧСС, АТ та

ЕКГ. При вираженій обструкції дихальних шляхів підшкірно вводять 0,1% розчин адреналіну в дозі 0,01 мл/кг маси тіла, за необхідності повторно через 15-20 хвилин. Доцільно призначити антигістамінні препарати (димедрол 50 мг в/в) та антагоністи H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів (фамотидин 20-40 мг в/в); у тяжких випадках – кортикостероїди (метилпреднізолон 125 мг в/в → преднізолон перорально при потребі). Пацієнт потребує госпіталізації і нагляду щонайменше 12-24 годин, може бути виписаним тільки після цілковитого зникнення симптомів.

Пацієнтам, які мають анамнестичні дані про ангіоневротичний набряк внаслідок вживання ІАПФ або епізоди ідіопатичного ангіоневротичного набряку, позитивно не можна призначати будь-яких ІАПФ та з обережністю призначати БРА, оскільки є дані про перехресну реактивність [124].

**Інтестинальна ангіоедема** виникає вкрай рідко, проявляється болем у животі, іноді супроводжується нудотою чи блюванням. Можлива навіть у пацієнтів без анамнестичних даних про ангіоневротичний набряк іншої локалізації та з нормальним рівнем С-1 естерази. У таких випадках діагноз встановлювався після проведення ультрасонографії чи комп'ютерної томографії органів черевної порожнини або під час хірургічного втручання. Після відміни ІАПФ усі прояви зникають. Якщо у пацієнтів, які застосовують ІАПФ, виникає біль у животі – ангіоневротичний набряк кишок повинен бути обов'язково включеним у диференційну діагностику.

#### **Неспецифічні побічні ефекти ІАПФ:**

- Шкірний висип: найчастіше макулопапульозний чи еритематозний, переважно на руках і верхній частині тулуба, може супроводжуватися свербінням; триває від декількох годин до кількох днів; патогенетичний механізм – пригнічення кінінази II, що потенціює активність кінінів у шкірі і викликає гістамінозалежні запальні реакції; частіше після вживання каптоприлу [339].
- Диспепсичні розлади: нудота, біль у животі, діарея; більш притаманні ІАПФ, що містять карбоксильну групу [168].
- Гематологічні порушення: гемолітична анемія, еозинофілія при вживанні каптоприлу [197, 339]; нейтропенія / агранулоцитоз при терапії каптоприлом [338], раміприлом [694].

- Гепатотоксичність: холестатичні розлади при вживанні каптоприлу [155]; гепатит при застосуванні лізиноприлу з фуросемідом [810]
- порушення смакових відчуттів (дизгевзія)
- Симптомокомплекс, що включає один або більше з наступних симптомів: гарячка, васкуліт, міалгія, артралгія/артрит, позитивний результат тесту на антинуклеарні антитіла, прискорена ШОЕ, еозинофілія і лейкоцитоз

### 3.6. Симптоми і тактика при передозуванні ІАПФ

Симптоми: тяжка артеріальна гіпотензія, запаморочення, ступор, колапс, тахікардія, шок; можливі також брадикардія, гіпервентиляція, кашель, порушення водно-електролітного балансу, печінкова недостатність, ниркова недостатність.

Лікування. Пацієнти з передозуванням повинні перебувати під пильним наглядом лікаря, бажано у відділенні інтенсивної терапії. Слід часто контролювати показники життєво важливих органів, концентрацію електролітів та креатиніну в сироватці крові. Терапевтичні заходи залежать від клінічних проявів та їх тяжкості.

Якщо препарат застосовували у термін до двох годин до появи симптомів передозування, необхідно видалити його з організму – викликати блювання, промити шлунок, призначити адсорбенти (активоване вугілля з розрахунку 1 таблетка на 10 кг маси тіла) та сульфат натрію.

При гіпотензії рекомендується ліжковий режим та підвищення рівня АТ шляхом збільшення об'єму циркулюючої крові – в/в інфузія 0,9% розчину натрію хлориду та плазмозамінників. В тяжких випадках для відновлення гемодинаміки застосовують агоністи  $\alpha_1$ -адренорецепторів чи ангіотензин II (ангіотензинамід). При стійкій та значній брадикардії призначають атропін, при потребі кардіостимулятор.

Більшість ІАПФ можуть бути видалені з циркуляції за допомогою гемодіалізу (розділ 5), уникаючи при цьому використання поліакрилонітрильних мембран.

### 3.7. Взаємодія ІАПФ з іншими препаратами

Більшість взаємодій ІАПФ є фармакодинамічними, тобто взаємодія змінює ефекти препаратів [746]. Вживання їжі знижує всмоктування імідаприлу і моексиприлу та сповільнює перетворення периндоприлу в периндоприлат. Тому ці препарати потрібно приймати натще. Алкоголь підвищує біодоступність багатьох ІАПФ, тому при поєднанні можливий адитивний гіпотензивний ефект.

Корисні ефекти комбінацій ІАПФ з препаратами, які найчастіше вживаються сумісно, показано у табл. 3.7.1. Негативні прояви взаємодії різних ІАПФ схожі, хоча можливі певні відмінності між окремими представниками цього класу (табл. 3.7.2).

**Таблиця 3.7.1. Ефекти сприятливих комбінацій ІАПФ**

ІАПФ+β-АБ	β-АБ зменшують виділення реніну, потенціюють дію ІАПФ; ІАПФ зменшують вазоконстрицію, зумовлену β-АБ; Краща блокада симпатикотонії при стресі чи навантаженні
ІАПФ + БКК	Зменшення протеїнурії при діабетичній нефропатії
ІАПФ + нітрати	Посилення вазодилатаційної дії нітратів, запобігання толерантності до них
ІАПФ + тiazидні діуретики	Адитивна антигіпертензивна дія Зменшення ризику гіперкаліємії під впливом діуретиків Зменшення резистентності до діуретиків під впливом ІАПФ

**Таблиця 3.7.2. Прояви взаємодії ІАПФ з іншими препаратами**

Препарат	Прояви взаємодії
Алопуринол, дігосин, препарати літію	ІАПФ підвищують їх концентрації в крові, можливі прояви токсичності
Антациди, що містять Al/Mg гідроклорид	знижують біодоступність ІАПФ, тому слід витримати хоча б 2-годинний інтервал
Аспірин >100 мг, НПЗП; вазопресорні симпатоміметики (добутамін, допамін, епінефрин, ізопротеренол); естрогени; надмірне споживання кухонної солі	послаблення гіпотензивної дії ІАПФ
Препарати золота (натрію ауриотиомалат)	нітритоїдні реакції з проявами вазодилатації: припливи, нудота, запаморочення, тяжка гіпотензія
Пробенецид	↑ рівень ІАПФ в крові, особливо каптоприлу, еналаприлу
Рифампіцин	↓ рівень ІАПФ у крові, особливо імідаприлу, спіраприлу

Послаблення гіпотензивного ефекту при одночасному застосуванні НПЗП пояснюється їх здатністю зменшувати продукцію простагландинів, задіяних у брадикінін-опосередкованій вазодилатації.

Найчастішими негативними ефектами взаємодії ІАПФ з іншими препаратами є *артеріальна гіпотензія, азотемія, гіперкаліємія та лейкопенія*. Здебільшого їх можна уникнути при дотриманні певних застережень, підсумованих у табл. 3.7.3.

**Таблиця 3.7.3. Можливі негативні реакції внаслідок взаємодії ІАПФ з іншими препаратами та шляхи їх уникнення**

Комбінації з ІАПФ	Застереження
Алопуринол, імунодепресанти (азатіоприн, кортикостероїди, цитостатики), прокаїнамід	моніторувати вміст лейкоцитів крові що 2 тижні, особливо в осіб з дисфункцією нирок і при застосуванні каптоприлу через ризик лейкопенії, нейтропенії, агранулоцитозу
Антидіабетичні препарати (інсулін, пероральні глюкозознижувальні засоби)	слідкувати за проявами гіперчутливості (стан шкіри) попередити пацієнта про можливість гіпоглікемії; контролювати рівень глюкози крові, насамперед у хворих з дисфункцією нирок та на початку терапії
$\alpha$ -АБ (альфузозин, празозин, теразозин), аліскірен, $\beta$ -АБ, БРА, БКК, клонідин, метилдопа, нітрати, препарати з негативною інотропною дією; діуретики, гангліоблокатори, анестетики, наркотичні анальгетики, психотропні засоби, антидепресанти, нейролептики	попередити пацієнта про можливість ортостатичної гіпотензії; контроль АТ, особливо на початку терапії і в період максимальної дії ІАПФ; при появі слабкості, пітливості, запаморочення лягти і перебувати в горизонтальному положенні до зникнення симптомів; якщо гіпотензія тяжка чи тривала – зменшити дози інших препаратів, ІАПФ чи відмінити їх
Аліскірен, БРА, діуретики, НПЗП, циклоспорин	контролювати показники ШКФ, креатиніну та електролітів крові у зв'язку з високим ризиком азотемії аж до гострої ниркової недостатності
Аліскірен, БРА, гепарини (простий і низькомолекулярні), калій-зберігаючі діуретики (амілорид, тріамтерен, еплеренон, спіронолактон), препарати калію, НПЗП, такролімус, триметоприм/котримоксазол, циклоспорин	контролювати вміст калію в крові та ЕКГ через ризик гіперкаліємії
Тіазидні діуретики	контролювати вміст сечової кислоти і креатиніну крові у зв'язку з можливістю гіперурикемії та азотемії
Специфічна гіпосенсибілізація	уникати одночасного призначення ІАПФ через високу імовірність тяжких анафілактичних і анафілактоїдних реакцій на отруту комах та інші алергени
Вілдагліптин та інгібітори мішені рапаміцину у ссавців (mTOR), наприклад темсіролімус, еверолімус, сиролімус	уникати одночасного призначення ІАПФ або призначати їх з обережністю через високий ризик ангіоневротичного набряку

Причиною гіперкаліємії при сумісному застосуванні гепарину і низькомолекулярних гепаринів (далтепарин, еноксапарин, нандропадин кальцію, ревіпарин натрію) є здатність цих препаратів пригнічувати секрецію альдостерону [149]. Причиною нефротоксичності при паралельному вживанні НПЗП є зменшення

утворення простагландинів  $I_2$  та  $E_2$ , які діють як ниркові вазодилататори і мають важливе значення для ауторегуляції ниркового кровотоку. Описаний також адитивний вплив НПЗП на збільшення калію у сироватці крові при застосуванні з ІАПФ, особливо у пацієнтів з дисфункцією нирок. Винятком є гідрофільний лізиноприл, який можна призначати разом з НПЗП [1, 8].

### **3.8. Резистентність до терапії ІАПФ – феномен реактивації ангіотензину II та «вислизання» альдостерону**

Резистентність (толерантність) – це зменшення ефективності чи тривалості дії препарату за умов його регулярного застосування або потреба у збільшенні дози для досягнення того самого ефекту. Цей феномен описаний для препаратів з різними механізмами дії: аспірину, тієнопіридинових антитромбоцитарних засобів, наркотичних анальгетиків, симпатоміметиків, резерпіну, нітратів,  $\beta$ -АБ та ІАПФ.

Чутливість до ІАПФ генетично детермінована. Зокрема інсерційно-делеційний поліморфізм гена АПФ визначає рівень АПФ у плазмі крові та чутливість до різних антигіпертензивних препаратів. Інсерція (літера I) – це наявність, а делеція (літера D) – відсутність вставки довжиною 287 пар основ в інтроні 16-го гена АПФ. Вітчизняними дослідниками встановлено, що в українській популяції носії генотипу D/D найбільш чутливі до впливу ІАПФ,  $\beta$ -АБ та БКК, тоді як особи з генотипом I/D є менш чутливими до вказаних класів. Носії генотипу I/I переважно виявляють помірну чутливість лише до  $\beta$ -АБ [7]. Порушення адекватної нейрогормональної відповіді на тривале медикаментозне пригнічення АПФ може бути зумовлене поліморфізмом гена АПФ, принаймні у пацієнтів з АГ, СН та цукровим діабетом [318, 406, 542, 658, 733].

Важливу роль у виникненні резистентності до ІАПФ відіграють активність та експресія АПФ у тканинах. Так, після видалення 5/6 нирки антигіпертензивний ефект та нефропротективна дія лізиноприлу були максимально вираженими у щурів з низькою експресією та активністю АПФ у нирках. У тварин з резистентністю спостерігалися АГ, протеїнурія, значна експресія і висока активність АПФ у нирках та підвищений кліренс ІАПФ – велика кількість лізиноприлу в сечі [797].

При тривалій терапії ІАПФ, концентрації Анг II та альдостерону у плазмі крові можуть підвищуватися та досягати початкових рівнів. Насамперед поступово реактивуються тканинні компоненти РААС. Так, у хворих на хронічну СН та ЦД 2 типу, які приймали лізиноприл впродовж 18 місяців, активність основних компонентів РААС (ренін, АПФ, Анг I, Анг II, альдостерон) у плазмі крові суттєво не змінювалася. Натомість утворення Анг II у судинах в кінці дослідження було значно вищим, ніж на початку ( $p < 0,001$  при СН,  $p = 0,01$  при ЦД) [67, 182]. Цей феномен відомий як «реактивація ангіотензину II».

Реактивація Анг II відбувається за рахунок кількох механізмів. Насамперед накопичення реніну та Анг I може протидіяти здатності ІАПФ ефективно пригнічувати активність АПФ. Є також дані, що у здорових людей в процесі активації РААС 30-40% Анг II утворюється ренін-залежними, але АПФ-незалежними шляхами. Як вказувалось вище (розділ 1.2), альтернативними шляхами синтезу Анг II є трипсиновий, катепсиновий, хімазний та хімазоподібний [64, 210, 561]. Для прикладу, АПФ-незалежні шляхи утворення Анг II виявлено в артеріях резистивного типу у хворих на ІХС та хронічну СН. Блокада АПФ-залежного і хімазного шляхів в артеріях хворих на ІХС запобігала судинозвужувальній дії, тоді як пригнічення лише одного з них не впливало на утворення Анг II. У пацієнтів з хронічною СН блокада АПФ-залежного шляху значно пригнічувала утворення Анг II, а при супутній блокаді хімазного шляху цей ефект посилювався [243].

Реактивований Анг II стимулює секрецію альдостерону, що зумовлює його повторне підвищення в крові після короточасного зниження на фоні терапії – феномен «вислизання» альдостерону («aldosterone breakthrough», «aldosterone escape») [281]. Результати клінічних випробувань із застосуванням як ІАПФ, так і БРА показали, що за 6-24 місяці терапії рівень альдостерону знову підвищується у 23-53 % пацієнтів [31, 790]. Подвійна блокада РААС також не повністю пригнічує утворення альдостерону. Це доводять результати дослідження RESOLVD (*Randomised Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction pilot trial*). У хворих на СН через 17 тижнів терапії комбінацією «еналаприл + кандесартан» рівні альдостерону істотно знизилися, а через 43 тижні повернулись до початкових значень, не зважаючи на застосування максимальних доз обох препаратів [373].



Реактивація Анг II не єдиний механізм «вислизання», оскільки описані випадки підвищення альдостерону без підвищення Анг II, і навпаки [118]. Іншим потужним стимулятором виділення альдостерону є калій. Відомо, що ІАПФ та БРА викликають гіперкаліємію, що створює умови для «вислизання» альдостерону незалежно від рівня Анг II. Рівень калію також підвищується під впливом АКТГ, вазопресину та адипокінів [790]. Це особливо актуально у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням, оскільки вісцеральна жирова тканина продукує адипокіни, які блокують рецептори альдостерону незалежно від системи РААС, внаслідок чого його рівень у крові підвищується [37]. Альдостерон здатний стимулювати тканинний АПФ у судинній системі, в результаті чого, не зважаючи на вживання ІАПФ, утворюється Анг II [66].

Альдостерон викликає ендотеліальну дисфункцію та пригнічує ендотелій-залежну вазодилатацію за рахунок зниження біодоступності NO. У неепітеліальних тканинах (серце, нирки) за умов високої концентрації позаклітинного натрію альдостерон активує мінералокортикоїдні рецептори, викликаючи запалення і фіброз. У серці посилює синтез колагену, стимулює процеси ремоделювання та гіпертрофії міокарда, посилює його жорсткість. Зрештою, це призводить до СН, підвищує ризик шлуночкових аритмій і РСС [79, 265]. У нирках пошкоджуються клубочки, з'являється чи посилюється протеїнурія, прогресують гломерулосклероз та втрата функціонуючих нефронів [97].

Здатність альдостерону збільшувати смертність хворих на хронічну СН, навіть за умов тривалого застосування ІАПФ, та зниження смертності при додаванні АРМ, доведена результатами досліджень RALES (*the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators*) та EPHEBUS (*the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*) [530, 768]. За даними аналізу, проведеного у рамках дослідження SAVE (*Survival And Ventricular Enlargement*), рівні альдостерону були тісно пов'язаними із СН та комбінованою кінцевою точкою, що включала виникнення ІМ, тяжкої СН та серцево-судинну смерть [808].

Феномен «вислизання альдостерону» переважає у хворих на хронічну СН та ХХН, хоча описаний і при есенціальній АГ та після гострого ІМ [171, 536]. Частота

його виявлення залежить від тривалості терапії: при лікуванні до 6 місяців – у 10-35% пацієнтів, протягом 1 року – у 53% [264, 645, 715].

«Вислизання» альдостерону не завжди супроводжується погіршенням контролю АТ. Для прикладу, у 75 хворих на есенціальну АГ внаслідок 40-тижневого курсу терапії ІАПФ спостерігався добрий антигіпертензивний ефект, але зменшення іММЛШ виявлено лише у 37 пацієнтів з нижчими концентрацією альдостерону в крові [171].

При обстеженні 141 хворого на хронічну СН у 14 пацієнтів з проявами «вислизання» альдостерону виявлено гіршу толерантність до фізичних навантажень, менше середнє пікове споживання кисню та знижену вентиляторну реакцію на навантаження. Натомість ФВЛШ, розміри лівих камер серця та показники трансмітрального потоку при доплерівському ехокардіографічному дослідженні не залежали від концентрації альдостерону після 6-місячної терапії ІАПФ [715].

Що стосується ураження нирок, зумовленого діабетом чи первинною нефропатією, то пацієнти з «вислизанням» альдостерону схильні до значної протеїнурії, не зважаючи на тривалу терапію ІАПФ та досягнення цільових рівнів АТ < 130/85 мм рт. ст. [264, 458].

Таким чином, рівень альдостерону в крові може бути маркером «вислизання» підчас блокади РААС. Проте малодоступність та кошовність його визначення, обмежує широке застосування цього показника у клінічній практиці.

## Розділ 4. Використання ІАПФ у медичній практиці

У клінічній практиці ІАПФ використовуються у терапії та кардіології для лікування АГ та пов'язаних з нею пошкоджень органів-мішеней, насамперед гіпертрофії та дисфункції лівого шлуночка, серцевої та ниркової недостатності. Відомі також плейотропні ефекти ІАПФ, не пов'язані зі зниженням АТ. Ці препарати виявились ефективними при післяінфарктному ремоделюванні лівого шлуночка та ішемічній хворобі серця. Вони використовуються у нефрології при первинних хворобах нирок і вторинних нефропатіях, а також в ендокринології для профілактики та лікування макро- і мікросудинних ускладнень цукрового діабету. Різні представники ІАПФ позитивно впливають на судинну систему, знижують ризик серцево-судинних ускладнень, покращують функціональний стан ендотелію судин та сповільнюють атерогенез.

### 4.1. Артеріальна гіпертензія

ІАПФ застосовуються для лікування АГ будь-якого ступеня. Найбільш ефективні ці препарати у хворих з високою активністю реніну. Їх призначення особливо показане за умов поєднання підвищеного тиску з такими станами:

- Хронічна серцева недостатність чи безсимптомна дисфункція лівого шлуночка
- Гіпертрофія лівого шлуночка
- Ішемічна хвороба серця
- Перенесений ІМ
- Атеросклероз сонних артерій
- Фібриляція передсердь
- Супутній цукровий діабет, метаболічний синдром
- Наявність мікроальбумінурії, протеїнурії
- Хронічні хвороби нирок (гіпертензивна або діабетична нефропатія)

Детальне порівняння антигіпертензивної ефективності монотерапії 14 препаратами класу ІАПФ представлено у результатах мета-аналізу, опублікованого у Кокранівській базі даних. Проаналізовано результати 92 досліджень із загальною

кількістю пацієнтів 12954 (середні показники віку 54,4 р., АТ 157,1/101,2 мм рт.ст., тривалості лікування 6,2 тижні). Розрахунок ступеня зниження АТ проводився за формулою: (зниження АТ під дією ІАПФ) - (зниження АТ при застосуванні плацебо). У табл. 4.1.1. вказані максимальні антигіпертензивні ефекти різних представників класу ІАПФ при їх застосуванні у найменших дозах [329].

**Таблиця 4.1.1. Вплив плацебо та різних ІАПФ на артеріальний тиск**

Препарат	Мінімально-ефективна доза, мг*	Максимальне зниження артеріального тиску, мм рт.ст.	
		систоличного (95%ДІ)	діастолічного (95%ДІ)
Плацебо	–	-3,2	-3,7
Беназеприл	20	-8,7 (-11,43; -5,97)	-4,92(-6,47; -3,36)
Еналаприл	20	-8,66 (-10,48; -6,84)	-4,8(-5,81; -3,79)
Імідаприл	≈ 25**	-9,30 (-14,83; -3,78)	-5,76 (-9,44; -2,07)
Каптоприл	37,5	-9,68 (-11,73; -7,63)	-5,43 (-6,47; -4,40)
Квінаприл	≈ 20**	-7,05 (-11,26; -2,84)	-3,35 (-5,98; -0,72)
Лізиноприл	10	-8,0 (-10,14; -5,85)	-4,76 (-5,92; -3,60)
Моексиприл	≈ 15**	-8,45 (-11,99; -4,91)	-4,38 (-6,29; -2,46)
Периндоприл	4	-7,09 (-9,56; -4,61)	-5,02 (-6,22; -3,82)
Раміприл	5	-6,29 (-9,26; -3,32)	-4,14 (-5,81; -2,48)
Спіраприл	6	-8,54 (-11,18; -5,89)	-6,08 (-7,50; -4,66)
Трандолаприл	1	-7,31(-8,85; -5,77)	-4,42 (-5,24; -3,60)
Фозіноприл	20	-7,62 (-11,07; -4,17)	-5,00 (-6,94; -3,05)
Цилазаприл	2,5	-5,58 (-7,84; -3,32)	-3,50 (-4,40; -2,60)

*Примітка: \*найменша доза препарату, при якій спостерігався наближений до максимального антигіпертензивний ефект; \*\* – недостатньо даних для точного визначення дози*

Найбільшого зниження САТ було досягнуто при терапії каптоприлом та імідаприлом, тоді як цилазаприл і раміприл найменше впливали на його показники. Максимально ефективними щодо зниження ДАТ були спіраприл, імідаприл та каптоприл, мінімально ефективними – цилазаприл і квінаприл (табл. 4.1.1). Отже, найбільш ефективним виявився каптоприл. Будь-які його дози були істотно ефективнішими порівняно з плацебо за умови призначення 2-3 р/д. [329]. Проте, у зв'язку з короткотривалою дією та необхідністю індивідуального титрування дози, що зменшує прихильність пацієнтів до лікування, каптоприл не рекомендований Асоціацією кардіологів України для тривалого лікування АГ. Його рекомендовано для невідкладної допомоги при гіпертензивних кризах [5].

Результати мета-аналізу вказують, що антигіпертензивні ефекти усіх ІАПФ були співставними при застосуванні в дозах  $\geq \frac{1}{2}$  максимальних доз, рекомендованих виробниками. При цьому середнє зниження АТ складає 8/5 мм рт.ст. (до 12 годин

після прийому 11/6 мм рт.ст), пульсового тиску на 3 мм рт. ст. без істотного впливу на ЧСС. Таким чином, ефективність терапії залежить не від препарату, а від дози у якій він застосовується. Менша стартова доза дозволяє уникнути симптоматичної гіпотензії на початку терапії. Після адаптації пацієнта для досягнення цільових рівнів АТ дозування поступово збільшують до ефективної середньо-терапевтичної дози (табл. 4.1.2).

**Таблиця 4.1.2. Фармакологічні особливості ІАПФ**

Назва препарату	T <sub>max</sub> , години	ТД, години	T/P*	Добові дози, мг			Кратність вживання
				Стартові	Середньо-терапевтичні	Максимальні	
Беназеприл	2-4	< 24	40 %	2,5-10	20-40	80	1-2
Еналаприл	8	12-24	40-64 %	5	10-20	40	1-2
Каптоприл	1-2	8-12	25 %	12,5-25	50-100	450	2-3
Квінаприл	2-3	< 24	10-40 %	10	20-40	80	1-2
Лізиноприл	4-10	18-24	30-70 %	10	10-40	80	1
Моексиприл	3-6	< 24	0-9 %	7,5	7,5-15	30	1-2
Периндоприл	4-8	24	87-100 %	4	4-8	16	1
Раміприл	5-12	< 24	50-63 %	2,5	5-10	20	1-2
Спіраприл	4-8	< 24	72-83 %	3	6-12	12	1
Трандолаприл	4-8	> 24	50-100 %	1	2-4	8	1
Фозіноприл	3-6	12-24	64 %	10	10-40	80	1-2
Цилазаприл	3-7	< 24	10-80 %	1,25	2,5-5	5	1

*Примітки: T<sub>max</sub> – максимум дії, ТД – тривалість дії, T/P – відношення «корито-пік»\* [221]*

Слід вказати, що не всі ІАПФ мають дозозалежний антигіпертензивний ефект. Для прикладу, подвоєння початкових доз раміприлу (5 мг) чи спіраприлу (6 мг) не супроводжувалось істотним посиленням антигіпертензивного ефекту, тоді як подвоєння дози беназеприлу (10 мг) суттєво підвищувало його ефективність [329]. Тому за відсутності належного зниження АТ при застосуванні ефективних доз краще призначити комбіновану терапію, ніж збільшувати дозу до чи вище максимальної, оскільки це не завжди посилює антигіпертензивну дію, але суттєво підвищує імовірність побічних ефектів.

При призначенні ІАПФ для тривалої терапії треба враховувати не лише ступінь зниження АТ, а й його варіабельність впродовж доби та загальну тривалість антигіпертензивного ефекту. Важливим є відношення Т/Р «корито-пік» (Trough/peak ratio) – показник, що відображає відсоток ефективності препарату через 24 години після одноразового прийому по відношенню до максимальної ефективності на піку

його концентрації в крові. За сучасними правилами антигіпертензивний препарат може бути схваленим для тривалого застосування тільки за умови, що його Т/Р перевищує 50% [221]. У цьому відношенні перевагу мають периндоприл, спіраприл, трандолаприл, фозиноприл, раміприл та лізиноприл (табл. 4.1.2).

Лікування АГ передбачає не лише контроль АТ, а й захист органів-мішеней. Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) є самостійним фактором ризику ускладнень: частота виникнення ІМ збільшується утричі, РСС – у 3-5 разів, життєво небезпечних шлуночкових аритмій та хронічної СН – у 5 разів. Зростає також серцево-судинна смертність у порівнянні з гіпертензивними хворими без ГЛШ. Тому здатність ІАПФ, насамперед периндоприлу і раміприлу, викликати регрес ГЛШ сприятливо впливає на перебіг і прогноз [251, 712]. У загальній популяції та у пацієнтів з високим ризиком ІАПФ визнано класом антигіпертензивних препаратів з найкращим профілем користь-ризик. Доведено їх здатність зменшувати серцево-судинну смертність, ризик ІМ, інсульту, НН та діабетичних ускладнень [163]. Результати РКД, які вивчали вплив ІАПФ у хворих на АГ, підсумовано у табл. 4.1.3.

**Таблиця 4.1.3. Рандомізовані дослідження, що вивчали вплив ІАПФ у хворих на АГ**

Дослідження	N	Короткий опис	Результат	Джерело
CAPP	10985	відкрите порівняння каптоприлу і комбінації «β-АБ + діуретик» зі сліпою кінцевою точкою тривалістю 6,1 року	різниця у летальності від ССЗ і частоті ІМ не було, частота інсульту достовірно вища у групі каптоприлу	[427]
Syst - China	2394 <sup>1</sup>	подвійно сліпе порівняння комбінації «нітрендипін+ каптоприл» і плацебо впродовж 2 років	у групі терапії зниження ризику інсульту на 38%, фатального інсульту на 58%, загальної і серцево-судинної смерті на 39% (p<0,05)	[371]
ANBP 2	6083	відкрите порівняння еналаприлу і діуретиків зі сліпою оцінкою кінцевої точки тривалістю 4,1 року	ризик ССП або смерті у групі еналаприлу на 11% нижчий (p=0,05); ризик ІМ більш виразно зменшився у чоловіків	[230, 544]
STOP – Hypertension 2	6614	відкрите порівняння ІАПФ (еналаприл / лізиноприл, n=2205) з БКК (фелодипін / ісрадипін, n=2196) чи «β-АБ+ діуретик» (атенолол, піндолол, метопролол + амілорид чи гідрохлортіазид, n=2213) зі сліпою кінцевою точкою	за 4,5 роки істотної різниці у частоті летальних ССП, ІМ та інсульту не було	[703]
HANE	868	подвійно сліпе порівняння гідрохлортіазиду (n=215),	досягнення ЦАТ до 8 тижня: атенолол 63,7%, еналаприл	[702]

		атенололу (n=215), нітрендипіну (n=218) та еналаприлу (n=220) тривалістю 48 тижнів	50%, нітрендипін і гідрохлортіазид 44,5%; до 48 тижня – 48,0%, 42,7%, 35,4% і 32,9% відповідно; найчастіше відміняли нітрендипін (n=28, p=0,001)	
SLIP	931	порівняння еналаприлу і верапамілу SR	у 65,1% ЦАТ досягнуто монотерапією, обидва препарати істотно ↓ АТ і рівні ХС, ТГ, ХС ЛПНГ; верапаміл істотно ↑ ХСЛПВГ	[123]
TOMHS	902	подвійно сліпе порівняння ацебутололу, амлодипіну, доксазозину, еналаприлу, хлорталідону і плацебо тривалістю 4,4 року	зниження АТ у всіх групах активної терапії (p<0,05 із плацебо); летальність і ССП дещо вищі у групі плацебо (p>0,05), групи активної терапії не відрізнялись	[716]
CARE	11100	відкрите без контрольної групи вивчення впливу раміприлу тривалістю 8 тижнів	істотне ↓ САТ і ДАТ (краще у старших вікових групах та при ізольованій систолічній АГ); побічні ефекти рідко (кашель у 3%)	[108]
HYCAR	115	подвійно сліпе порівняння раміприлу в дозах 1,25 і 5 мг/д і плацебо	через 6 місяців іММЛШ ↑ у групі плацебо і ↓ у групах раміприлу (p<0,05); ефект був дозозалежним	[712]
RACE	193	відкрите порівняння раміприлу і атенлолу зі сліпою кінцевою точкою тривалістю 6 місяців	САТ і ДАТ ↓ в обох групах (p<0,05); ↓ ЧСС тільки у групі атенлолу, а ↓ ММЛШ – у групі раміприлу (p<0,05)	[251]
SAMPLE	206	відкрите вивчення впливу лізиноприлу (при потребі з гідрохлортіазидом) впродовж 13 місяців без контрольної групи	↓ іММЛШ достовірно корелює зі ↓ АТ при добовому моніторингу і не корелює зі ↓ АТ при клінічному вимірюванні	[728]
FOPS	757	відкрите вивчення впливу фозиноприлу впродовж 12 тижнів без контрольної групи	ефективне ↓ АТ у 70 % хворих	[205]
ACCEPT	3742	відкрите вивчення впливу квінаприлу впродовж 6 місяців без контрольної групи	ефективне ↓ АТ, мало побічних ефектів	[237]
PUTS	480	подвійно сліпе порівняння периндоприлу і плацебо	в групі периндоприлу значно більше ↓ ДАТ, через 6 тижнів достовірно ↓ депресії ST	[191]
GLANT	1936	відкрите порівняння делаприлу і дигідропіридинових БКК тривалістю 12 місяців	істотної різниці у частоті ССП не виявлено; делаприл краще ↓ АТ, але його частіше відміняли через побічну дію	[227]
MADAM	93 <sup>2</sup>	подвійно сліпе плацебо-контрольоване порівняння моексприлу та нітрендипіну	впродовж 8 тижнів істотної різниці між групами не виявлено	[515]

ALLHAT	42418 <sup>3</sup>	подвійно сліпе порівняння хлорталідону, амлодипіну, лізіноприлу і доксазозину тривалістю 4,9 року	застосування доксазозину припинено у 2000 через більшу частоту ССП; інші групи не відрізнялися за частотою смертності, ІХС, нефатального ІМ, ураження периферійних артерій та НН	[622, 624]
HDS	1148 <sup>4</sup>	контрольоване порівняння каптоприлу і атенололу терміном 8,4 року	↓ ризику макроваскулярних кінцевих точок між групами не відрізнялось	[177]
ABCD	6083 <sup>4</sup>	подвійно сліпе плацебо-контрольоване порівняння нісолдипіну та еналаприлу	за 5 років ↑ випадків ІМ у групі нісолдипіну (25 vs 5, p=0,001)	[176]
FACET	380 <sup>4</sup>	відкрите порівняння фозиноприлу та амлодипіну тривалістю 3,5 років	↓ ризику комбінованої точки, що включала ІМ, інсульт та госпіталізацію у групі фозиноприлу (p=0,03)	[336]
PROGRESS	6105 <sup>5</sup>	подвійно сліпе порівняння периндоприлу, його поєднання з індапамідом і плацебо тривалістю 3,9 років	↓ ризику повторного інсульту на 28% у групі «периндоприл + індапамід» (p<0,05)	[699]

Примітки: N – загальна кількість хворих на артеріальну гіпертензію (АГ); <sup>1</sup> – пацієнти з ізольованою систолічною АГ; <sup>2</sup> – хворі в постменопаузі; <sup>3</sup> – хворі з гіперхолестеринемією; <sup>4</sup> – хворі з цукровим діабетом 2 типу; <sup>5</sup> – хворі з інсультом; ↓ - зниження / зменшення, ↑ - збільшення / підвищення; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ІМ – інфаркт міокарда; іММЛШ – індексована маса міокарда лівого шлуночка; ІХС – ішемічна хвороба серця; НН – термінальна стадія ниркової недостатності; САТ – систолічний артеріальний тиск; СН – серцева недостатність; ССЗ – серцево-судинні захворювання; ССП – серцево-судинні події; ХС – загальний холестерин; ХС ЛПВГ – холестерин ліпопротеїдів високої густини; ХС ЛПНГ – холестерин ліпопротеїдів низької густини; ЦАТ – цільовий артеріальний тиск; ЧСС – частота серцевих скорочень.

Комбіноване лікування, іноді із застосуванням 3-4 препаратів, необхідне у 50-75 % випадків, переважно у хворих з тяжкою АГ та наявністю ПООГ чи ускладнень.

## 4.2. Серцева недостатність

На сьогодні ІАПФ є препаратами першої лінії у лікуванні СН, незалежно від її етіології, стадії та класу NYHA, віку і статі пацієнтів. Блокуючи АПФ, вони усувають вазопресорний, антидіуретичний та антинатрійуретичний впливи Анг II та сприяють відповідним антагоністичним ефектам брадикініну. ІАПФ є змішаними (артеріовенозними) вазодилаторами, найбільш збалансованими серед вазодилаторів, з однаковою силою зниження як перед- так і післянавантаження на серце. Ці препарати здатні впливати на усі етапи патогенезу хронічної СН – від



безсимптомного ремоделювання лівого шлуночка до тяжкої застійної СН. ІАПФ добре толерує більшість пацієнтів, вони підвищують толерантність до навантажень, покращують клінічну симптоматику, сповільнюють прогресування СН, позитивно впливають на прогноз і якість життя, знижують смертність. Результати РКД, які вивчали вплив ІАПФ при СН підсумовано у табл. 4.2.1.

**Таблиця 4.2.1. Рандомізовані дослідження, що вивчали ефективність ІАПФ у хворих на хронічну серцеву недостатність**

Дослідження	N*	Короткий опис	Результат	Джерело
MHFT	170	подвійно сліпе порівняння каптоприлу і плацебо терміном 2,7 року	істотних відмінностей у ЗС не було; у групі каптоприлу СН рідше і повільніше прогресувала до IV класу NYHA ( $p < 0,05$ ), більша ефективність в осіб з I-II класами NYHA, ніж з III	[112]
Ну - С	117	відкрите порівняння каптоприлу і гідралазину від 1 до 15 міс.	у групі каптоприлу істотне ↓ летальності, насамперед РСС	[435]
ELITE	722	подвійно сліпе контрольоване порівняння лозартану і каптоприлу	за 48 тижнів у групі лозартану ↓ ЗС на 46%, смертності від СН – на 32% ( $p < 0,05$ )	[700]
ELITE II	3152	подвійно сліпе контрольоване порівняння каптоприлу (50 мг 3 р/д) і лозартану (50 мг 1 р/добу) тривалістю 555 днів	↓ смертності без істотної різниці між групами: середній річний рівень ЗС 10,4% vs. 11,7% (коефіцієнт ризику 1,13; 95,7% ДІ 0,95-1,35, $p = 0,16$ ); РСС / реанімована зупинка серця 7,3% vs. 9,0% (1,25; 0,98-1,60, $p = 0,08$ )	[442]
NETWORK	6083	подвійно сліпе порівняння різних доз еналаприлу (2,5, 5 і 10 мг 2 р./д.)	за 6 місяців істотних відмінностей у ЗС та смертності від ССЗ було	[357]
RESOLVD	768	дворівневе (Stage I і II) багатофакторне порівняння кандесартану, еналаприлу і їх комбінації	істотних відмінностей у зміні ФВЛШ, розмірів лівого шлуночка не було	[493]
CONSENSUS	253	подвійно сліпе порівняння застосування еналаприлу 20 мг/д. і плацебо у хворих з СН ФК IV (NYHA)	істотне ↓ ЗС у групі еналаприлу: через 6 місяців на 40%, через рік на 31%, через 20 місяців на 27%	[484]
CASSIS	248	подвійно сліпе порівняння еналаприлу, спіраприлу і плацебо вродовж 12 тижнів	істотне ↓ смертності від ССЗ у групах ІАПФ	[392]
CIBIS III	1010	порівняння початкової монотерапії бісопрололом чи еналаприлом (6 міс.) з подальшим прийомом	групи початкової терапії істотно не відрізнялися за ЗС, смертністю від ССЗ, частотою госпіталізації через декомпенсацію СН	[457]

		обох препаратів (18 міс.) на прогноз при СН II-III класів NYHA з ФВЛШ $\leq$ 35%		
V-HeFT II	804	подвійно сліпе порівняння еналаприлу 20 мг/д. і комбінації «гідралазин + ізосорбиду динітрат» при СН I-III класів NYHA	за 30 місяців у групі еналаприлу ↓ смертності на 28% (p=0,016) та ризику РСС на 38% (p<0,01)	[229]
SOLVD	6796	подвійно сліпе порівняння застосування еналаприлу і плацебо	у профілактичній групі (n=4228) ризик ЗС ↓ на 8% (p>0,05), ризик смерті від СН – на 29% (p<0,05); у групі лікування (n=2568, II-III класи NYHA з ФВЛШ< 35%): істотне ↓ ризиків ЗС (на 16%), СН (на 20%), повторного ІМ (на 23%); тривалість життя ↑ на 0,4 року, вартість лікування 1 пацієнта була на 720 US \$/рік меншою, ніж у групі плацебо	[489]
ATLAS	3164	відкрите плацебо-контрольоване порівняння низьких доз лізиноприлу та подвійно сліпе високої дози лізиноприлу	за 58 місяців ↓ комбінованого ризику смерті і госпіталізації на 12% у групі високої дози лізиноприлу у порівнянні з групою низьких доз (p<0,05)	[366]
FEST	245	подвійно сліпе порівняння фозиноприлу і плацебо	За 12 тижнів різниця у летальності не істотна; у групі фозиноприлу ↑ толерантність до навантажень і ↓ частота госпіталізацій (p<0,05)	[548]

Примітки: N\* – загальна кількість хворих на хронічну серцеву недостатність, які брали участь у дослідженні; ↓ - зниження / зменшення, ↑ - збільшення / підвищення; ЗС – загальна смертність; ІМ – інфаркт міокарда; НС – нестабільна стенокардія; РСС – раптова серцева смерть; СН – серцева недостатність; ССЗ – серцево-судинні захворювання; ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка.

### Алгоритм призначення ІАПФ при СН

- Перевірити відсутність протипоказань
- Перед початком лікування оцінити потенційний ризик у зв'язку з можливістю виникнення клінічно значущої гіпотензії, азотемії та гіперкаліємії:
  - САТ <100 мм рт. ст.
  - вміст в крові калію > 5,0 ммоль/л і/або натрію < 130 ммоль/л і/або креатиніну > 221 мкмоль/л (2,5 мг/дл) чи ШКФ < 30 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup>
  - застосування фуросеміду в дозах > 80 мг
  - симптоми генералізованого атеросклерозу чи стенозу ниркової артерії

- Безсимптомна артеріальна гіпотензія не вимагає змін терапії; при запамороченні та інших проявах насамперед знизити дозу чи відмінити інші вазодилататори / діуретики (за відсутності застійних явищ)
- При виникненні кашлю виключити набряк легень та інші можливі його причини; якщо кашель викликаний ІАПФ і значно погіршує якість життя чи порушує сон – замінити ІАПФ на БРА
- Дуже обережно призначати хворим на СН IV класу NYHA з ФВЛШ < 40%, які потребують в/в інотропної терапії (симпатоміметики, інгібітори фосфодіестерази)
- Починати з мінімальних доз (табл. 4.2.2.) з подальшим поступовим *упродовж кількох тижнів* збільшенням до максимально переносних доз під клініко-лабораторним контролем: *вимірювання АТ, концентрації креатиніну і калію в крові після кожного збільшення дози*. У клінічній практиці більшість пацієнтів не отримують оптимальних доз ІАПФ [313]
- Уникати співпризначення НПЗП, триметоприму/сульфаметоксазолу, інгібіторів реніну, препаратів калію, калійзберігаючих діуретиків, крім спіронолактону, еплеренону.

Проведений у 2005 році ретроспективний аналіз, що оцінював ефективність ІАПФ за летальністю та частотою повторних госпіталізацій з приводу декомпенсації хронічної СН, не виявив суттєвих відмінностей між різними представниками цієї групи [372]. Проте, в останніх рекомендаціях ЄКТ при хронічній СН рекомендовано лише п'ять ІАПФ: *еналаприл, каптоприл, лізиноприл, раміприл і трандолаприл* [226]. Призначаючи ІАПФ хворим на хронічну СН з нормальною чи зниженою ФВЛШ, слід враховувати супутні хвороби (табл. 4.2.2.).

**Таблиця 4.2.2. Рекомендовані дози ІАПФ при хронічній серцевій недостатності та супутні стани, при яких доведено їх позитивний вплив**

Препарат	Дози		Супутні стани
	початкова	терапевтична (цільова)	
Еналаприл	2,5 мг 2 р/д	10-20 мг 2 р/д	АГ, ДН, БСД ЛШ
Каптоприл	6,25 мг 3 р/д	50 мг 3 р/д	АГ, перенесений ІМ, ДН
Лізиноприл	2,5-5 мг 1 р/д	20-35 мг 1 р/д	АГ, перенесений ІМ, ДН
Раміприл	2,5 мг 1 р/д	10 мг 1 р/д	АГ, перенесений ІМ, високий ризик ССП
Трандолаприл	0,5 мг 1 р/д	4 мг 1 р/д	АГ, перенесений ІМ

*Примітки: АГ – артеріальна гіпертензія, БСД ЛШ – безсимптомна систолічна дисфункція лівого шлуночка; ДН – діабетична нефропатія; ІМ – інфаркт міокарда; ССП – серцево-судинні події.*

### 4.3. Атеросклеротичне ураження судин та ішемічна хвороба серця

При атеросклеротичному ураженні судин підвищується рівень АПФ та Анг II. Накопичення АПФ у макрофагах та ендотеліюцитах атеросклеротичних бляшок сприяє їх дестабілізації та розриву [295]. Ангіотензин II посилює окислення ЛПНГ у макрофагах та експресію їх рецепторів (LOX-1) в ендотеліюцитах; сприяє проникненню моноцитів і лімфоцитів у бляшку; збільшує експресію фактора некрозу пухлин  $\alpha$ , інтерлейкіну-6 і циклооксигенази-2 в артеріях; регулює експресію молекул адгезії, цитокінів, хемокінів та секрецію факторів росту в артеріальній стінці; стимулює утворення супероксид-аніонів, металопротеїназ і перекисне окислення ліпідів; сприяє інактивації NO і простацикліну [49, 75, 173, 175, 212, 280, 289]. Активація РААС посилює тромбоз та пригнічує фібриноліз через активацію тромбоцитів і стимуляцію утворення інгібітора-1 активатора плазміногену в ендотеліальних та гладком'язових клітинах судинної стінки [129, 667].

Зв'язування Анг II з РА1 викликає прозапальний ефект, який реалізується через внутрішньоклітинні сигнальні механізми за участю ядерного фактора транскрипції каппа-В [277]. РААС також активує систему комплементу, внаслідок чого в інтимі збільшується кількість запальних клітин [383]. Ефекти Анг II посилюються С-реактивним протеїном через підвищення експресії РА1 у міоцитах судин [388]. Під впливом ІАПФ рівні прозапальних цитокінів в крові знижуються [114].

Найбільш раннім порушенням при атеросклерозі є ендотеліальна дисфункція. Її значимість у виникненні ускладнень підтверджена *F. Perticone et al.* [677]. За даними РКД TREND (*Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction*) квінаприл покращує ендотеліальну функцію коронарних артерій, пригнічує здатність Анг II звужувати судини і утворювати супероксид-аніони, сприяє накопиченню брадикініну, що підвищує кількість NO [299]. Натомість еналаприл не впливає на функцію ендотелію, на що вказують результати BANFF (*Brachial artery normalisation of forearm function*) [368]. Це може пояснюватись з більшою тканинною специфічністю квінаприлу, що забезпечує кращу блокаду судинного АПФ.

Результати досліджень, які оцінювали вплив ІАПФ на морфологічні прояви атеросклерозу суперечливі. Зокрема, за даними РКД SECURE (*The study to evaluate*

*carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E*) під впливом раміприлу з вітаміном Е істотно зменшувалося прогресування середньої максимальної товщини комплексу інтима-медіа – на 0,04 мм у порівнянні з плацебо [501]. Однак, ці результати не підтверджені дослідженням PART-2 (*The Prevention of Atherosclerosis with Ramipril trial*), яке порівнювало впливи раміприлу і плацебо на товщину стінки сонних артерій та атеросклеротичні бляшки у них, іММЛШ та частоту коронарних подій у пацієнтів з оклюзивними хворобами артерій. Під впливом раміприлу знижувалися САТ, ДАТ (-6 та -4 мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ) та іММЛШ (-3,8 г/м<sup>2</sup>,  $p = 0,04$ ), але за іншими показниками групи не відрізнялись. Автори роблять висновок про відсутність прямого впливу ІАПФ на прогресування атеросклерозу та зниження ризику коронарних подій [705].

Дослідження, у яких проводили коронарну ангіографію, також не виявили істотних переваг ІАПФ. Зокрема, результати трайлу SCAT (*The Simvastatin / Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial*) вказують на перевагу симвастатину над еналаприлом і плацебо щодо збільшення середнього та мінімального діаметру судин та зменшення відсотка діаметру стенозу. У дослідженні PARIS (*Effect of ACE inhibitors on angiographic restenosis after coronary stenting*) оцінювали вплив квінаприлу на частоту рестенозів та проліферацію неоінтими в коронарних артеріях після стентування. Виявлено, що 6-місячна терапія не впливає на прогресування атеросклерозу та частоту рестенозу після коронарної ангіопластики. Дослідження QUIET (*The Quinapril Ischemic Event Trial*) не виявило переваги квінаприлу, а MERCATOR (*The Multicenter American Research Trial With Cilazapril After Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis*) – переваги цилазаприлу щодо впливу на частоту ішемічних подій і рестенозів у порівнянні з плацебо.

Першим РКД, яке довело здатність ІАПФ зменшувати ризик смертності та серцево-судинних ускладнень було дослідження HOPE (*the Heart Outcomes Prevention Evaluation*). У хворих віком понад 55 років з високим ризиком – ознаки ССЗ (ІХС, інсульт, захворювання периферійних артерій) або ЦД у поєднанні з факторами ризику (АГ, низький рівень ХС ЛПВГ, підвищених рівень ХС, куріння, мікроальбумінурія) – під впливом раміприлу знижувався ризик серцево-судинної смерті, ІМ та інсульту. Ці результати підтверджено великим дослідженням EUROPA (*The European trial on*

*reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease*), яке демонструє аналогічне (20%) зниження серцево-судинного ризику за первинною комбінованою кінцевою точкою, що включала серцево-судинну смертність, ІМ та зупинку серця при лікуванні периндоприлом (табл. 4.3.1).

**Таблиця 4.3.1. Рандомізовані дослідження, що вивчали вплив ІАПФ при ІХС**

Назва	N	Короткий опис	Результат	Джерело
SCAT	768	подвійно сліпе порівняння симвастатину, еналаприлу, їх комбінації і плацебо тривалістю 4 роки	при повторній коронарографії доведена перевага симвастатину: ↑ середнього і мінімального діаметрів судин, ↓ % діаметру стенозу	[612]
QUIET	1750	подвійно сліпе порівняння квінаприлу і плацебо терміном 3 роки	відмінностей у частоті ішемічних подій і рестенозов (за даними коронарографії) не було	[788]
TREND	129	подвійно сліпе порівняння квінаприлу і плацебо впродовж 6 місяців	у групі квінаприлу на 12,1 % ( $p < 0,05$ ) ↑ відповідь вінцевих артерій на інтракоронарне введення ацетилхоліну	[299]
PARIS	91	подвійно сліпе порівняння квінаприлу і плацебо впродовж 6 місяців після коронарного стентування у пацієнтів з DD генотипом гену АПФ	втрата мінімального діаметру просвіту (кількісний показник рестенозу) вища у групі квінаприлу – середнє значення 1-11 мм [SD 0-70] проти 0-76 мм [0-60] у групі плацебо ( $p = 0,018$ )	[422]
EUROPA	12218	подвійно сліпе порівняння периндоприлу і плацебо впродовж 4,2 років	за комбінованою кінцевою точкою (ІМ, зупинка серця, ССС) – істотна перевага периндоприлу; за окремими твердими кінцевими точкам – перевага периндоприлу тільки щодо ІМ ( $p < 0,05$ )	[77]
LORAMI	346	подвійно сліпе порівняння раміприлу в дозах 1,25 і 5 мг/добу і плацебо тривалістю 6 місяців	гіпотензивний ефект раміприлу дозозалежний; істотний анти-ішемічний ефект при ↓ АТ > 20 мм рт. ст.; відмінності між групами у тривалості і локалізації депресії ST не істотні	[250]
HOPE	9541*	подвійно сліпе порівняння раміприлу, вітаміну Е, їх комбінації і плацебо тривалістю 4,5 роки	у групі раміприлу ↓ ризиків ЗС на 17%, ССС на 25%, ІМ на 20%, інсульту на 32% ( $p < 0,05$ ); у групі раміприлу дослідження зупинено достроково через явні переваги у ↓ ІМ, інсультів, ССС	[470]
MARCATOR	1436	подвійно сліпе порівняння цилазаприлу і плацебо після успішної балонної коронароангіопластики	за 6 місяців достовірної різниці між групами не виявлено	[730]

Примітки: N – кількість учасників з ІХС; \* – пацієнти з високим ризиком серцево-судинних ускладнень; ↓ - зниження / зменшення, ↑ - збільшення / підвищення; ІМ – інфаркт міокарда; ССЗ – серцево-судинні захворювання, ЗС – загальна смертність, ССС – серцево-судинна смертність

Нещодавно опубліковане дослідження пропонує критерії відбору хворих на стабільні форми ІХС, у яких терапія ІАПФ матиме сприятливий вплив на виживання. Користь від лікування периндоприлом оцінюється за сумою балів, вирахованою за клінічними критеріями (табл. 4.3.2) з урахуванням фармако-генетичних критеріїв ризику [583].

**Таблиця 4.3.2. Клінічні критерії оцінки ефективності терапії ІАПФ у хворих на стабільні форми ішемічної хвороби серця**

Безперервні параметри ризику				*КР, бали	Бінарні параметри ризику	КР, бали*
Вік, роки	САТ	ШКФ	ХС			
< 67	≤ 130	> 70	≤ 3,5	0	Інсульт чи ЗПА	3
67-69	131-160	56-69	3,6-5,0	1	Чоловіча стать	2
70-72	≥ 161	36-55	5,1-6,5	2	Ожиріння (ІМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> )	2
73-76		≤ 35	6,6-8,0	3	Куріння (на даний час)	2
77-79			≥ 8,1	4	Цукровий діабет	2
80-82				5	Перенесений інфаркт міокарда	2
83-85				6	ІХС у членів родини	1
>85				7	Попередня реваскуляризація	-1

*Примітки: \*КР – клінічний ризик, що розраховується як сума балів кожного застосованого параметра і може бути в діапазоні від 0 до 32. В учасників дослідження ризик був у діапазоні від 0 до 21. Після розрахунку 33-го і 67-го процентилів, пацієнтів поділено на групи: низький ризик – 0-6 балів; середній ризик – 7-9 балів, високий ризик – 10-21 балів.*

*Умовні позначення: САТ – систолічний артеріальний тиск у мм рт.ст.; ШКФ – розрахована швидкість клубочкової фільтрації у мл/хв./1,73м<sup>2</sup>; ХС – рівень загального холестерину в сироватці крові у ммоль/л; ЗПА – захворювання периферійних артерій; ІМТ – індекс маси тіла.*

Останні розроблені на основі генетичного тестування 8907 учасників дослідження EUROPA зі стабільними формами ІХС. Після аналізу 12 генів-кандидатів в межах фармакодинамічного шляху ІАПФ, вибрано три варіанти поліморфізму нуклеотидів – два розташовані в РА1 (rs5182 та rs275651) та один у брадикініновому рецепторі 1 типу (rs12050217), які асоціювалися зі зменшенням серцево-судинної смертності, не фатального ІМ та зупинки серця при застосуванні периндоприлу в дозі 8 мг/добу впродовж 4,2 років. Оскільки кожна алель може бути як гетерозиготною, так і гомозиготною, діапазон ризику складає від 0 до 6 [550]. Найбільш ефективним периндоприл виявився у пацієнтів з високим клінічним ризиком та низьким фармако-генетичним ризиком (<3 балів) [583].

#### 4.4. Гострий інфаркт міокарда

Виникнення гострого ІМ супроводжується активацією РААС, що частково є адаптаційно-компенсаторною реакцією, спрямованою на підтримку АТ та забезпечення системної циркуляції. Однак, тривала гіперактивність РААС, насамперед тканинної, викликає низку негативних наслідків. Зокрема, Анг II має позитивну інотропну дію, що підвищує потребу міокарда в кисні та одночасно викликає звуження коронарних судин внаслідок активації СНС. Це ще більше посилює існуючу ішемію міокарда та може спричинити його незворотне пошкодження [247]. Відомий також прямий токсичний вплив Анг II на кардіоміоцити та здатність викликати їх гіпертрофію, ріст міоцитів судинної стінки та фібробластів [522]. Після некрозу кардіоміоцитів під впливом РААС у міокарді надмірно відкладається фібрилярний колаген [207]. Вказані чинники викликають прогресуючу дисфункцію лівого шлуночка після інфаркту та асоціюються з поганим прогнозом [162, 725]. РААС також відіграє важливу роль у розвитку кардіального апоптозу, особливо на ранніх стадіях ІМ [462, 628]. Під дією периндоприлу проапоптичний ефект зменшується та покращується оновлення ендотелію при гострих коронарних синдромах [248]. Отже, потреба застосування ІАПФ у ранній фазі гострого ІМ очевидна. Але при їх використанні можлива гіпотензія, що погіршує коронарну перфузію та може мати небажані наслідки. Це було підставою для оцінки безпечності та ефективності ІАПФ у масштабних РКД (табл. 4.4.1).

**Таблиця 4.4.1. Рандомізовані дослідження, які вивчали вплив ІАПФ підчас або після гострого інфаркту міокарда**

Дослідження	N	Короткий опис	Результат	Джерело
CONSENSUS II	6090	подвійно сліпе порівняння еналаприлу і плацебо	за 6 місяців істотної різниці між групами не було	[505]
PRACTICAL	225	подвійно сліпе порівняння еналаприлу, каптоприлу і плацебо впродовж 12 місяців	виживання на 90 день і до 1 року істотно ↑ лише у групі еналаприлу; ІАПФ ↑ ФВЛШ та ↓ дилатацію ЛШ ( $p < 0,05$ )	[375]
SMILE	1556	подвійно сліпе порівняння зофеноприлу і плацебо впродовж 6 тижнів	у групі зофеноприлу не істотне ↓ ризиків через 6 тиж.: ЗС на 25%, смерті від СН на 31%, РСС на 63%; ↓ ризику тяжкої СН на 46% ( $p < 0,05$ );	[770]



			через 1 рік ↓ ЗС на 29% (p<0,05)	
CATS	298	подвійно сліпе порівняння каптоприлу і плацебо впродовж 1 року	у групі каптоприлу істотно рідше зустрічалися випадки СН, аритмій, дилатації ЛШ, був меншим розмір некрозу (за активністю ферментів)	[257]
SAVE	2231 <sup>1</sup>	подвійно сліпе порівняння каптоприлу і плацебо впродовж 42 місяців	у групі каптоприлу істотно ↓ ризиків: ЗС на 19% (p=0,019), ССС на 21%, тяжкої СН на 37%, реінфаркту на 25%, фатального реінфаркту на 32%, усіх подій на 14%	[479]
ISIS -4	298	відкрите / плацебо-контрольоване порівняння каптоприлу і плацебо, ізосорбиду мононітрату і плацебо, магнію сульфату в/в	у групі каптоприлу істотно ↓ ЗС до 5 тижня і до 1 року; нітрат і магнію сульфат не впливали на ЗС	[598]
CCS -1	13634	подвійно сліпе порівняння каптоприлу і плацебо тривалістю 4 тижні	не істотно ↓ смертності у групі каптоприлу (p=0,3)	[651]
GISSI -3	18895	відкрите багатофакторне порівняння лізіноприлу (n=4713), тринітрогліцерину (n=4731), їх комбінації (n=4722) і контролю (n=4729)	достовірне ↓ ЗС у терміни 6 тижнів і 6 місяців у групах лізіноприлу та його комбінації з нітратом	[740]
HEART	352	подвійно сліпе порівняння раміприлу (0,625 мг/д. 1-90-й день → 1,25 мг/д. → 10 мг/д.) і плацебо 13 днів → раміприл (10 мг/д., 14-90-й дні)	через малу кількість хворих істотних відмінностей не було; тенденція до ↑ ФВЛШ при лікуванні раміприлом	[419]
AIRE	2006 <sup>2</sup>	подвійно сліпе порівняння раміприлу і плацебо впродовж 15 місяців	у групі раміприлу ↓ ризику ЗС на 27%, РСС на 30%, смерті від СН на 18% (p<0,05); ↓ ЗС було істотним до 30 дня ІМ	[447]
AIREX	603 <sup>2</sup>	ретроспективне порівняння груп раміприлу і плацебо через 3 роки після початку AIRE	істотно ↓ ризику ЗС на 36 % у хворих, що вживали раміприл безпосередньо після ІМ	[89]
TRACE	749	подвійно сліпе порівняння трандолаприлу і плацебо до 50 місяців	у групі трандолаприлу ↓ ЗС на 22% (p= 0,001), ССС на 25%, РСС на 24%; ↓ прогресування СН (p<0,05); ризик реінфаркту у групах не відрізнявся	[228]
FAMIS	285	подвійно сліпе порівняння фозиноприлу і плацебо тривалістю 2 роки	у групі фозиноприлу ↓ ризику смерті від СН на 34,7% (p=0,04); в осіб без СН ↓ ризику смерті і розвитку СН на 29,1% (p=0,04)	[665]

Примітки: N – кількість учасників; <sup>1</sup> – пацієнти з ФВЛШ < 40% без ознак хронічної СН; <sup>2</sup> – хворі з хронічною СН; ↓ - зниження / зменшення, ↑ - збільшення / підвищення; ЗС – загальна смертність; ІМ – інфаркт міокарда; РСС – раптова серцева смерть; СН – серцева недостатність; ССС – серцево-судинна смертність; ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка.

Першим випробуванням призначення ІАПФ в гострому періоді ІМ було CONSENSUS II (*Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study*). Хворим вводили еналаприлат в/в протягом перших 24 годин з подальшим пероральним прийомом 5 мг еналаприлу, з поступовим збільшенням до 20 мг/д. на 5-й день після ІМ. Дослідження достроково припинене через недостовірне збільшення відносного ризику смерті на 9 %, насамперед у жінок – 18 % та осіб віком > 70 років – 21 %. Ретроспективний аналіз результатів показав, що смертність збільшувалась серед пацієнтів, у яких перша доза еналаприлу знижувала САТ < 90 мм рт.ст. У хворих на ІМ із зубцем Q еналаприл покращував виживання та суттєво зменшував частоту ускладнень, чого не спостерігалось при ІМ без зубця Q [115]. Проведене через 2 роки дослідження CATS (*Captopril and Thrombolysis Study*) оцінювало ефективність призначення 6,25 мг каптоприлу через 6 годин після виникнення болю в осіб з першим ІМ передньої локалізації, яким проводився тромболізіс стрептокіназою. Дозу препарату поступово підвищували до 50 мг/добу. За 12 місяців спостереження виявлено меншу кількість ішемічних ускладнень у порівнянні з групою плацебо (52 проти 82,  $p=0,015$ ), хоча у перші три місяці кількість смертних випадків була вищою у групі каптоприлу (9 проти 6). Крім того, раннє призначення каптоприлу істотно знижувало частоту виникнення дилатації ЛШ, прогресування СН та аритмій, зокрема пароксизмів шлуночкової тахікардії. У дослідженні ISIS-4 (*Fourth International Study of Infarct Survival*) порівнювали ефективність ізосорбїду мононітрату, сульфату магнію, каптоприлу і плацебо. При місячній терапії каптоприлом виявлено зниження відносного ризику смерті на 7% ( $p=0,02$  у порівнянні з плацебо). Найбільш ефективним каптоприл виявився при ІМ передньої локалізації та в осіб віком понад 70 років. Порівняння ефективності каптоприлу та еналаприлу у хворих з гострим ІМ у дослідженні PRACTICAL (*Placebo-controlled, Randomized, ACE inhibitor, Comparative Trial in Cardiac Infarction and LV function*) показало достовірне покращення виживання протягом 90 днів і 12 місяців тільки в групі еналаприлу, хоча обидва ІАПФ суттєво збільшували ФВЛШ та сповільнювали дилатацію ЛШ. У дослідженні SMILE (*Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation*) оцінювали ефект призначення зофеноприлу у перші 24 години від виникнення симптомів хворим з гострим переднім ІМ, яким не проводився тромболізіс. Початкова доза 7,5 мг з

подальшим титруванням до 15-30 мг/добу, тривалість терапії 6 тижнів, після чого хворі не повинні були приймати ІАПФ. Оцінку здійснювали через 6 тижнів та 12 місяців. Перша оцінка виявила недостовірне зниження загальної смертності, смертності від прогресування СН та кількості випадків РСС, а також істотне зниження ризику розвитку тяжкої СН. За результатами річного спостереження у групі зофеноприлу істотно зменшилася загальна смертність, насамперед у хворих з повторним ІМ, АГ та ЦД. Дослідження GISSI-3 (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico*) оцінювало ефективність лізиноприлу, призначеного у перші 24 години від появи симптомів, в дозі 5 мг з поступовим збільшенням до 10 мг/добу; тривалість лікування 6 тижнів. За цей період смертність у групі лізиноприлу – 6,4 %, у групі плацебо – 7,2 % (значення  $p$  не вказано). За 6 місяців спостереження комбінована точка, що включала смертність та виникнення тяжкої систолічної дисфункції у вказаних групах склала 18,1% та 19,3% відповідно ( $p=0,03$ ). У дослідженні FAMIS (*Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study*) хворим з гострим переднім ІМ після фібринолізу, у перші 9 годин від початку больового синдрому до базової терапії ( $\beta$ -АБ + аспірин) додавали 5 мг фозиноприлу; через 24 години ще 5 мг з подальшим подвоєнням до досягнення добової дози 20 мг. В іншій групі до базової терапії додавали плацебо. У хворих з початково зниженою ФВЛШ фозиноприл запобігав прогресуванню дилатації ЛШ ( $p=0,05$  у порівняно з плацебо). Однак, через 3 місяці терапії смертність у групі фозиноприлу склала 8,4% проти 5,2% у групі плацебо ( $p<0,05$ ), що стало причиною відмови від застосування ІАПФ, надалі усі пацієнти отримували тільки базову терапію. Через 2 роки спостереження загальна смертність в екс-групі фозиноприлу склала 14,5%, а в екс-групі плацебо – 14,1% ( $p>0,05$ ), хоча комбінована точка, що включала смертність і розвиток помірної і тяжкої СН склала 18% і 27% відповідно ( $p=0,04$ ) [665, 738].

Проводилась також оцінка ефективності ІАПФ після ІМ у хворих на СН із систолічною дисфункцією. Зокрема, SAVE (*Survival and Ventricular Enlargement Trial*) порівнювало терапію каптоприлом (стартова добова доза 18,75-37,5 мг з титруванням до 75-150 мг) та плацебо у хворих з ФВЛШ  $< 40\%$  без клінічних ознак СН (І клас NYHA). Терапію починали в період з 3-го до 16-го дня після виникнення ІМ. У групі каптоприлу виявлено істотне зниження відносних ризиків загальної та

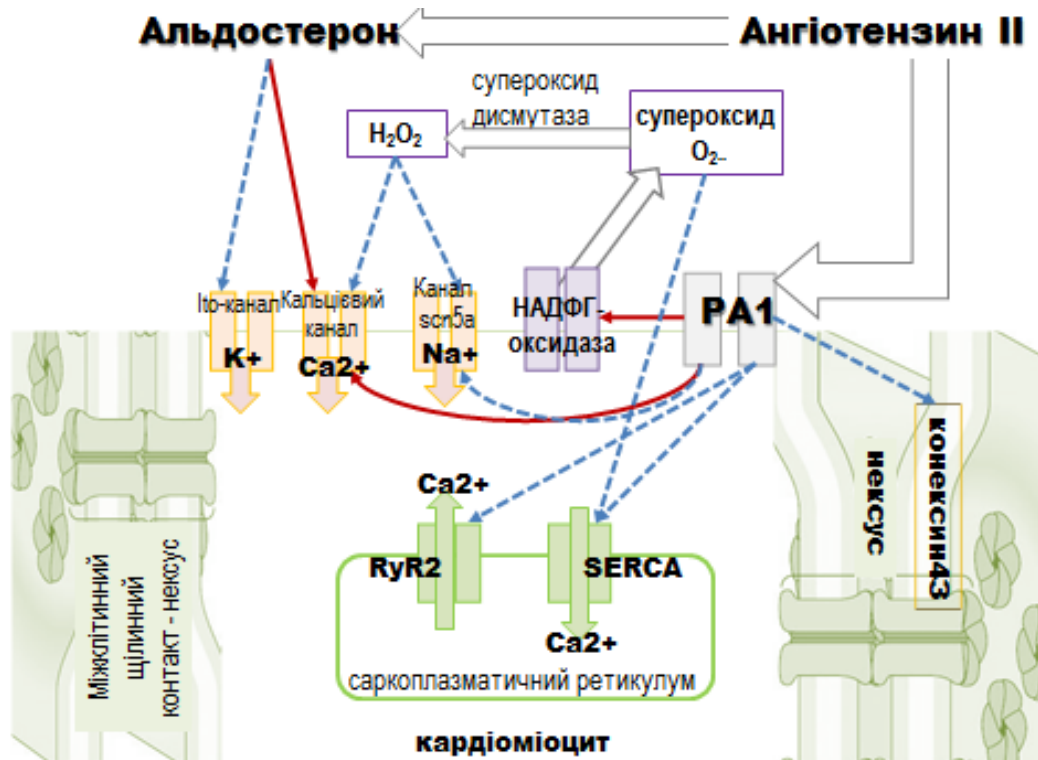
серцево-судинної смертності, розвитку тяжкої СН, фатального і не фатального реінфаркту. Ефективність еналаприлу у добовій дозі 20 мг була доведена у дослідженнях CONSENSUS, V-HeFT II та SOLVD, про що йшлося вище (розділ 4.2, табл. 4.2.1). У дослідженні AIRE (*Acute Infarction Ramipril Efficacy*) хворим з ознаками СН в періоді від 2-го до 9-го дня після виникнення ІМ призначали раміприл 5 мг/добу перші два дні, потім 10 мг/добу або плацебо. За 15 місяців спостереження у групі раміприлу істотно зменшився відносний ризик смерті на 20% (у перші 30 днів – на 27%) та РСС – на 30 %, незалежно від проведення тромболізісу. Проте, частота виникнення інсультів та реінфарктів суттєво не відрізнялась між групами. У ретроспективному дослідженні AIREX (*AIRE Extension study*) оцінювали виживання через 3 роки після закінчення дослідження AIRE. У групі плацебо<sub>AIREX</sub> загальна смертність склала 38,9%, а в групі раміприл<sub>AIREX</sub> – 27,5%, таким чином відносний ризик смертності під впливом терапії раміприлом зменшився на 36%. Дослідження TRACE (*Trandolapril Cardiac Evaluation*) вивчало ефективність трандолаприлу у хворих з ФВЛШ  $\leq 35\%$ , який призначали на 3-7-й день від виникнення гострого ІМ у початковій дозі 0,5 мг з подальшим збільшенням до 4 мг/добу. Тромболітична терапія проводилася у 44 % хворих. Виявлено зниження відносних ризиків загальної та серцево-судинної смертності, РСС, без істотного впливу на ризик реінфаркту. Загалом спостереження за учасниками дослідження TRACE тривало 12 років і виявило зниження загальної смертності ( $p=0,03$ ), частоти госпіталізацій від усіх причин ( $p < 0,001$ ) та з приводу ССЗ ( $p=0,047$ ), включаючи СН ( $p < 0,001$ ) у групі трандолаприлу [781].

#### 4.5. Аритмії

Останнім часом в літературі з'являється все більше повідомлень про роль активації РААС у патогенезі надшлуночкових та шлуночкових порушень ритму. У пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП) виявлено підвищені рівні АПФ та РА1 у лівому передсерді [541]. Вище ми вже зупинялися на РААС-залежних механізмах

гіпертрофії і фіброзу міокарда. Спричинена цими процесами неоднорідність тканини серця є одним з механізмів аритмогенезу.

Поza тим, Анг II активує ендотеліальну та ендоміокардіальну нікотинамід аденін динуклеотид фосфат гідрогеназ-оксидазу (НАДФГ-оксидазу) – багатокомпонентний ферментний комплекс, що каталізує утворення часточок реактивного кисню та супероксид-аніонів, тобто викликає окисний стрес – вагому ланку в патогенезі атеросклерозу, ішемії, гіпертрофії міокарда та СН [139, 276, 581, 640]. Ця ферментна система впливає і на виникнення аритмій (рис. 4.5.1). Так, у правому передсерді пацієнтів з ФП виявлено часточки реактивного кисню, утворені в основному під впливом міокардіальної НАДФГ-оксидази. На відміну від пацієнтів без аритмії, у сироватці крові хворих з персистою ФП були підвищені маркери окисного стресу: реактивні окисні метаболіти, відношення окиснених та відновлених форм глутатіону і цистеїну [653].



**Рисунок 4.5.1 – Аритмогенні впливи ренін-ангіотензин-альдостеронової системи**

Примітки: —→ – стимуляція, - - -→ – пригнічення, PA1 – рецептор ангіотензину першого типу; НАДФГ-оксидаза – нікотинамід аденін динуклеотид фосфат гідрогеназ оксидаза; RyR2 – випускний кальцієвий канал саркоплазматичного ретикулуму; SERCA –  $Ca^{2+}$ -аденозинтрифосфатазна помпа саркоплазматичного ретикулуму.

Ще одним механізмом аритмогенезу є вплив компонентів РААС на іонні канали (рис. 4.5.1). Так, при тривалій взаємодії Анг II з кардіоміоцитами відбувається перекисна активація ядерного чинника каппа В та транскрипційна деформація натрієвих каналів  $scn5a$ , внаслідок чого в них значно зменшується кількість білку та порушується потік іонів [647]. Альдостерон та Анг II впливають на калієві  $I_{to}$ -канали (to – transient outward = вихід назовні), які сприяють ранній фазі реполяризації (фаза 1) потенціалу дії. Внаслідок інкубації кардіоміоцитів шлуночків собаки з Анг II ці канали повільніше відновлювалися після інактивації [507]. У міоцитах шлуночків щура, під впливом Анг II та альдостерону зменшувалася амплітуда потоку через  $I_{to}$ -канали [466, 590]. Описана також здатність альдостерону посилювати надходження кальцію у кардіоміоцити [26]. Внутрішньоклітинні іонні зміни подовжують тривалість потенціалу дії та викликають дисперсію реполяризації, що сприяє виникненню аритмій.

Крім того, РААС порушує внутрішньоклітинний обмін кальцію, що також має аритмогенний ефект (рис. 4.5.1). Підчас систоли  $Ca^{2+}$  виходить із саркоплазматичного ретикулуму через  $RyR2$ -рецептор, а в діастолу повертається назад за допомогою помпи SERCA ( $Ca^{2+}$ -АТФазна помпа саркоплазматичного ретикулуму). Активуючи НАДФГ-оксидазу, Анг II порушує функцію помпи SERCA [342].

Описана також здатність РААС впливати на нексуси – міжклітинні контакти, що містять білкові канали у вигляді щілин, через які проходять невеликі молекули та іони, створюючи електричні та метаболічні зв'язки між сусідніми кардіоміоцитами (рис. 4.5.1). Канали мають гексамерну форму та утворені білками конексинами, яких щонайменше 15 видів [203]. Порушення структури та функції конексинів можуть викликати аритмії. Так, у мишей з підвищеною експресією кардіоспецифічного АПФ та високим рівнем Анг II у тканинах серця виявлено значне зниження фосфорильованого конексину43, що супроводжувалося виникненням шлуночкової тахікардії та РСС за відсутності структурних змін у серці [343]. При призначенні каптоприлу чи лозартану спостерігалось збільшення загального конексину43 у 2,4 рази ( $p=0,01$ ), підвищення коефіцієнту фосфорилування у 2,3 рази ( $p=0,005$ ) та покращення виживання – 0,78 за 10 тижнів (95% ДІ 0,64-0,92) у порівнянні з очікуваним виживанням  $< 0,50$  [587].

Як свідчать результати дослідження AFFIRM (*The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management*), застосування ІАПФ чи БРА зменшувало частоту рецидивів ФП у хворих з дисфункцією лівого шлуночка [585]. Лікування ІАПФ зменшувало необхідність проведення кардіоверсії у пацієнтів з персистуючою ФП [302]. У хворих на хронічну форму ФП комбінація еналаприлу з аміодароном зменшувала частоту рецидивів аритмії після кардіоверсії на 22,9% [814]. Ретроспективний аналіз результатів дослідження SOLVD (*The Studies Of Left Ventricular Dysfunction*) виявив зменшення імовірності виникнення ФП у пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка при лікуванні еналаприлом [525]. За результатами дослідження TRACE (*The Trandolapril Cardiac Evaluation study*) терапія трандолаприлом зменшувала частоту ФП після гострого ІМ у пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка [805].

Доведена також роль активації РААС у виникненні шлуночкових аритмій та РСС, особливо у пацієнтів зі зниженою ФВЛШ. У дослідженні *the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study* терапія раміприлом знижувала відносний ризик РСС у пацієнтів з високим ризиком [470].

#### 4.6. Хвороби нирок

Хронічна хвороба нирок (ХХН) поширена в усіх країнах світу і щороку спричиняє понад 830 тисяч смертей, а економічні витрати на замісну терапію при хронічній нирковій недостатності (ХНН) проблематичні навіть для високо розвинутих країн [202].

Діагностичними критеріями ХХН є ШКФ  $< 60$  мл/хв./ $1,73\text{м}^2$ , патологічні зміни в аналізі сечі і/чи морфологічному дослідженні біоптату нирок, що утримуються понад 3 місяці [600]. Найбільш часті причини – гіпертензивна та діабетична нефропатії. У Європі та Сполучених Штатах поширеність нефропатій з ШКФ  $< 60$  мл/хв./ $1,73\text{ м}^2$  у загальній популяції серед дорослих становить 4,6%, у порівнянні з 26,4% серед хворих на ЦД [164, 642]. Серед осіб, які починають діаліз, первинний діагноз ЦД мають 37% хворих, первинний діагноз АГ – 25%, тобто ці два захворювання спричиняють 62% усіх випадків термінальної НН [153].

Артеріальна гіпертензія може бути причиною, ускладненням і наслідком ХХН. Це також доведений чинник ризику у пацієнтів зі зниженою функцією нирок, контроль якого дає можливість сповільнити прогресування ХХН, запобігти або відтермінувати необхідність замісної терапії [21]. Діабетична нефропатія – мікросудинне ускладнення ЦД обох типів, що характеризується мікроальбумінурією на ранній стадії з подальшим розвитком протеїнурії та прогресивного незворотного зниження ШКФ. Її патоморфологічними ознаками є розширення мезангіальних клітин, накопичення білків позаклітинного матриксу, потовщення базальних мембран клубочків і тубулярного апарату, тубулоінтерстиційний фіброз, гломерулосклероз та дисфункція ниркового ендотелію [178, 399].

Незалежно від етіології, хронічні нефропатії мають багато спільних патогенетичних механізмів, які врешті призводять до втрати функціонуючих нефронів та фіброзу. Після початкового пошкодження відбувається гіпертрофія неушкоджених клубочків та суттєво зменшується тонус аферентних артеріол. Це збільшує гідравлічний тиск у гломерулярних капілярах, що призводить до гіперфільтрації. Такі зміни компенсують функцію ушкоджених нефронів, але поряд із тим спричиняють прогресуюче пошкодження інтактних нефронів. Підвищення перфузійного та внутрішньокапілярного тиску викликає механічне пошкодження трьох основних типів клубочкових клітин – подоцитів, ендотеліальних та мезангіальних клітин. Внаслідок порушення структури капілярної стінки виникає надмірна ультрафільтрація білка – *мікроальбумінурія* [98]. За визначенням – це екскреція альбуміну з сечею нижча від рівня, який визначається якісним тестом, але вища від рівня у загальній популяції = 30-300 мг/добу. Найбільш вагомими детермінантами мікроальбумінурії є цукровий діабет, підвищення систолічного і пульсового АТ [170, 632, 689]. Доведено, що мікроальбумінурія асоціюється зі збільшенням маси міокарда, порушенням геометрії та зниженням фракційного скорочення лівого шлуночка, підвищує ризик ССЗ і ускладнень [54, 262, 812].

Вагомим патогенетичним чинником ушкодження нирок є активація РААС, зокрема Анг II, причому більшість негативних впливів зумовлені не циркулюючим, а тканинним ферментом. Дисрегуляція РААС виникає як при АГ, так і при ЦД – гіперглікемія посилює утворення Анг II у мезангіальних клітинах клубочків [627].



Гемодинамічний вплив Анг II полягає у звуженні еферентних артеріол, що підвищує фільтраційний тиск та сприяє пошкодженню клубочків. Локально синтезований Анг II стимулює трансформуючий фактор росту  $\beta_1$ , який порушує авторегуляцію аферентних артеріол [753]. Подальше пошкодження клубочкового апарату нирок зумовлене негемодинамічними ефектами Анг II: 1) активація цитокінів, молекул клітинної адгезії (VCAM-1, ICAM-1) та інтегринів, які сприяють прилипанню циркулюючих імунокомпетентних клітин до капілярів, що викликає запалення стінки судини і сприяє тромбозу [17]; 2) стимуляція транскрипції хемокінів через шлях ядерного чинника каппа  $\beta$ , які сприяють активації і міграції макрофагів та інфільтрації ниркової тканини лейкоцитами [679]; 3) підвищення експресії трансформуючих факторів росту, які індукують синтез мезангіальних матриць та основного компонента базальної мембрани клубочків –  $\alpha_3$ -ланцюга колагену IV типу, що спричиняє проліферацію і фіброз [53, 282]; 4) стимуляція утворення клітинами ендотелію та гладких м'язів судин інгібітора-1 активатора плазміногену та тканинного інгібітора матриксної металопротеїнази 1, які пригнічують активність металопротеїназ і колагенази мезангіальних клітин, що викликає накопичення позаклітинного матриксу, гломерулосклероз і тубулоінтерстиційний фіброз [63, 734]; 5) апоптоз подоцитів внаслідок зменшення синтезу негативно заряджених протеогліканів і пригнічення транскрипції [214]. Таким чином, активація Анг II викликає протеїнурію, запалення, проліферативні зміни, апоптоз та фіброз [166].

Контроль АТ зменшує ступінь ушкодження нирок. На відміну від інших класів антигіпертензивних засобів, ІАПФ знижують не лише системний, а й внутрішньоклубочковий тиск, розширюючи еферентні та аферентні артеріоли. Це зменшує гіперфільтрацію та протеїнурію. За результатами міжнародного дослідження MICRO-HOPE (*Microalbuminuria, Cardiovascular, and Renal Outcomes in the Heart Outcomes Prevention Evaluation study*) терапія раміприлом істотно зменшувала середні значення відношення альбумін/креатинін у порівнянні з плацебо [502]. У дослідженні BENEDICT (*BErgamo NEphrologic DIabetic Complications Trial*) застосування трандолаприлу значно знижувало ризик мікроальбумінурії у порівнянні з традиційною терапією, тоді як верапаміл не впливав на екскрецію альбуміну [568].

Нефропротективний ефект ІАПФ пов'язаний не лише зі зниженням АТ та зменшенням протеїнурії, а й з усуненням інших впливів Анг II – запального, проліферативного, проапоптичного. Показаннями до застосування ІАПФ є первинні хвороби нирок (гломерулонефрити різної етіології) та вторинні нефропатії, причому захисний ефект проявляється на різних стадіях ураження. Доведена перевага ренопротективної дії ІАПФ у порівнянні з іншими класами антигіпертензивних препаратів. Так, за даними РКД у хворих на АГ з недіабетичною нефропатією та альбумінурією терапія еналаприлом більш ефективно запобігала виникненню термінальної НН, ніж терапія  $\beta$ -АБ, причому цей ефект не залежав від контролю АТ [697]. Аналогічні результати отримані у дослідженні AASK (*the African American Study of Kidney Disease trial*) щодо раміприлу, який виявився більш ефективним у сповільненні зниження ШКФ у хворих з гіпертензивним нефросклерозом порівняно з метопрололом та амлодипіном. Максимальний вплив раміприлу спостерігався у пацієнтів з рівнем альбумінурії  $> 200$  мг/добу [430]. У дослідженні REIN (*Ramipril Efficacy In Nephropathy*) також виявлено сповільнення зниження ШКФ та удвічі менший ризик комбінованої кінцевої точки, що включала термінальну НН і подвоєння рівня креатиніну у пацієнтів з хронічними нефропатіями та нефротичним рівнем протеїнурії під впливом раміприлу в дозі 1,25-5 мг/добу у порівнянні з плацебо та традиційними антигіпертензивними препаратами при однакових рівнях ДАТ  $< 90$  мм рт.ст. [719]. Додавання фелодипіну в дозі 5-10 мг/добу для більш інтенсивного зниження АТ  $< 130/80$  мм рт.ст. у дослідженні REIN-2 не виявило додаткових позитивних ефектів [331]. У дослідженні *Captopril Trial* доведена здатність каптоприлу сповільнювати погіршення функції нирок при діабетичній нефропатії у хворих на ЦД 1 типу, незалежно від контролю АТ [764]. За даними *G. Bakris et al.* у хворих на ЦД 2 типу з ХНН під впливом лізиноприлу чи недигідропіридинових БКК (верапамілу, дилтіазему) значно зменшувалась протеїнурія та повільніше прогресувала ХНН, ніж при лікуванні атенололом, не зважаючи на співставний антигіпертензивний ефект [335].

Однак, є дані про відсутність користі та навіть негативні наслідки від застосування ІАПФ. Зокрема, у Канаді проведене популяційне когортне дослідження, яке включало 6102 хворих на ЦД, що приймали антигіпертензивну терапію з 1982 до 1986 з подальшим спостереженням до кінця 1997 з ціллю виявлення термінальної

стадії ХНН. Встановлено, що у порівнянні з тiazидними діуретиками скориговані відношення швидкості виникнення термінальної НН склали 2,5 (95% ДІ 1,3-4,7) для ІАПФ, 0,8 (95% ДІ 0,5-1,4) для  $\beta$ -АБ та 0,7 (95% ДІ 0,4-1,3) для БКК. Впродовж перших трьох років спостереження це відношення для ІАПФ складало 0,8 (95% ДІ 0,3-2,5), після чого зросло до 4,2 (95% ДІ 2,0-9,0). Автори роблять висновок, що замість зниження довготривалого ризику виникнення термінальної стадії ХНН, при терапії ІАПФ спостерігається його підвищення [253].

Важливо підкреслити, що ризик виникнення серцево-судинних ускладнень та смертність від них у хворих на ХНН додіалізних стадій суттєво перевищує можливість дожити до термінальної стадії ХНН [216]. За даними дослідження NEOERICA (*The New Opportunities for Early Renal Intervention by Computerised Assessment*) у 74,6 % пацієнтів з ХНН 3-5 стадій (ШКФ < 60 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup>) діагностовано одне або більше ССЗ [562]. Проте, результати більшості досліджень не вказують на здатність ІАПФ зменшувати серцево-судинну захворюваність і смертність у хворих на ХНН (табл. 4.6.1).

**Таблиця 4.6.1. Рандомізовані дослідження, що вивчали вплив ІАПФ при ХНН**

Назва	N	Короткий опис	Результат	Джерело
AIPRI	583 <sup>1</sup>	подвійно сліпе порівняння беназеприлу і плацебо тривалістю 36 місяців	у групі беназеприлу ↓ ризиків ХНН на 38%, подвоєння рівня креатиніну – на 53% (p<0,05)	[301]
DETAIL	250 <sup>2</sup>	подвійно сліпе багатоцентрове порівняння телмісартану 40-80 мг і еналаприлу 10-20 мг тривалістю 5 років	вплив на ШКФ, креатинін сироватки, альбумінурію, випадки ТСХНН і ЗС співставні; переносність телмісартану краща	[23]
EUCLID	530 <sup>3</sup>	подвійно сліпе порівняння лізиноприлу і плацебо тривалістю 2 роки	лізиноприл ↓ альбумінурію на 18,8%, мікроальбумінурію на 49,7%; ↓ частоти прогресування ретинопатії ≥ 1 ступіня за 5-ступеневою шкалою (p<0,05)	[440]
BRILLIANT	335 <sup>2</sup>	подвійно сліпе порівняння лізиноприлу і ніфедипіну пролонгованої дії	при однаковому ↓ АТ, лізиноприл ефективніше ↓ мікроальбумінурію	[553]
CALM	199	порівняння кандесартану, лізиноприлу та їх комбінації	при однаковому ↓ АТ лізиноприл ефективніше ↓ альбумінурію (p=0,058); комбінована терапія більш ефективно ↓ АТ, ніж монотерапія	[696]
MICRO HOPE	3577 <sup>2</sup>	подвійне сліпе 2x2 факторне порівняння раміприлу і плацебо	за 4 роки раміприл істотно ↓ протеїнурію і ризик ретинопатії нефропатії, діалізу	[502]

DIAB-HYCAR	4912 <sup>2</sup>	подвійно сліпе вивчення впливу субгіпотензивної дози раміприлу (1,25 мг/д.), на частоту серцево-судинних ускладнень, смертність і розвиток ТСХНН	за 6 років низькі дози раміприлу не впливали на серцево-судинні і ниркові результати, незважаючи на ↓АТ і альбумінурії	[492]
TRENDY	96 <sup>4</sup>	подвійно сліпе плацебо-контрольоване порівняння впливу телмісартану (40-80 мг) і раміприлу (10 мг) в комбінації зі стандартною терапією (гідрохлортіазид, метопролол або атенолол) на зміну ниркового кровотоку, опір ниркових судин і екскрецію альбуміну з сечею	за 9 тижнів телмісартан на 7% ↓ нирковий судинний опір, ↑ нирковий плазмотік у спокої (p <0,05 порівняно з початковим) та після інфузії N-монометил-L-аргініну (L-NMMA) (p <0,001) і ↓ добову альбумінурію (9,0 → 7,2 мг, p <0,05); раміприл лише ↑ плазмотік після інфузії L-NMMA (p <0,02)	[571]
REIN	352 <sup>5</sup>	подвійно сліпе (2 роки), потім відкрите (3 роки) порівняння раміприлу і плацебо	через 1 місяць у групі раміприлу істотно менша частота ↓ ШКФ; через 5 років протеїнурія ↓ на 13% у групі раміприлу і ↑ на 15% у групі плацебо (p<0,05); необхідність трансплантації нирок і діалізу нижча у групі раміприлу (p<0,05); протеїнурія і ТС ХНН частіші у групі плацебо (p<0,05)	[575]

*Примітка: N – кількість учасників дослідження; <sup>1</sup> – пацієнти з хронічною нирковою недостатністю; <sup>2</sup> – хворі на цукровий діабет 2 типу з нефропатією; <sup>3</sup> – хворі на цукровий діабет 2 типу з нефропатією і ретинопатією; <sup>4</sup> – хворі на цукровий діабет 2 типу з АГ та початковою нефропатією; <sup>5</sup> – хворі з недіабетичною нефропатією та протеїнурією; ↓ - зниження / зменшення, ↑ - збільшення / підвищення; ЗС – загальна смертність; ТС ХНН – термінальна стадія хронічної ниркової недостатності; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.*

Можливими наслідками ХХН є: 1) зворотній розвиток – при своєчасному та адекватному лікуванні за умови, що ШКФ > 60 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup>; 2) стабілізація зі значним відтермінуванням потреби у замісній терапії (діаліз, трансплантація); 3) подальше прогресування до термінальної ХНН чи виникнення екстрауренальних ускладнень, насамперед серцево-судинних і метаболічних [415].

Зауважимо, що пригнічення Анг II покращує функцію нирок та викликає регрес гістологічних пошкоджень. Дослідження, проведені у хворих на ЦД 1 типу з мікроальбумінурією, вказують на зменшення товщини клубочкової базальної мембрани через 3-5 років спостереження при лікуванні периндоприлом та еналаприлом [421, 426, 498]. У хворих на ЦД 2 типу з мікро- або макроальбумінурією

через 2 роки спостереження виявлено значне збільшення об'єму інтерстицію кіркового шару нирок у групі плацебо, чого не спостерігалось у групі периндоприлу [538].

Враховуючи усе сказане, метою терапії хворих на ХХН є досягнення регресу патологічних змін у нирках та відновлення їх функції або принаймні сповільнення прогресування патологічних змін для максимально тривалого відтермінування потреби замісної терапії, а також профілактика ускладнень. Двома основними завданнями є досягнення ЦАТ та ліквідація протеїнурії. Цільовий рівень АТ залежить від добової протеїнурії:

$< 1 \text{ г} \rightarrow \text{АТ} < 130/80 \text{ мм рт. ст.}; > 1 \text{ г} \rightarrow \text{АТ} < 125/75 \text{ мм рт. ст.}$

Протеїнурія повинна бути мінімальною, в ідеалі – відсутньою [186].

Відповідно до рекомендацій Національного Ниркового Фонду (2003) [641] та ЄКТ (2013, 2016) [224, 226] ІАПФ є препаратами вибору для:

- сповільнення прогресування ХХН будь-якої етіології (↓ протеїнурії, контроль АТ)
- лікування АГ в осіб з мікроальбумінурією, безсимптомним атеросклерозом, ГЛШ, перенесеним ІМ, оклюзивними хворобами периферійних артерій, ЦД та метаболічним синдромом
- профілактика, лікування і зниження смертності при СН зі зниженою ФВЛШ

Перед призначенням ІАПФ слід обов'язково визначити рівень креатиніну в сироватці крові та розраховувати ШКФ. У пацієнтів зі збереженою функцією нирок перевага надається препаратам, які мають доказовість щодо запобігання серцево-судинних ускладнень, а пацієнтам зі зниженою функцією нирок краще призначати ІАПФ з доведеними нефропротективними властивостями (табл. 4.6.1): беназеприл, еналаприл, лізиноприл, раміприл, трандолаприл. Зауважимо, що при ССЗ та СН можна застосовувати усі вказані препарати, крім беназеприлу (див. розділ 2). У хворих на ЦД 1 типу з початковими стадіями діабетичної нефропатії доказову базу мають каптоприл, еналаприл, лізиноприл, раміприл та периндоприл (I A), тоді як на пізніх стадіях діабетичної нефропатії – лише каптоприл. У хворих на ЦД 2 типу на початкових стадіях діабетичної нефропатії раміприл та еналаприл здатні зменшити частоту виникнення ІМ, інсульту та смертність від ССЗ [183].

При застосуванні ІАПФ з переважно нирковим шляхом елімінації (каптоприл, лізиноприл, еналаприл, квінаприл) можливе погіршення функції нирок, що проявляється прогресуючим зниженням ШКФ, підвищенням креатиніну  $> 221$  мкмоль/л, гіперкаліємією (максимальний ризик при ішемічній нефропатії внаслідок двобічного стенозу ниркових артерій, застійній СН, АГ на тлі нефросклерозу, в осіб віком понад 70 років). У цьому випадку дозу препарату треба зменшити удвічі або замінити на ІАПФ з подвійним чи печінковим шляхом виведення (моєксиприл, спіраприл, фозиноприл). Якщо незважаючи на ці заходи, рівень креатиніну залишається підвищеним ( $> 20\%$  від початкового рівня), а ШКФ прогресивно знижується впродовж 1-2 тижнів, терапію ІАПФ треба припинити.

Призначаючи будь-який ІАПФ, потрібно дотримуватися загальних правил: 1) починати терапію з невеликої дози, поступово титруючи її до максимально ефективної; 2) дотримуватися низькосольової дієти – вміст кухонної солі в добовому раціоні менше 5 г; 3) контролювати рівні АТ, креатиніну та калію сироватки крові; 4) при ХНН буди-які ІАПФ застосовувати в дозах на 25-50% менших, ніж у осіб із збереженою функцією нирок.

Важливо враховувати елімінацію ІАПФ у пацієнтів, які перебувають на замісній терапії. При гемодіалізі та перитонеальному діалізі каптоприл, еналаприл, лізиноприл, периндоприл та спіраприл елімінуються; тоді як беназеприл, квінаприл, раміприл, фозиноприл та цилазаприл мають низький діалітичний кліренс.

Альтернативою до ІАПФ є БРА. При неможливості застосування інгібіторів РААС слід призначати наступні групи антигіпертензивних препаратів: діуретики / моксонідин  $\rightarrow$  БКК (дилтазем, верапаміл, фелодипін, лерканідипін)  $\rightarrow$   $\beta$ -АБ (невіболол, карведилол, бісопролол, метопрололу сукцинат). При неефективності монотерапії використовують комбінації. Найчастіше призначають поєднання «ІАПФ + БРА», «ІАПФ/БРА + діуретик», «ІАПФ/БРА + БКК».

#### 4.7. Діабет і предіабет

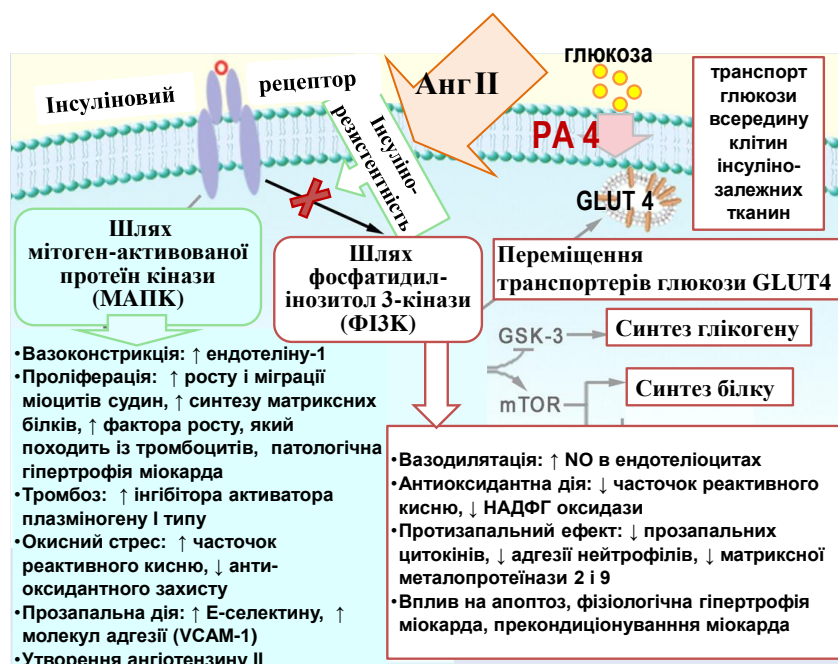
При ЦД спостерігаються складні біохімічні процеси, зумовлені гіперглікемією та інсулінопенією і/чи інсулінорезистентністю (ІР), які часто проходять за типом

ланцюгових реакцій, підсилюючи одна одну та формуючи численні згубні кола. Наслідками цих змін є окисний стрес, активація запалення, протромботичний стан, дисфункція ендотелію, потовщення та пошкодження судинної стінки, порушення структури і функції судин, стимуляція апоптозу, прискорення атерогенезу, формування атером та їх дестабілізація, що пояснює виникнення мікро- і макросудинних ускладнень та негативний вплив метаболічних порушень на перебіг ССЗ. Про мікросудинні ускладнення йшлося у попередньому розділі. Зараз детальніше зупинимося на макросудинних ускладненнях діабету.

Для ЦД характерне багатосудинне ураження з великою кількістю атеросклеротичних бляшок, переважання бляшок з великим ліпідним ядром, що підвищує ризик виразкування і тромбозу [93, 242]. Вказані морфологічні зміни є передумовою високої частоти серцево-судинних ускладнень і смертності, що у 2-4 рази перевищують загальнопопуляційні показники [780]. У хворих на діабет ІМ виникає учетверо, а повторний інфаркт – удвічі частіше, ніж в осіб без ЦД [635]. Характерними також є безбольова ішемія міокарда і діабетична кардіоміопатія, що супроводжується ремоделюванням і зміною геометрії ЛШ, раннім виникненням діастолічної дисфункції, до якої невдовзі приєднуються систолічна дисфункція, порушення варіабельності ритму серця, електрична нестабільність міокарда [4, 9, 10].

При ІР серцево-судинна система більш чутлива до несприятливих ефектів РААС, про що свідчить часте виникнення дифузного захворювання артерій і ГЛШ у хворих на ЦД 2 типу, навіть за умови нормальних рівнів АТ та ліпідів крові [557]. Порушення передачі сигналів через шлях фосфатидилінозитол 3-кінази (ФІЗК) – це основний прояв ІР на внутрішньоклітинному рівні (рис. 4.7.1). При цьому сигнальний шлях мітоген-активованої протеїн кінази залишається інтактним, але передача сигналів інсуліну цим шляхом стимулює ендогенне утворення Анг II [588]. Останній викликає ІР, порушуючи активність ФІЗК. Подібно до інсуліну, Анг II стимулює фосфорилування залишків тирозину у субстратах-1 та -2 інсулінового рецептора, внаслідок чого вони зв'язуються з ФІЗК. Але, на відміну від інсуліну, Анг II пригнічує активність ФІЗК і зменшує його інсулін-індуковану активацію. Ці ефекти реалізуються через РА1 [389]. Цікаво, що РА4 знайдені у везикулах транспортера глюкози GLUT4, який відповідає за переміщення глюкози з крові всередину клітини

[798]. Отже, процес захоплення глюкози інсуліно-залежними клітинами також пов'язаний з РААС (рис. 4.7.1).



**Рисунок 4.7.1. Інсуліновий рецептор, сигнальні шляхи інсуліну, взаємодія з ангіотензином II**  
Примітки: Анг II – ангіотензин II, РА4 – рецептори ангіотензину четвертого типу, GLUT4 – транспортер глюкози в інсулінозалежних тканинах

Таким чином, необхідність блокади РААС патогенетично обґрунтована та особливо актуальна у хворих на ЦД. Окрім розладів вуглеводного і ліпідного метаболізму, у них частіше, ніж у загальній популяції, зустрічаються АГ та ССЗ, підвищений ризик кардіоваскулярних подій та специфічних для діабету мікросудинних ускладнень. У комплексному впливі на усі ці прояви доведена користь від застосування ІАПФ. За даними РКД, учасниками якого були 3577 хворих на ЦД, лікування раміприлом знижує ризик комбінованої кінцевої точки, що включає ІМ інсульт та серцево-судинну смертність, на 25% ( $p=0,0004$ ), ризик ІМ на 22%, інсульту на 33%, смерті від ССЗ на 37%, загальної смертності на 24%, реваскуляризації на 17%, маніфестної нефропатії на 24% [502]. На протигагу цим даним, опублікований 2016 року мета-аналіз, що включав 19 РКД (25 414 хворих на ЦД), не виявив переваг блокаторів РААС перед тіазидними діуретиками,  $\beta$ -АБ та дигідропіридиновими БКК. Застосування ІАПФ / БРА асоціюється з таким самим ризиком загальної смертності (відносний ризик 0,99; 95% ДІ 0,93-1,05), серцево-судинної смертності (1,02; 0,83-1,24), ІМ (0,87; 0,64-1,18), стенокардії (0,80; 0,58-1,11), інсульту (1,04; 0,92-1,17), СН



(0,90; 0,76-1,07), реваскуляризації (0,97; 0,77-1,22) і термінальної стадії НН (0,99; 0,78-1,28), як і при лікуванні антигіпертензивними препаратами інших класів [398].

**Особливості лікування АГ у хворих на цукровий діабет.** Для зменшення ризику НН, втрати зору та судинних катастроф хворим на ЦД рекомендовано досягнути таких цільових рівнів АТ [10, 803]:

- за відсутності ускладнень < 140/80 мм рт. ст.;
- при кардіо- та цереброваскулярних хворобах, ретинопатії та дисфункції нирок (альбумінурія, ШКФ < 60 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup>, відношення альбумін-креатинін у сечі  $\geq 300$  мг/г креатиніну)  $\leq 130/80$  мм рт. ст.

Як антигіпертензивні препарати першої лінії ІАПФ рекомендовані [743]:

- хворим на ЦД 1 типу з будь-яким ступенем альбумінурії → сповільнення зниження ШКФ та прогресування нефропатії
- хворим на ЦД 2 типу з відношенням альбумін/креатинін у сечі 30-299 мг/г креатиніну → сповільнення підвищення цього відношення

У більшості випадків монотерапія не спроможна забезпечити адекватний контроль АТ. Це аргументує необхідність застосування комбінації 2-4 препаратів з обов'язковим включенням ІАПФ або БРА (відповідно до толерантності), але поєднувати їх один з одним не рекомендується через підвищений ризик побічних ефектів – гіперкаліємії, синкопальних станів і гострого пошкодження нирок [10, 743].

При порівнянні впливу 1-річної терапії ІАПФ периндоприлом (4 мг/добу) і БРА кандесартаном (8 мг/добу) у хворих на ЦД 2 типу з добрим глікемічним контролем та АГ 1 ступеня встановлено, що обидва препарати ефективно знижували АТ ( $p < 0,01$ ) та альбумінурію ( $p < 0,05$ ). Але на показники вуглеводного і ліпідного обміну краще впливав периндоприл, зменшуючи рівні глікемії та інсулінемії натще, індексу НОМА, ХС, ЛП(а) та ХС ЛПНГ ( $p < 0,05$  у порівнянні з початковими показниками), чого не було у групі кандесартану [241]. У дослідженні ADVANCE (*the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation Trail*) показано, що лікування хворих на ЦД 2 типу фіксованою комбінацією «периндоприл + індапамід» суттєво знижує ризик загальної і серцево-судинної смертності та мікро- і макроваскулярних ускладнень [460]. Аналіз результатів 6-річного спостереження за учасниками цього дослідження – ADVANCE-ON (*ADVANCE-Post-Trial Observational*

*Study*) повідомив, що ефект зниження ризику загальної і серцево-судинної смертності у групі втручання зменшився, але залишився статистично достовірним [547]. Як свідчать результати РКД ACCOMPLISH (*The Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension Trial*) при лікуванні комбінацією «беназеприл + амлодипін» спостерігалось зниження захворюваності та смертності, на відміну від застосування комбінації «беназеприл + гідрохлортіазид» [326, 346]. Призначаючи ІАПФ/БРА, особливо у поєднанні з діуретиками чи БКК, слід часто контролювати рівні креатиніну і калію в крові та рШКФ [743].

**Особливості лікування ІХС у хворих на ЦД.** За відсутності протипоказань усім пацієнтам рекомендовано призначати аспірин і статини (*рівень доказів А*), для зниження ризику серцево-судинних подій – ІАПФ (*С*), а після перенесеного ІМ – β-АБ щонайменше два роки (*В*) [743].

**Предіабет** або «недіабетична» чи «проміжна» гіперглікемія або «порушення гомеостазу глюкози» або «порушення регуляції обміну глюкози» – це стан, коли рівень глюкози в крові перевищує нормальні значення, але не відповідає критеріям діабету [554]. Це збірне поняття, яке включає порушення глікемії натще (ПГН), порушення толерантності до глюкози (ПТГ) або їх поєднання [572]. Діагностичні критерії предіабетичних розладів запропоновані Всесвітньою Організацією Охорони Здоров'я спільно з Міжнародною Федерацією з вивчення діабету та Американською Асоціацією з вивчення діабету дещо відрізняються [394, 400] (табл. 4.7.1).

**Таблиця 4.7.1. Діагностичні критерії порушень регуляції обміну глюкози**

Критерії	Нормальна регуляція обміну глюкози	Предіабет		Цукровий діабет
		Порушення глікемії натще	Порушення толерантності до глюкози	
ВООЗ/МФД (2005)	$G_0 < 6,1$ $G_{120} < 7,8$	$G_0 6,1 - 6,9$ $G_{120} < 7,8$	$G_0 < 7,0$ $G_{120} 7,8 - 11,0$	$G_0 \geq 7,0$ або $G_{120} \geq 11,1$
ААД (2010)	$G_0 < 5,6$	$G_0 5,6 - 6,9$ ; $A_{1c} 5,7 - 6,4$	$G_0$ не вимагається; $G_{120} 7,8 - 11,1$ ; $A_{1c} 5,7 - 6,4$	$G_0 \geq 7,0$ або $G_{120} \geq 11,1$ або $A_{1c} \geq 6,5$

*Примітки: ААД – Американська Асоціація з вивчення діабету; ВООЗ/МФД – Всесвітня Організація Охорони Здоров'я / Міжнародна Федерація з вивчення діабету;  $G_0$  – рівень глюкози в плазмі крові натще, ммоль/л;  $G_{120}$  – глікемія на 120-й хвилині після стандартного (75 г) орального навантаження глюкозою, ммоль/л;  $A_{1c}$  – глікований гемоглобін, %.*

Вважають, що усі форми діабету проходять стадію предіабету [554].

Важливо, що ІР та пов'язані з нею патологічні зміни значно випереджують дисглікемію, тому вже на стадії предіабету можливі ті самі метаболічні розлади, що й при ЦД 2 типу [11]. В осіб з предіабетом серцево-судинна захворюваність та смертність приблизно на 50% вища, ніж у людей з нормальною регуляцією [76]. Першим великим дослідженням, яке показало, що предіабет призводить до макросудинних ускладнень та несприятливо впливає на прогноз, було РКД DECODE (*Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe*). Воно включало 22514 осіб з багатьох країн Європи та виявило, що серцево-судинні ускладнення і смертність лінійно пов'язані з рівнями глікемії натще і після навантаження [552, 597]. У хворих на ІХС порушення гомеостазу глюкози спостерігаються частіше, ніж у загальній популяції [167]. У дослідженні GAMI (*Glucose Abnormalities in Patients with Myocardial Infarction*), яке включало 181 хворого з гострим ІМ без попередніх порушень вуглеводного обміну, проведений перед випискою зі стаціонару глюкозотолерантний тест виявив НРГ лише у третини хворих (33%), ПТГ – у 35%, уперше виявлений ЦД 2 типу – у 31% [551]. За результатами *the Euro Heart Survey*, до якого включено 4961 хворого на ІХС з 25 країн Європи, лише 29% осіб мали нормальну регуляцію обміну глюкози, 31% діагностований ЦД, 12% уперше виявлений ЦД, 25% ПТГ та 3% ПГН [787].

Порушення регуляції обміну глюкози є потенційно зворотними. Модифікація способу життя (відмова від шкідливих звичок, достатня фізична активність, зменшення надмірної маси тіла) і медикаментозна терапія (метформін, акарбоза, тіазолідиндіони) дозволяють відтермінувати діабет або навіть нормалізувати обмін глюкози. Раніше вважалося, що ІАПФ є метаболічно нейтральними. На сьогодні є все більше доказів того, що блокада РААС сприятливо впливає не лише на обмін глюкози, а й на наслідки порушень вуглеводного метаболізму. Так, у тварин з ожирінням під впливом периндоприлу чи ірбесартану підвищувалася чутливість до інсуліну, знижувалася активність трансаміназ, зменшувалися рівні маркерів запалення (ФНП- $\alpha$ , інтерлейкін-6) і сповільнювалося прогресування неалкогольного стеатогепату і фіброзу печінки [244]. За даними проведеного в 2005 мета-аналізу усіх досліджень, які вивчали вплив ІАПФ та БРА, обидві групи здатні знижувати частоту

нових випадків ЦД – на 27% та 23% відповідно [303]. Вплив ІАПФ на ризик діабету у порівнянні з препаратами інших класів підсумовано у табл. 4.7.2.

**Таблиця 4.7.2. Дослідження, які оцінювали частоту виникнення нових випадків діабету при застосуванні ІАПФ у порівнянні з препаратами інших груп або плацебо**

Дослідження	N	Тривалість спостереження (роки); частота нових випадків ЦД у різних групах (відносний ризик; 95% ДІ)	Джерело
STOP-Hypertension - 2	6614 <sup>2</sup>	5 <sup>*</sup> ; діуретики, β-АБ 4,9%, ІАПФ 4,7% (0,96; ДІ 0,72-1,27)	[91]
ANBP2	6083 <sup>2</sup>	4,1 <sup>**</sup> ; еналаприл 4,9%, гідрохлортіазид 7,1% (0,66; 0,54-0,85)	[397]
SOLVD	4228 <sup>4</sup>	3,4 <sup>*</sup> ; еналаприл 5,9%, плацебо 22,4% (0,26; 0,13-0,53)	[526]
CAPP	10985 <sup>1</sup>	6,1 <sup>*</sup> ; каптоприл 6,5%, діуретик/β-АБ 7,3% (0,79; 0,67-0,94)	[427]
ALLHAT	33357 <sup>1</sup>	4,9 <sup>*</sup> ; лізиноприл 8,1%, хлорталідон 11,6% (0,70; 0,56-0,86)	[624]
HOPE	9297 <sup>3</sup>	5 <sup>*</sup> ; раміприл 3,6%, плацебо 5,4% (0,66; 0,51-0,85)	[470]
PEACE	8290 <sup>5</sup>	4,8 <sup>**</sup> ; трандолаприл 9,8%, плацебо 11,5% (0,83; 0,72-0,96)	[307]

Примітка: N – кількість учасників; \* – середнє значення; \*\* – медіана; <sup>1</sup> – хворі на артеріальну гіпертензію; <sup>2</sup> – хворі на артеріальну гіпертензію похилого віку; <sup>3</sup> – хворі на артеріальну гіпертензію з високим ризиком; <sup>4</sup> – хворі з дисфункцією лівого шлуночка; <sup>5</sup> – хворі на стабільні форми ішемічної хвороби серця.

У дослідженні ANBP2 (*The 2<sup>nd</sup> Australian National Blood Pressure Study*) порівнювали вплив еналаприлу та гідрохлортіазиду на виникнення ЦД та серцево-судинних ускладнень у 6083 пацієнтів з АГ похилого віку. За час спостереження було виявлено 338 нових випадків ЦД – 138 у групі еналаприлу та 200 у групі гідрохлортіазиду ( $p < 0,001$ ). Еналаприл знижував ризик виникнення ЦД на 31% [397]. Це підтверджено дослідженням SOLVD (*the Studies Of Left Ventricular Dysfunction*), яке включало 4228 хворих на СН. У групі еналаприлу діабет виник у 9 пацієнтів / 5,9%, у групі плацебо – у 31 / 22,4% ( $p < 0,0001$ ). Після багатофакторного аналізу еналаприл залишався найбільш потужним чинником зниження ризику ЦД (відношення ризиків 0,22; 95% ДІ 0,10-0,46;  $p < 0,0001$ ), причому максимальний ефект спостерігався у хворих з ПГН [526]. Результати дослідження HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation*), учасниками якого були хворі на АГ з високим ризиком, вказують на антидіабетогенний вплив раміприлу: 102 випадки ЦД у порівнянні із 155 у групі плацебо (відносний ризик 0,66,  $p < 0,001$ ); 299 ускладнень, пов'язаних з ЦД у групі раміприлу проти 354 у групі плацебо (відносний ризик 0,84;  $p = 0,03$ ) [470].

В літературі мало даних щодо порівняння впливу різних представників класу ІАПФ на вуглеводний обмін. В одному невеликому дослідженні вивчали ефект

лікування еналаприлом, лізиноприлом та периндоприлом у хворих на есенціальну АГ (n=52, середній вік 47 років, тривалість терапії 12 тижнів). Встановлено, що істотні зміни викликав лише лізиноприл. Цікаво, що суттєве покращення показників глюкози та інсуліну крові та незначне підвищення ХС ЛПВГ і зниження ТГ крові спостерігалось лише у пацієнтів з ПТГ чи ІР (53,8%); в інсуліночутливих пацієнтів з еуглікемією метаболічні показники не змінювались [473].

Механізми антидіабетичного ефекту ІАПФ складні і до кінця не з'ясовані. Вони можуть бути пов'язаними з пригніченням руйнування брадикініну та інших ендогенних кінінів, котрі посилюють чутливість тканин до інсуліну [456, 601]. Кініни сприяють синтезу NO та простагландинів E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, які покращують метаболізм глюкози при фізичному навантаженні та підвищують чутливість м'язів до інсуліну, внаслідок чого посилюється утилізація глюкози і зменшується гіперглікемія [20, 246, 255, 767]. Ангіотензин II присутній як у клітинах скелетних м'язів, так і в артеріолах, що їх кровопостачають. Викликаючи вазоконстрикцію і впливаючи на сигнальні шляхи інсуліну, Анг II порушує кровопостачання м'язів та функцію транспортера глюкози GLUT4, що зменшує її проникнення всередину клітин. Його блокада під впливом ІАПФ усуває ці ефекти і покращує інсуліночутливість м'язів [95, 138]. Покращення кровопостачання підшлункової залози також може позитивно впливати на функцію β-клітин і сприяти кращому вивільненню інсуліну [39].

Крім того, підвищений рівень Анг II пригнічує диференціювання преадипоцитів до зрілих адипоцитів, що погіршує їх здатність акумулювати жири. Як наслідок, ліпіди відкладаються ектопічно – у печінці, скелетних м'язах, підшлунковій залозі. Зниження рівнів Анг II під впливом ІАПФ покращує адипоцитогенез, сприяє утворенню зрілих адипоцитів та перерозподілу жиру, внаслідок чого покращується чутливість периферійних тканин до інсуліну [130, 274]. Ще одним антидіабетичним механізмом дії ІАПФ є вплив на адипоцитокіни. Лікування раміприлом підвищує рівень циркулюючого адипонектину *in vitro* та *in vivo*, що посилює експресію клітинного ретинол-зв'язувального білка-1, ген якого регулюється сигнальним каскадом АПФ. Збільшення цього білка викликає активацію ретинол-залежних ядерних рецепторних білків (RAR/RXR) та перехресну активацію рецепторів активатора проліферації пероксисом (PPAR). Як наслідок посилюється синтез

адипонектину, що позитивно впливає на гомеостаз адипоцитів, покращує чутливість до інсуліну, зменшує ризик серцево-судинних ускладнень [294].

Є також дослідження, які не підтверджують антидіабетичного ефекту ІАПФ. Зокрема, проспективне РКД DREAM (*The Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication*) включало 5269 осіб, половина з яких приймала раміприл в дозі до 15 мг/добу (медіана періоду спостереження 3 роки). При лікуванні раміприлом знижувалася глікемія після навантаження – середня різниця порівняно з групою плацебо 0,3 ммоль/л ( $p=0,01$ ), однак частота виникнення ЦД не відрізнялася між групами (відношення ризиків 0,91,  $p=0,15$ ) [449].

#### **4.8. Дисліпідемії, порушення метаболізму ліпідів, атерогенез та ендотеліальна дисфункція**

Дисліпідемії – це порушення ліпідного чи ліпопротеїнового спектру крові, зокрема, підвищення рівнів загального холестерину (ХС), холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ) і тригліцеридів (ТГ) та зниження холестерину ліпопротеїнів високої густини (ХС ЛПВГ). Вплив ліпідів на розвиток серцево-судинних захворювань та ускладнень відомий давно, тому в усіх сучасних рекомендаціях основною метою первинної та вторинної профілактики є зниження ХС ЛПНГ з пріоритетним призначенням інгібіторів 3-гідрокси-3-метил-глутарил-коензим А редуктази (статинів) особам з підвищеним серцево-судинним ризиком [4, 531]. Доцільність такої терапії аргументована великою доказовою базою, яка засвідчує зменшення захворюваності і смертності від ССЗ внаслідок зниження ХС ЛПНГ [676]. Згідно рекомендацій ЄКТ 2012 року для пацієнтів без атеросклерозу цільові рівні ХС повинні складати  $< 4,5$  ммоль/л, ХС ЛПНГ  $< 2,5$  ммоль/л. Для осіб з дуже високим ризиком, до яких відносять хворих на ІХС, ЦД та пацієнтів з оклюзивним ураженням периферійних артерій, запропоновано більш жорсткий цільовий рівень ХС ЛПНГ  $< 1,8$  ммоль/л [531].

Гіперліпідемія активує основні компоненти РААС – АПФ та Анг II. Так, у тварин з гіперхолестеринемією виявлено підвищену активність судинного АПФ та посилену експресію РА1 в ділянках атеросклеротичного пошкодження судин [579,

580]. Те саме спостерігається у людей, особливо у нестабільних атеросклеротичних бляшках [284, 540]. Окислені ЛПНГ викликають аналогічний ефект у клітинах гладких м'язів та ендотелію судин [584, 654]. Експресія PA1 у тромбоцитах лінійно пов'язана з концентрацією ХС ЛПНГ у плазмі крові. При введенні Анг II хворим на АГ підвищення тиску виникало лише в осіб з гіперхолестеринемією, а під дією статинів зменшувалися як рівень АТ, так і ступінь експресії PA1 [411].

Навіть за умови нормальних показників ліпідів крові, порушення обміну на клітинному рівні відіграють важливу роль в атерогенезі, насамперед у виникненні серцево-судинних подій. У нестабільних атеросклеротичних бляшках та в плазмі крові пацієнтів з гострим коронарним синдромом виявлено велику кількість окислених ЛПНГ, хоча концентрації стандартних показників ліпідограми (ХС, ХС ЛПНГ) істотно не відрізнялись від контролю [520]. Окислені ЛПНГ зв'язуються з високоафінними лектиноподібними рецепторами LOX-1 на поверхні ендотеліальних клітин артерій, що сприяє їх проникненню всередину клітини, причому Анг II посилює експресію LOX-1 рецепторів через PA1 [133]. Окрім внутрішньоклітинної акумуляції окислених ЛПНГ, активація LOX-1 рецепторів стимулює сигнальний шлях мітоген-активованої протеїнкінази (рис. 4.7.1), викликає апоптоз, експресію молекул адгезії та приєднання моноцитів до ендотеліальних клітин [121, 122].

З іншого боку, активація РААС порушує метаболізм ліпідів та сприяє накопиченню ХС у макрофагах, міоцитах та ендотеліоцитах судинної стінки. Надмірна кількість ХС всередині клітин є наслідком підвищеного поглинання окислених ЛПНГ або посилення внутрішньоклітинного синтезу ХС. Відомо, що Анг II може зв'язуватися з ЛПНГ та утворювати модифікований ліпопротеїн, який швидко поглинається скавенджер-рецепторами макрофагів, внаслідок чого в них накопичується ХС [110]. Неконтрольоване захоплення ХС – одна з причин перетворення макрофагів у пінисті клітини, що є ключовим моментом у формуванні атеросклеротичної бляшки [546]. У відповідь на підвищення внутрішньоклітинного вмісту ХС зменшується експресія ЛПНГ-рецепторів, а отже припиняється проникнення ЛПНГ з крові у клітини, що в кінцевому результаті призводить до підвищення їх концентрації у плазмі крові. Навіть невелика кількість Анг II, що

суттєво не впливає на АГ та ХС плазми крові, значно посилює біосинтез ХС у макрофагах. Цей вплив реалізується через RA1, оскільки у макрофагах, які позбавлені таких рецепторів (RAW макрофаги) цього не спостерігається, а під дією фозиноприлу та лозартану Анг II-індукований біосинтез ХС знижується [278].

У розділі 4.5 ми вже згадували, що через RA1 відбувається активація ферментного комплексу НАДГ/НАДФГ-оксидази. Гіперхолестеринемія та ЛПНГ можуть бути пусковими механізмами цього процесу, внаслідок чого посилюється синтез супероксидів у судинній стінці [581, 811]. Значний вміст тканинного АПФ в уражених атеросклерозом артеріях служить джерелом локальної продукції Анг II та супероксид-аніонів [578]. Отже, РААС викликає окисний стрес, що пошкоджує ендотелій та порушує його функцію. Ендотеліальна дисфункція притаманна як безсимптомним особам з факторами ризику атеросклерозу, так і пацієнтам з діагностованими атеросклеротичними хворобами [537]. Пошкодження та дисфункція ендотелію ініціюють атерогенез та є вагомими чинниками ішемічних проявів атеросклерозу та серцево-судинних подій [14, 618].

Окрім активації RA1, вплив Анг II на синтез ХС реалізується через його ключовий фермент – 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А редуктазу. Встановлено, що Анг II здатний стимулювати мРНК цього ферменту, а під дією флувастатину біосинтез ХС у макрофагах сповільнюється [278]. Таким чином, існує згубне коло активація РААС ↔ дисліпідемія. Підвищена концентрація Анг II у плазмі крові у поєднанні з гіперліпідемією не лише порушує функцію ендотелію, прискорює атеросклеротичний процес та сприяє нестабільності бляшки, а й викликає більш серйозні зміни у стінках судин, зокрема сприяє формуванню аневризм аорти [50].

**Ліпідознижувальний ефект ІАПФ.** В літературі є різні дані щодо впливу ІАПФ на ліпіди крові. За результатами РКД, що включало 104 пацієнти з гострим ІМ, терапія каптоприлом впродовж 7 років значно підвищувала рівень ХС ЛПВГ і суттєво зменшувала ризик серцево-судинних подій, СН та смертності [611]. У пацієнтів із вперше діагностованою есенціальною АГ лікування еналаприлом істотно знижувало рівні ХС, ТГ, ХС неЛПВГ та відношення ТГ/ХС ЛПВГ [140]. У хворих з діастолічною АГ 1 ступеня віком 45-69 років за 4 роки спостереження виявлено підвищення ХС ЛПВГ та зниження ТГ під впливом еналаприлу [617]. Як свідчать результати



дослідження ALLHAT (*the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*), у хворих на АГ з високим ризиком зниження рівня ХС спостерігалось при застосуванні лізиноприлу та амлодипіну, але не хлорталідону [624]. При порівнянні впливу атенололу і каптоприлу на ліпідний спектр крові виявлено значне підвищення атерогенного індексу і ТГ у групі атенололу, тоді як каптоприл суттєво підвищував рівень ХС ЛПВГ та зменшував атерогенний індекс, ХС ЛПНГ і ТГ [417]. У хворих на ЦД 2 типу при лікуванні беназеприлом знизилася атерогенні фракції ЛПНГ, збільшився ХС ЛПВГ та зменшився ступінь мікроальбумінурії [564]. У хворих на ЦД 2 типу з АГ 1 ступеня при застосуванні периндоприлу 4 мг/добу впродовж 1 року виявлено істотне зменшення ХС, ХС ЛПНГ та ЛП(а), чого не спостерігалось при застосуванні кандесартану 16 мг/добу. Важливо, що ліпідознижувальний ефект утримувався через місяць після припинення терапії ( $p < 0,05$ ) [241]. З метою оцінки впливу антигіпертензивних препаратів різних груп на ліпіди крові 1995 року проведено аналіз результатів 474 клінічних досліджень (загальна кількість пацієнтів 65000). Встановлено, що ІАПФ знижують рівень ТГ ( $-0,07$  ммоль/л; 95% ДІ  $-0,12 - -0,02$ ), а у хворих на ЦД – рівень ХС ( $-0,22$  ммоль/л;  $-0,34 - -0,10$ ) [474].

Є також дані про відсутність впливу ІАПФ на показники ліпідограми. Так, у хворих на есенціальну АГ (середній вік 47 років) внаслідок терапії еналаприлом, лізиноприлом або периндоприлом тривалістю 12 тижнів рівні ліпідів крові суттєво не змінилися [473]. У хворих на ІХС з нормальним АТ лікування еналаприлом та периндоприлом не впливало на показники ліпідограми, хоча периндоприл суттєво знижував концентрації окислених ЛПНГ, С-реактивного протеїну, фібриногену, моноцитарного хемотаксичного білку-1 та інгібітора-1 активатора плазміногену [114]. Результати досліджень ABCD, CAPPP, FACET та UKPDS також вказують на метаболічну нейтральність ІАПФ.

Важко однозначно пояснити таку різницю результатів досліджень. Насамперед це зумовлено методологією їх проведення, аналізу та оцінки, контингентом та кількістю пацієнтів. Багато учасників великих дослідженнях приймають інші лікарські засоби, що також впливають на метаболічні процеси. Крім того, навіть у межах одного класу існує різниця в дії препаратів, багато ефектів залежать від дози

та тривалості лікування. Врешті, ефективність препаратів, дія яких пов'язана з РААС, може бути генетично детермінованою. У цьому відношенні цікавими є результати двох досліджень – LCAS (*the Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study*) та BANFF (*The Brachial Artery Normalization of Forearm Function*). Перше вивчало зв'язок інсерційно-делеційного (I/D) поліморфізму гена АПФ з тяжкістю атеросклеротичного ураження коронарних артерій за даними коронарографії та відповідь на терапію флувастатином у хворих на ІХС зі стенозом 30%-75% діаметру артерій. Ліпідознижувальний ефект флувастатину виявився максимальним у пацієнтів з генотипом D/D: ↓ ХС на 19% (vs. 15% і 13% в осіб з генотипами I/D та I/I), ↓ ХС ЛПНГ на 31% (vs. 25% та 21% відповідно), ↓ апоВ на 23% (vs. 15% та 12%). У пацієнтів з генотипом D/D найчастіше виявлявся регрес змін у коронарних артеріях (24% vs. 17% та 3%,  $p=0,023$ ) під впливом статину [591]. У другому дослідженні порівнювали вплив ІАПФ (квінаприл, еналаприл), БРА (лозартан) та БКК (амлодипін) на функцію ендотелію у хворих на ІХС з різними генотипами I/D. Після 8 тижнів терапії у носіїв D/D жоден з вазодилаторів не покращив судинорухової функції плечової артерії, тоді як у пацієнтів з генотипами I/D та I/I виявлено значне покращення під впливом квінаприлу ( $\Delta 3,3 \pm 1,2\%$  та  $\Delta 3,2 \pm 1,9\%$  відповідно) [368]. Зауважимо, що наявність делеційних алелів D асоціюється з вищими рівнями циркулюючого і тканинного АПФ [395].

**Антиатеросклеротичний ефект.** У пацієнтів з дисліпідеміями ІАПФ сповільнюють утворення атеросклеротичних бляшок та зменшують вміст ХС і клітин у них, тим самим знижуючи ризик дестабілізації бляшки. Вони також зменшують окислення ЛПНГ і маркери запалення в ділянках атеросклеротичного пошкодження, що сповільнює прогресування атеросклерозу та знижує ризик судинних катастроф. Вперше здатність пригнічувати окислення ЛПНГ виявлено у каптоприлу, що пов'язували з сульфгідрильними групами, які забезпечують стійкість до окислення [464]. Пізніше встановлено, що цей ефект не залежить від зниження АТ і притаманний іншим препаратам, зокрема фозиноприлу, і очевидно є класовим [759]. Як свідчать результати дослідження PERTINENT (*the Perindopril-Thrombosis, Inflammation, Endothelial Dysfunction and Neurohormonal Activation trial*) периндоприл значно знижує рівні D-димерів (біомаркер атеротромбозу) та прозапального цитокіну ФНП- $\alpha$  [249].

Стимулюючи синтез інгібітора-1 активатора плазміногену, квінаприл зменшує утворення внутрішньоартеріальних тромбів, тоді як БРА лозартан практично не впливає на цей процес [586].

**Вазопротективний ефект та зниження ризику ішемічних подій.** ІАПФ підтримують нормальну функцію ендотелію зі збереженням вазодилатаційної відповіді [70]. Раміприл покращує функцію ендотелію у тварин з гіперхолестеринемією [25]. Результати РКД TREND (*Trial on Reversing Endothelial Dysfunction*) свідчать, що лікування хворих на ІХС квінаприлом в дозі 40 мг/добу впродовж 3 років покращує вазомоторну функцію ендотелію, яка оцінювалася за відповіддю коронарних артерій на введення ацетилхоліну, причому цей ефект був більш вираженим у пацієнтів з рівнем ХС ЛПНГ  $\geq 3,36$  ммоль/л [299]. У дослідженні QUIET (*The Quinapril Ischemic Event Trial*) вивчали вплив квінаприлу в дозі 20 мг/д впродовж 27 місяців на прогресування ІХС за даними коронарографії у пацієнтів після черезшкірних коронарних втручань. Виявлено, що у підгрупі пацієнтів з рівнем ХС ЛПНГ  $\geq 3,36$  ммоль/л при лікуванні квінаприлом прогресування атеросклерозу не спостерігалось, тоді як в аналогічній підгрупі плацебо значно зменшився діаметр просвіту коронарних артерій [602].

Еналаприл та зофеноприл підвищують кількість циркулюючих клітин-попередників ендотеліоцитів, що зменшує прогресування судинних ушкоджень. В осіб з упреше діагностованою АГ виявлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем циркулюючих клітин-попередників ендотеліоцитів та товщиною комплексу інтима-медіа [461]. У дослідження BANFF (*The Brachial Artery Normalization of Forearm Function*) доведена перевага ІАПФ з високою спорідненістю до тканинного АПФ квінаприлу над еналаприлом та вазодилатарами інших груп (лозартан, амлодипін) у корекції ендотеліальної дисфункції [368]. Метою дослідження QUO VADIS (*the effects of QUinapril On Vascular Ace and Determinants of ISchemia*) було порівняння ефекту 27-денного курсу лікування квінаприлом (40 мг/добу) з каптоприлом (3 x 50 мг/добу) у 187 хворих на ІХС зі збереженою ФВЛШ, котрим після лікування проводили шунтування коронарних артерій. У сегментах внутрішніх грудних артерій, видалених підчас операції, блокада утворення Анг II та покращення судинної реакції спостерігалися лише у групі квінаприлу [279]. У другій частині цього

дослідження, яке включало 149 хворих після шунтування коронарних артерій, оцінювали вплив 1-річної терапії квінаприлом в дозі 40 мг/добу на ризик ішемічних подій – реваскуляризація, ІМ, стенокардія, ішемічний інсульт чи транзиторна ішемічна атака, смерть. За рік спостереження ускладнення виникли у 15% пацієнтів з групи плацебо у порівнянні з 4% у групі квінаприлу (відношення ризиків 0,23, 95% ДІ 0,06-0,87,  $p=0,02$ ), що відповідає зниженню ризику на 80%, хоча ознаки ішемії підчас проби з навантаженням та 24-годинного моніторування ЕКГ були однаковими в обох групах [499].

#### 4.9. Застосування ІАПФ при вагітності

Донедавна вважалося, що ІАПФ негативно впливають на плід лише при застосуванні у II-III триместрах вагітності. Їх тератогенна дія реалізується через вплив на РААС плода, яка активується у другому триместрі. Крім того, ІАПФ пригнічують утворення сечі у плода, яке також починається з кінця першого триместру. Фетальна гіпотензія і зниження ниркового кровотоку можуть викликати маловіддя (зменшення кількості амніотичної рідини) та різноманітні ниркові розлади у плода – олігурію, анурію, зворотну чи незворотну НН, дисплазії нирок або каналівців. Іншими проявами фетопатії є гіпоплазія і порушення осифікації склепіння черепа, черепно-лицеві деформації, синдром Поттера (агенезія чи аплазії нирок з аномаліями обличчя), гіпоплазія легень, затримка внутрішньоутробного росту, деформації та контрактури кінцівок і великих суглобів, неонатальна анемія, передчасні пологи, смерть плода і новонародженого [78, 401, 669, 670].

Однак, результати дослідження, проведеного у штаті Теннесі під керівництвом Вільяма Купера (W.O. Cooper), свідчать, що вживання ІАПФ у першому триместрі вагітності збільшує ризик основних вроджених вад розвитку, особливо серця та центральної нервової системи. Найчастішими були дефекти міжпередсердної чи міжшлуночкової перегородок, незрощення артеріальної протоки, стеноз легеневої артерії, гідроцефалія, мікроцефалія та розщелина хребта (*spina bifida*). Ці дані отримані після аналізу медичних карт 29 507 дітей, народжених у період з 1985 до 2000. Серед них 29096 дітей без впливу антигіпертензивних препаратів підчас

вагітності, решта дітей зазнали такого впливу тільки у першому триместрі (209 – ІАПФ, 202 – препаратів інших класів). Частота виникнення великих вад розвитку у дітей, які зазнали впливу ІАПФ була у 2,71 рази вищою, ніж у дітей, чиї матері не застосовували антигіпертензивних середників. При цьому ризик вад розвитку серцево-судинної системи зріс у 3,72 разів, центральної нервової системи – у 4,39 разів. Підвищення ризику дефектів інших систем (травної, сечо-статевої, опорно-рухового апарату) не досягнуло рівня значущості. Великі вроджені вади виявлено у 7,1% новонароджених, чиї матері приймали ІАПФ у ранні терміни вагітності у порівнянні з 1,7% у дітей, які зазнали впливу інших дозволених антигіпертензивних препаратів (частота вад у загальній популяції приблизно 3%) [623].

Підвищення тератогенного ризику у першому триместрі вагітності можна пояснити блокадою перетворення Анг I в Анг II під впливом ІАПФ. У тканинах ембріона виявлено значну експресію РА, насамперед 2 типу (розділ 1.2). Очевидно, внутрішньоутробно Анг II відіграє роль у процесах проліферації і диференціації тканин та ранньому розвитку серця, нирок і центральної нервової системи [83, 752]. Імовірно, найбільш небезпечними є ІАПФ, які легко проникають через плацентарний бар'єр: беназеприл, моексиприл, трандолаприл, зофеноприл.

Таким чином, не варто призначати ІАПФ жінкам фертильного віку за відсутності надійної контрацепції. Якщо жінка приймає ІАПФ, у випадку вагітності треба негайно замінити антигіпертензивний препарат. Низький тератогенний вплив мають такі ліки:  $\beta$ -АБ за винятком атенололу (ацебутолол, піндолол, лабеталол), метилдопа, ніфедипін, резерпін, урапідил, гідрохлортіазид, хлортіазид, хлорталідон.

Жінкам, які приймали ІАПФ у ранні терміни вагітності, потрібно провести детальне ультрасонографічне та ехокардіографічне обстеження плода на 18-му тижні вагітності. Жінок, які застосовували ІАПФ впродовж II-III триместрів, треба повідомити про потенційний ризик для плода і систематично проводити ультразвукове дослідження для діагностики олігоамніону.

Немовлята, що зазнали внутрішньоутробного впливу ІАПФ, повинні перебувати під пильним наглядом у зв'язку з імовірністю артеріальної гіпотензії, олігогурії та гіперкаліємії. За наявності олігурії, потрібно проводити лікувальні заходи для підтримки адекватних рівнів АТ і перфузії нирок.

## Розділ 5. Характеристика окремих препаратів

### 5.1. Каптоприл (Captoprilum)

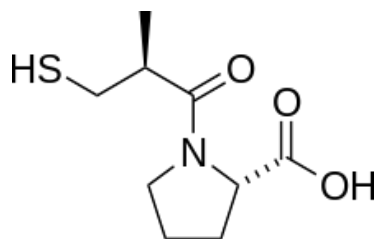


Рисунок 5.1.1. Хімічна формула каптоприлу

Каптоприл – перший представник класу ІАПФ, синтезований 1975 року. Патент на препарат був виданий у США 1977 року дослідникам компанії «Брістоль-Маєрс Сквібб» – Мігелю Ондетті, Бернарду Рубіну та Девіду Кашмену.

*Препарати вітчизняного виробництва:* **Каптоприл** – таблетки по 25 мг № 20 (10x2) у блістерах (ТОВ «Астрафарм», м. Вишневе, Києво-Святошинський р-н); **Каптоприл** – табл. по 25 мг № 20 (10x2) у бліст. (ТОВ «Тернофарм», м. Тернопіль); **Каптоприл** – табл. по 25 мг № 20 (10x2) у бліст. (ВАТ «Київмедпрепарат», м. Київ); **Каптоприл** – табл. по 25 мг № 10 у контурних упаковках (ТОВ «Львівтехнофарм», м. Львів, фасування із in bulk фірми Юнісон Лабораторіс Ко, Лтд, Таїланд).

*Препарати чужоземного виробництва:* **Каптоприл** – табл. по 12,5, 25 та 50 мг № 20 (10x2) у блістерах (КРКА, д.д., Ново место, Словенія); **Каптоприл-Нортон** – табл. по 12,5 та 25 мг № 20 у бліст. (Юнімакс Лабораторіес, Індія); **Капотен** – табл. по 25 мг № 15 / 30 / 45 («Bristol-Myers Squibb», Австралія).

*Фармакокінетика та фармакодинаміка.* При прийомі всередину швидко всмоктується до 75% препарату, вживання їжі знижує абсорбцію на 30-40%. В крові 25-30% зв'язується з білками плазми, переважно альбумінами. Мінімальна концентрація досягається через 30-50 хв. після прийому, початок дії – через 15-60 хв., максимальний гіпотензивний ефект – через 60-90 хв., тривалість дії 6-12 годин. При сублінгвальному застосуванні антигіпертензивна дія починається через 5-15 хв., що дає можливість застосовувати каптоприл при гіпертонічних кризах. Метаболізується у печінці з утворенням двох метаболітів – дисульфідного димеру каптоприлу і каптоприл-цистеїндисульфїду, що здатні до оберненого перетворення. Близько 95% препарату виводиться нирками ( $\approx 50\%$  у незміненому вигляді). При ХНН період

напіввиведення здовжується до 32 годин, що може викликати кумуляційний ефект. Через гемато-енцефалічний і плацентарний бар'єри проникає менше 1% препарату. Потрапляє у грудне молоко.

Завдяки наявності у хімічній структурі SH-груп швидко зв'язується з атомом цинку в активних сайтах АПФ. Має ефект кардіопротекції – зменшення ГЛШ та нефропротекції – нормалізація внутрішньоклубочкової гемодинаміки та зниження протеїнурії [349, 379, 433, 436]. Підвищує чутливість тканин до інсуліну, що є важливим у профілактиці ЦД та мікросудинних ускладнень [396]. Знижуючи проникність ендотелію, сприяє зменшенню інфільтрації судинної стінки ЛПНГ – антиатероклеротичний ефект. Підвищує фібринолітичну активність крові, зменшує утворення тромбів і експресію глікопротеїну Пв/Іа на тромбоцитах у ранньому післяінфарктному періоді [194, 337].

*Показання до застосування та дозування:*

Артеріальна гіпертензія, у тому числі злоякісна, з підвищеним рівнем реніну, реноваскулярна АГ, гіпертензія новонароджених.

Легка та помірна АГ: початкова доза 12,5 мг 2 р/д; підтримуюча – 25 мг 2 р/д, яку поетапно збільшують з інтервалами 2-4 тижні до терапевтичного ефекту.

Тяжка АГ: початкова доза 12,5 мг 2 р/д, при потребі поступово збільшувати до 50 мг 3 р/д; максимальна добова доза 450 мг; при потребі застосування дози >150 мг, краще призначати комбіновану терапію.

При гіпертензивних кризах каптоприл можна вживати під язик. Він ефективно знижує АТ, не викликаючи тахікардії, на відміну від сублінгвального застосування ніфедипіну [534]. При порівнянні впливу комбінацій «каптоприл 50 мг + празозин 1 мг per os» та «гідралазин 30 мг в/в + ізосорбїду динітрат 30 мг per os» у хворих на АГ, ускладнену гострою лівошлуночковою недостатністю встановлено, що обидві комбінації знижували АТ ( $p < 0,001$ ), ЧСС ( $p < 0,001$ ) та частоту дихання ( $p < 0,05$ ), але у групі, де застосовували «каптоприл + празозин» виявлено більш суттєве зменшення ЧСС та частоти дихання ( $p < 0,05$ ), більший приріст самостійної фізичної працездатності через 24 години після початку лікування ( $p < 0,02$ ) та відсутність смертних випадків [820].

Хронічна СН, ІМ із систолічною дисфункцією лівого шлуночка. Не

зважаючи на те, що каптоприл є слабо ліпофільним та найменш потужним представником класу ІАПФ, його використання у відповідних дозах знижує захворюваність і смертність при СН та після гострого ІМ. Це доведено результатами досліджень SAVE, ISIS-4, CAPP та CHIPS [582, 609, 613, 709]. За ефективністю не поступається БРА – лозартану, валсартану [376, 490, 695, 774, 818].

Серцева недостатність: через імовірність транзиторної артеріальної гіпотензії на початку терапії слід забезпечити ретельний медичний нагляд. Початкова доза 6,25 мг 3 р/д; підтримуюча – 25 мг 2-3 р/д; дозу збільшують поступово, що 2 тижні, до досягнення терапевтичного ефекту. Максимальна добова доза – 150 мг.

Інфаркт міокарда: призначення можливе через 3 дні після появи симптомів. Початкова доза 6,25 мг 3 р/д, при потребі поступово збільшувати протягом декількох тижнів до 25 мг 3 р/д; максимальна доза – 150 мг/добу (по 50 мг тричі). При появі симптомів гіпотензії дозу слід знизити. Каптоприл можна поєднувати з  $\beta$ -АБ, тромболітичними препаратами та аспірином.

Призначення каптоприлу хворим з нестабільною стенокардією зменшує ефект звикання до нітратів, що покращує контроль нападів. Його вплив був більш вираженим, ніж вплив лозартану [816].

Діабетична нефропатія. Рекомендована добова доза 75-100 мг у 2-3 прийоми. При ЦД 1 типу з мікроальбумінурією (30-300 мг/добу) - 50 мг 2 р/д; при протеїнурії > 500 мг/добу – 25 мг 3 р/д.

Порушення функції нирок. Хворі з діабетичною нефропатією та ШКФ > 30 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup> зазвичай добре переносять добові дози 75-100 мг, розділені на 2-3 прийоми. При ШКФ < 30 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup> початкова добова доза не повинна перевищувати 6,25 мг 2 р/д. Надалі її індивідуально коригують під контролем креатиніну крові та рШКФ, але не більше 75 мг/добу за умови підвищення дози не частіше, ніж раз на 2 тижні.

*Побічна дія:* гіпотензія («ефект першої дози» – максимальне зниження АТ в межах однієї години після застосування); сухий кашель, бронхоспазм; шкірний висип, почервоніння, свербіння, у поодиноких випадках – ангіоневротичний набряк обличчя, вий, язика, периферійні набряки; порушення смакової чутливості (проходять



самостійно), сухість у роті, стоматит у вигляді афтозних виразок, біль у животі, підвищення активності трансаміназ, дуже рідко – холестатична жовтяниця, гепатонекроз, панкреатит; гарячка; протеїнурія, нефротичний синдром, підвищення креатиніну крові; нейтропенія / агранулоцитоз, анемія, тромбоцитопенія; гіперкаліємія (частіше у пацієнтів з НН), гіпонатріємія (переважно у хворих, що дотримуються безсольової дієти з одночасним прийомом діуретиків), ацидоз; біль голови, запаморочення, атаксія, парестезії, сонливість.

*Протипоказання* загальні для ІАПФ (див. розділ 3.4).

*Передозування* див. розділ 3.6; каптоприл видаляється шляхом гемодіалізу.

*Особливості застосування.* Обстеження хворого повинно включати оцінку функції нирок до початку і впродовж лікування; а також контроль рівня калію крові, особливо при ХХН, застосуванні препаратів калію або калійзберігаючих діуретиків. Може викликати хибно-позитивну реакцію на ацетон у сечі. Рекомендовано уникати вживання алкоголю та дотримуватися обережності при керуванні транспортними засобами чи виконанні роботи, що потребує підвищеної уваги, через можливість запаморочення (після першої дози та впродовж 1 години після прийому).

Треба пам'ятати, що між препаратами класу ІАПФ існує перехресна гіперчутливість (алергічні реакції).

*Взаємодія з іншими лікарськими засобами* – див. розділ 3.6. Зауважимо, що навіть малі дози аспірину суттєво зменшують вазодилатуючий ефект каптоприлу [126].

## 5.2. Еналаприл (Enalaprilum)



Рисунок 5.2.1. Хімічна формула еналаприлу (зліва) та еналаприлату (справа)

Після появи каптоприлу почали з'являтися повідомлення про прояви, схожі на побічну дію пеніциламіну, зокрема шкірний висип та втрату смаку. Встановлено, що

вони зумовлені наявністю сульфгідрильної групи. Тому подальші дослідження були спрямовані на розробку ІАПФ з високою активністю без SH-групи. Вчені почали працювати з карбоксильними сполуками – *N*-карбоксиметил-дипептидами (R-CH<sub>2</sub>COOH-A<sub>1</sub>-A<sub>2</sub>). Вважалося, що заміщення карбоксильного кінця дипептиду циклічними імінокислотами покращить активність препарату. Внаслідок заміщення A<sub>2</sub> проліном та додавання фенілаланіну в позиції R було отримано L-пролін, I-[N-[I-(етоксикарбоніл)-3-фенілпропіл]-L-аланіл]-S)-(Z)-2-бутендіоат – еналаприл, який відрізняється від каптоприлу більшою активністю і тривалістю дії. Цей препарат відноситься до проліків, бо діючою речовиною є активний метаболіт еналаприлат, що утворюється в печінці у присутності цитохрому P450 3A4.

*Препарати вітчизняного виробництва:* **Еналаприл** – табл., вкриті плівковою оболонкою, по 10 і 20 мг №20 (10x2) у бліст. (ПАТ «Київмедпрепарат», м. Київ); **Еналаприл** – табл. по 10 мг, 1 чи 2 блістери по 10 табл. у пачці (АТ «Лекхім-Харків», м. Харків); **Еналаприл** – табл. по 10 мг №20 (10x2) у бліст. (ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», м. Харків); **Еналаприл** – табл. по 10 мг № 20 (10x2) у бліст. (ПАТ «Лубнифарм», м. Лубни); **Еналаприл -Астрафарм** – табл. по 10 і 20 мг №20 (10x2) у бліст. (ТОВ «АСТРАФАРМ», м. Вишневе); **Еналаприл-Дарниця** – табл. по 10 мг №20 (10x2) (ПрАТ «Фармфірма «Дарниця»); **Еналаприл-Здоров'я** – табл. по 5, 10 та 20 мг № 20 (10x2 чи 20x1) у бліст. (ТОВ «Фармкомпанія «Здоров'я», м. Харків); **Еналозид® моно** – табл. по 5 і 10 мг № 20 (10x2) / 30 (10x3) у бліст. (ПАТ «Фармак», м. Київ).

*Препарати чужоземного виробництва:* **Берліприл® 5, 10 та 20** – табл. по 5, 10 і 20 мг №30 (10x3) у бліст. (БЕРЛІН-ХЕМІ АГ МЕНАРІНІ ГРУП; Менаріні-Фон Хейден ГмбХ/Клоке Ферпакунгс-Сервіс ГмбХ, Німеччина); **Едніт** – табл. по 2,5, 5, 10 і 20 мг №20 (10x2) у бліст. ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина); **Ена Сандоз®** – табл. по 5, 10 і 20 мг №30 (10x3) у бліст. (Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина); **Енагексал®** – табл. по 5, 10 і 20 мг №30 (Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина); **Еналаприл КРКА** – табл. по 2,5, 5, 10 і 20 мг № 20 (10x2) / 60 (10x6) / 90 (10x9) (КРКА, д.д., Ново место, Словенія); **Еналаприл-Нортон** – табл. по 5 і 10 мг №20 у бліст. (Юнімакс Лабораторіес, Індія); **Енам** – табл. по 2,5, 5 і 10 мг №20 (10x2) у бліст. (Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Індія); **Енап®** – табл. по 2,5, 5, 10 та 20 мг № 20 (10x2) у бліст.; *розчин для ін'єкцій* 1,25 мг/1 мл по 1 мл в ампулах № 5 (КРКА, д.д., Ново место, Словенія); **Енвас** – табл. по 5 і 10 мг

№30 («Cadila Pharmaceuticals Ltd», Індія); **Інворил** – табл. по 5 і 10 мг №10/30 (Ранбаксі Лабораторіс Лімітед, Індія); **Міоприл** – табл. по 2,5, 5 і 10 мг №100 («Unique Pharmaceutical Laboratories», Індія); **Ренітек®** – табл. по 5, 10 і 20 мг №14 (14x1)/ 28 (14x2) у бліст. (Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди).

*Фармакокінетика та фармакодинаміка.* При пероральному вживанні всмоктується до 60% препарату; їжа не впливає на швидкість всмоктування. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1 год., максимальний терапевтичний ефект – через 4-6 год. За даними виробника гіпотензивний ефект триває до 24 годин, але за результатами незалежних клінічних досліджень його тривалість не перевищує 12 годин. При в/в введенні гіпотензивний ефект триває до 6 год. Зв'язок еналаприлату з білками плазми сягає 50-60%. Період напіввиведення – 11 годин; 60% виводиться нирками (20% у незміненому вигляді та 40% у вигляді прилату), 33% – через кишечник (6% та 27% відповідно), а при в/в введенні – 100% із сечею у незміненому вигляді. Не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, невелика кількість проникає через плацентарний бар'єр і потрапляє у грудне молоко. При гемодіалізі елімінується з організму зі швидкістю 62 мл/хв.

Здатність еналаприлу ефективно знижувати АТ доведена у дослідженнях HANE (*Randomised, double blind, multicentre comparison of hydrochlorothiazide, atenolol, nitrendipine, and enalapril in antihypertensive treatment*) та SLIP (*Study on Lipids with Isoptin Press*) (табл. 4.3.1). Останнє вказує і на здатність еналаприлу знижувати рівні ХС, ТГ і ХС ЛПНГ у сироватці крові [123].

За даними досліджень ABCD (*The Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial*) та ANBP2 (*Second Australian National Blood Pressure Study*) тривала терапія еналаприлом суттєво покращує виживання хворих на АГ. Перше вивчало вплив 5-річного лікування нісолдипіном чи еналаприлом у хворих на ЦД 2 типу (табл. 4.3.1) та виявило істотно меншу частоту ІМ у групі еналаприлу ( $p=0,001$ ) при однаковому зниженні АТ, рівнів глюкози та ліпідів крові [176]. Друге порівнювало еналаприл з гідрохлортіазидом і показало на 11% нижчий ризик серцево-судинних подій або смерті ( $p=0,05$ ), більш виражене у чоловіків щодо ІМ [230].

Кардіопротективний ефект підтверджено результатами досліджень CATCH (*The candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy*) та PRESERVE

(Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement) [56, 364]. У хворих на АГ з ГЛШ терапія впродовж 5 років забезпечувала досягнення цільових рівнів АТ, зниження іММЛШ на 39% ( $p < 0,001$ ), збільшення ФВЛШ ( $p < 0,05$ ) і достовірне зменшення дисперсії інтервалу QT, що знижує ризик СН, шлуночкових аритмій і РСС, а також помірно, але статистично значуще зниження індексу ехорефлексії фіброзу міокарда [475, 710]. Еналаприл більш ефективно пригнічує ремоделювання лівого шлуночка у хворих на гострий ІМ, ніж лозартан [527]. У хворих на стабільну СН II-III класів NYHA з ФВЛШ  $\leq 35\%$  його ефективність збільшення ФВЛШ та регресу ремоделювання ЛШ не поступалась бісопрололу [773]. При порівнянні 6-місячної терапії цими препаратами у хворих на СН віком  $\geq 65$  років встановлено, що обидва препарати знижують смертність та частоту госпіталізації з приводу СН, а еналаприл ще й частоту випадків декомпенсації СН ( $p = 0,03$ ) [356].

Інтракоронарне введення еналаприлату підчас черезшкірних втручань забезпечувало захист пацієнтів, які не мали захисної реакції у відповідь на роздування балону [638]. Аналогічні результати отримано при проведенні ангіопластики у пацієнтів із STEMI. Це пов'язують з покращенням коронарного кровотоку внаслідок зменшення адгезії лейкоцитів та вивільнення ендотеліну-1 під дією еналаприлату [594]. Суттєво покращує функцію ендотелію, насамперед у носіїв генотипу I/I інсерційно-делеційного поліморфізму гена АПФ [378].

Нефропротективний ефект полягає у зменшенні протеїнурії та сповільненні прогресування нефропатії. Тривале застосування у хворих на ЦД 2 типу з мікроальбумінурією сповільнювало виникнення дисфункції нирок [813]. При 5-річному лікуванні хворих на ЦД 1 типу в дозі 20 мг/добу істотно зменшувалося прогресування ретинопатії, але суттєвого впливу на вміст мезангію у клубочках та інші структурні зміни у біоптаті нирок не виявлено, хоча зниження протеїнурії було більш ефективним, ніж при терапії лозартаном [717].

*Показання до застосування та дозування:*

Артеріальна гіпертензія: есенціальна і симптоматична, у тому числі реноваскулярна, при системних захворюваннях.

Початкова доза 5 мг, за необхідності її можна подвоїти через 2-4 тижні.

Рекомендовано припинити прийом діуретиків за 2-3 дні до початку застосування еналаприлу, якщо це неможливо – починати з дози 2,5 мг, контролюючи рівень АТ.

Хронічна серцева недостатність з метою поліпшення виживання, сповільнення прогресування СН і зниження частоти госпіталізацій; безсимптомна дисфункція лівого шлуночка для сповільнення розвитку клінічних проявів СН.

Початкова доза 2,5 мг, з наступним поступовим підвищенням залежно від індивідуальної реакції. Підтримуюча доза 10-20 мг/добу, краще у 2 прийоми, але не більше 20 мг/добу. При супутньому застосуванні діуретиків,  $\beta$ -АБ, серцевих глікозидів на початку лікування потрібно забезпечити постійний медичний нагляд.

Хвороби нирок: діабетична нефропатія, протеїнурія при первинних і вторинних хворобах нирок. При ШКФ 30-80 мл/хв./1,73м<sup>2</sup> початкова доза 2,5 мг, підтримуюча – 5-10 мг, максимальна – 20 мг/добу. При ШКФ  $\leq$  30 мл/хв./1,73м<sup>2</sup> початкова доза 2,5 мг, підтримуюча – 5 мг, максимальна – 10 мг/добу. Звичайна доза для осіб на гемодіалізі – 2,5 мг (еналаприл проникає крізь діалізні мембрани).

Коронарна ішемія з метою зменшення частоти виникнення ІМ та нестабільної стенокардії. Доза визначається супутніми факторами ризику (АГ) та наявністю СН.

*Побічні ефекти.* Через відсутність сульфгідрильних груп в еналаприлу менше побічних ефектів, ніж у каптоприлу. Прояви зазвичай легкі та оборотні, переважно не вимагають відміни препарату. Іноді спостерігаються запаморочення, біль голови, втома і слабкість, гіпотензія, у тому числі ортостатична, непритомність; кашель; нудота, діарея; судоми м'язів, шкірні висипання. Дуже рідко виникають НН, олігурія; ангіоневротичний набряк. Можливе підвищення рівня печінкових ферментів і/або білірубіну в крові, гіперкаліємія, гіпонатріємія, підвищення рівня креатиніну і залишкового азоту, зниження показників гематокриту і гемоглобіну.

*Протипоказання* – загальні для ІАПФ (див. розділ 3.4).

*Передозування* – див. розділ 3.6; еналаприлат видаляється шляхом гемодіалізу.

*Особливості застосування.* Оскільки їжа не впливає на абсорбцію, препарат можна приймати незалежно від прийому їжі. З огляду на можливість гіпотензії («ефект першої дози») починати терапію з низьких доз. При дегідратації, АГ з

підвищеним рівнем реніну, СН, ІХС та цереброваскулярних хворобах можливі гіпотензія аж до непритомності, стенокардія, ІМ, зупинка серця, інсульт.

Призначати з обережністю під постійним контролем клініко-лабораторних показників також при: 1) тяжкій дисфункції нирок: ШКФ  $\leq 30$  мл/хв./1,73м<sup>2</sup>, протеїнурії  $>1$  г/добу, діаліз; 2) електролітних розладах; 3) аутоімунних захворюваннях, колагенозах; 4) одночасному застосуванні кортикостероїдів, цитостатиків, антиметаболітів, прокаїнаміду або солей літію.

### 5.3. Лізиноприл (Lisinoprilum)

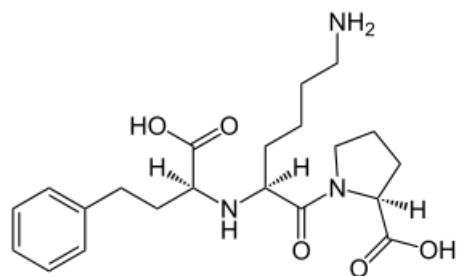


Рисунок 5.3.1. Хімічна формула лізиноприлу

Лізиноприл – третій представник класу ІАПФ, створений науковцями фармацевтичної компанії Merck&Co, котрі працювали з еналаприлатом, намагаючись підвищити ефективність. Встановлено, що заміна R та A<sub>1</sub> груп на гідрофобні та основні залишки посилює потужність, тому вчені послідовно змінювали кожен структурну одиницю еналаприлату різними амінокислотами. Врешті, шляхом додавання лізину отримано потужний препарат, який можна було застосовувати орально. Аналог цієї сполуки – 1-[N-(S)-1-карбокси-3-фенілпропіл]-L-лізил]-L-пролін дигідрат отримав назву лізиноприл та був впроваджений у клінічну практику в кінці 80-х років минулого сторіччя.

*Препарати вітчизняного виробництва:* **Лізиноприл** – табл. по 5, 10 і 20 мг №30 (10x3) у бліст. (ТОВ «Авант», м. Київ); **Лізиноприл-Астрафарм** та **Лізиновел** – табл. по 5, 10 і 20 мг № 10x1 / 10x2 / 10x3 у контурних упаковках (ТОВ «АСТРАФАРМ», м. Вишневе); **Ліприл** – табл. по 5, 10 і 20 мг №30 (10x3) у бліст. (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м. Київ).

*Препарати чужоземного виробництва:* **Вітоприл®** – табл. по 2,5, 5, 10 і 20 мг №30 (10x3) у бліст. (СТАДА Арцнайміттель АГ, Німеччина); **Даприл** – табл. по 5 і 10

мг №30 (10x3) у бліст.; табл. по 20 мг №20 (10x2)/ 30 (10x3) у бліст. (Медокемі ЛТД, Кіпр); **Диротон** – табл. по 2,5, 5, 10 і 20 мг №14 (14x1)/ 28 (14x2)/ 56 (14x4) у бліст. (ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина); **Ірумед** – табл. по 5, 10 і 20 мг №30 (10x3) у бліст. (Белупо, ліки та косметика д.д., Хорватія); **ЛізиГексал®** – табл. по 5, 10 і 20 мг №30 («Salutas Pharma GmbH» компанії «Hexal AG», Німеччина); **Лізинокол** – табл. по 2,5, 5 і 10 мг №30 (10x3) / 50 (10x5) у бліст. (АТ Фармзавод ТЕВА, Угорщина); **Лізинокор** – табл. по 5, 10 і 20 мг №20 (ГМ Фармацевтикалс, Грузія); **Лізиноприл-Актавіс** – табл. по 2,5, 5 мг, 10 і 20 мг № 30 (10x3) у бліст. (Актавіс АТ, Ісландія); **Лізиноприл-АПО** – табл. по 10 і 20 мг №20 / 30 («Apotex Inc.», Канада); **Лізиноприл Гріндекс** – табл. по 10 і 20 мг №28 (АТ «Гріндекс», Латвія); **Лізиноприл Люпін** – табл. по 5, 10 і 20 мг №28 (14x2) / 30 (15x2) у бліст. (Люпін Лімітед, Індія); **Лізиноприл-ратіофарм** – табл. по 5, 10 і 20 мг №30 (10x3) / 60 (10x6) у бліст. (Меркле ГмбХ, Німеччина); **Лізиноприл Софарма** – табл. по 5, 10 і 20 мг №30 (10x3) у бліст. (АТ «Софарма»/АТ «Уніфарм», Болгарія); **Лізи-Сандоз®** – табл. по 5, 10 і 20 мг №30 (10x3) у бліст. (Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина); **Лізігама** – табл по 10 і 20 мг №30 / 50 (Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина); **Лізорил** – табл. по 5, 10 і 20 мг №28 (14x2) у бліст. (Іпка Лабораторіз Лімітед, Індія); **Лінотор®** – табл. по 5, 10 і 20 мг №28 (14x2) у бліст. (Фарма Інтернешенал, Йорданія); **Лоприл Босналек** – табл. по 5, 10 і 20 мг №20 (20x1) у бліст. (Босналек д.д., Боснія і Герцеговина); **Рілейс-Сановель** – табл. по 5, 10 і 20 мг №28 (14x2) у бліст. (Сановель Ляч Санаі ве Тиджарет А.Ш., Туреччина); **Синоприл** – табл. по 10 і 20 мг №20 («EIS Eczacıbaşı İlaç Sanayi ve Ticaret» A.S., Туреччина); **Скоприл** – табл. по 10 і 20 мг №20 / 30 (Алкалоїд АД – Скоп'є, Республіка Македонія).

*Фармакокінетика і фармакодинаміка* Після прийому всередину всмоктується  $\approx 25-30\%$  (індивідуальна варіабельність 6-60%), біодоступність – 25%. Максимальна концентрація в крові досягається через 6-7 год. і складає 90 мг/мл, зв'язування з білками плазми слабке (6-10%). Гіпотензивна дія розвивається через 1-2 год. після прийому, максимальний ефект – через 6-9 годин, тривалість – до 36 годин. Стабілізація антигіпертензивного ефекту спостерігається через 3-4 тижні. В організмі не метаболізується, екскретується нирками, може кумулювати при НН. Період напіввиведення 12 годин. Незначно проникає через гематоенцефалічний та плацентарний бар'єри, виявляється у грудному молоці.

Як свідчать результати кількох РКД антигіпертензивний ефект лізиноприлу не відрізняється від ефекту діуретиків – гідрохлортіазиду та хлорталідону [35, 605, 624]. Здатний зменшувати ступінь фіброзу міокарда і покращувати діастолічну функцію ЛШ. На відміну від гідрохлортіазиду, під дією лізиноприлу зменшилися об'ємна частка колагену ( $6,9 \pm 0,6 \rightarrow 6,3 \pm 0,6\%$ ,  $p < 0,05$ ) і концентрація гідроксипроліну у міокарді ( $9,9 \pm 0,3 \rightarrow 8,3 \pm 0,4$  мкг/мг сухої маси ЛШ,  $p < 0,00001$ ); збільшилося відношення E/A ( $0,72 \pm 0,04 \rightarrow 0,91 \pm 0,06$ ,  $p < 0,05$ ) та скоротився час ізовольомічного розслаблення ( $123 \pm 9 \rightarrow 81 \pm 5$  мс,  $p < 0,00002$ ) [35].

У дослідженні ATLAS (*Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival*) продемонстровано, що лікування хворих на СН II-IV класів NYHA з ФВЛШ  $\leq 30\%$  високими дозами лізиноприлу (32,5-35 мг/добу) знижує ризик смерті на 8% ( $p = 0,128$ ), смерті і госпіталізації з приводу різних причин – на 12% ( $p = 0,02$ ), госпіталізації з приводу СН – на 24% ( $p = 0,002$ ) у порівнянні з малими дозами (2,5-5 мг/добу). Хоча при застосуванні високих доз частіше спостерігалися запаморочення та НН, кількість пацієнтів, які вимагали відміни препарату, була однаковою в обох групах [366].

Результати РКД GISSI-3 свідчать, що призначення у перші 24 години після виникнення гострого ІМ зменшує 6-тижневу смертність [386]. Є також дані про ефективність і безпечність його застосування для контролю АТ у перші 24 години після гострого ішемічного інсульту та для профілактики мігрені [65, 681].

Нефропротективний ефект полягає у зменшенні мікроальбумінурії, запобіганні протеїнурії та сповільненні прогресування ХХН, що було доведено результатами досліджень *The Italian Microalbuminuria Study* та EUCLID (*EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*) у хворих на ЦД 1 типу з початковою нефропатією і нормальним АТ [488, 698]. У пацієнтів з недіабетичною НН та протеїнурією під впливом 16-тижневої терапії в дозах 5-10 мг/добу зменшувалось відношення протеїн/креатинін у сечі від  $0,39 \pm 0,17$  до  $0,26 \pm 0,11$  г/ммоль ( $p < 0,009$ ), чого не було у групі амлодипіну. Проте, на відміну від амлодипіну, лізиноприл зменшував ШКФ від  $55 \pm 11$  до  $50 \pm 10$  мл/хв. ( $p < 0,01$ ) [370].

Препарат сприятливо впливає на функцію ендотелію. В осіб з гіперліпідемією після 6-місячного курсу в дозі 20 мг/добу покращилася вазодилатація у відповідь на



введення ацетилхоліну ( $p < 0,03$ ) та нітропрусиду ( $p < 0,01$ ), що оцінювалися методом венооклюзивної плетизмографії [604].

Покращує чутливість тканин до інсуліну як у хворих на ЦД 2 типу, так і в хворих на АГ без діабету, на що вказують збільшення швидкості інфузії глюкози впродовж останніх 30 хв. клемп-тесту та загальної потреби у глюкозі (+1,5 мг/хв./кг та +7,3 г відповідно,  $p < 0,05$  у порівнянні з початковими показниками) [365, 434]. Сповільнює прогресування діабетичної ретинопатії [440].

*Показання до застосування і дозування:*

Артеріальна гіпертензія: есенціальна і симптоматична. Завдяки гідрофільності і розподілу у тканинах особливо показаний пацієнтам з паренхіматозними ураженнями печінки та ожирінням.

Початкова доза 10 мг. При високій активності РААС (реноваскулярна АГ, тяжкі форми АГ, СН), підвищеному виведенні солі і/або дегідратації можливе надмірне зниження АТ на початку лікування, тому стартова доза для таких пацієнтів – 2,5-5 мг. Підтримуюча доза 20 мг/добу одноразово; якщо за 2-4 тижні бажаного терапевтичного ефекту не досягнуто, її можна подвоїти. Максимальна доза – 80 мг.

Перед початком і під час лікування слід контролювати лабораторні показники функції нирок та рівень калію у сироватці крові. За 2-3 дні до першого призначення рекомендовано припинити терапію діуретиками, яку за необхідності пізніше можна поновити. Якщо це неможливо, початкова доза не повинна перевищувати 5 мг, а наступні дози слід підбирати відповідно до переносності і реакції АТ. Лізиноприл можна поєднувати з тіазидними діуретиками,  $\beta$ -АБ, БКК.

Хронічна серцева недостатність. Початкова доза 2,5 мг 1 р/д, надалі титрувати залежно від клінічної реакції пацієнта на 2,5 мг з інтервалами  $\geq 2$  тижнів; максимальна доза 35 мг 1 р/д. При потребі можна поєднувати з діуретиками і серцевими глікозидами, враховуючи застереження, зазначені у розділі 3.7.

Гострий інфаркт міокарда. Призначення можливе у перші 24 години після появи симптомів ІМ за умови, що САТ  $> 100$  мм рт. ст. Початкові дози визначаються рівнем САТ, мм рт. ст.: 100-120 – 2,5 мг;  $> 120$  – 5 мг; через 24 год. – 5 мг, через 24 год. і надалі – по 10 мг щоденно. Рекомендована підтримуюча доза 10 мг 1 р/д, якщо САТ

$\leq 100$  – 2,5-5 мг 1 р/д. При симптоматичній гіпотензії або рівні САТ  $\leq 90$  понад 1 години після прийому – відмінити препарат.

Через 6 тижнів повторно оцінюють стан пацієнта, при наявності симптомів СН лікування продовжують. Лізинорил можна поєднувати зі стандартною терапією ІМ – тромболітиками, аспірином і  $\beta$ -АБ, враховуючи застереження (розділ 3.7). Не слід призначати при НН (креатинін  $> 177$  мкмоль/л і/чи протеїнурія  $> 500$  мг/добу). Якщо підчас терапії початковий рівень креатиніну подвоївся, – відмінити препарат.

ХХН та діабетична нефропатія. Для хворих на ЦД з АГ та початковою стадією нефропатії рекомендована доза 10 мг 1 р/д, яку при потребі можна збільшити до 20 мг. При НН початкова добова доза визначається показником ШКФ, мл/хв./ $1,73\text{м}^2$ : 31-80 – 5-10 мг; 15-30 – 2,5-5 мг;  $<15$  (включаючи діаліз) – 2,5 мг. Подальша зміна дози визначається індивідуально у залежності від клініко-лабораторних показників.

*Побічні ефекти.* Зазвичай більшість пацієнтів добре переносять лізиноприл. Прояви побічної дії є легкими, оборотними і переважно не вимагають відміни препарату. Найчастіше виникають головний біль, запаморочення, артеріальна гіпотензія та ортостатичні порушення, кашель, бронхіт, діарея, блювання, дисфункція нирок. Рідко спостерігаються зміни настрою, парестезії, дизгевзія, порушення сну / рівноваги, дезорієнтація, сплутаність свідомості, астенія; ІМ чи інсульт внаслідок значної гіпотензії у пацієнтів з високим ризиком, тахікардія, синдром Рейно; шкірний висип, свербіж, реакції гіперчутливості/ангіоневротичний набряк, відчуття жару, гіперемія шкіри, кропив'янка, алопеція, псоріаз; риніт, задишка; нудота, біль у животі, диспепсія, сухість у роті, зменшення апетиту; уремія, гостра НН; імпотенція, гінекомастія; зниження гемоглобіну і гематокриту, підвищення рівні сечовини, креатиніну, трансаміназ, білірубину та калію крові, гіпонатріємія, протеїнурія. Вкрай рідко виникають панкреатит, інтестинальний ангіоневротичний набряк, холестатичний чи цитолітичний гепатит, жовтяниця, печінкова недостатність; пухирчатка, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), синдром Стівенса-Джонсона, ексудативна мультиформна еритема, лімфоцитоз шкіри; олігурія/анурія, гіпоглікемія та мієлосупресія.

*Протипоказання* – загальні для ІАПФ (див. розділ 3.4).

*Передозування* – див. розділ 3.6. Лізиноприл може бути видалений з організму шляхом гемодіалізу (уникати використання високопропускних мембран з поліакрилонітрилнатрію-2-метилосульфонату, наприклад, AN 69).

*Особливості застосування.* Лізиноприл застосовують перорально 1 раз на добу, приблизно в один і той самий час, незалежно від прийому їжі. Інші особливості як для еналаприлу.

#### 5.4. Периндорил (Perindoprilum)

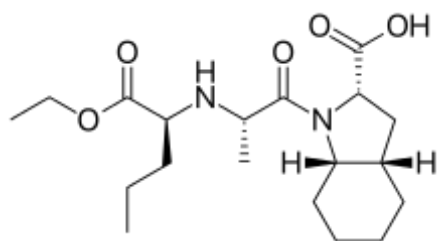


Рисунок 5.4.1. Хімічна формула периндоприлу

*Препарати вітчизняного виробництва:* **Периндопрес** (генеричний периндоприл ФФ «Дарниця») – табл. по 4 і 8 мг №30 в упаковці.

*Препарати чужоземного виробництва:* **Ерупніл** – табл. по 2, 4 і 8 мг №30 (10x3) у блістерах (Гленмарк Фармасьютикалз ЛТД., Індія); **Коверекс®** – табл. по 4 мг № 30 (30x1) у бліст. (ВАТ Фармзавод ЕГІС, Угорщина); **Орділат** – табл. по 4 і 8 мг № 30 (10x3) у бліст. (Ауробіндо Фарма Лтд, Індія); **Периндоприл КРКА** – табл. по 4 і 8 мг № 30 (10x3) / 90 (10x9) у бліст. (КРКА, д.д., Ново место, Словенія); **Периндоприл-Ріхтер** – табл. по 4 і 8 мг №30 (10x3) у бліст. (ТОВ «Гедеон Ріхтер Польща» / ВАТ «Гедеон Ріхтер», Польща / Угорщина); **Периндоприл Сандоз®** – табл. по 2, 4 і 8 мг №30 (10x3) / 60 (10x6) / 90 (10x9) у бліст. (Лек фармкомпанія д.д., Словенія); **Периндоприл Тева** – табл., вкриті плівковою оболонкою, по 2,5, 5 і 10 мг №30 у конт. (АТ Фармзавод ТЕВА, Угорщина); **Перистар** – табл. по 4 і 8 мг №30 (15x2) у бліст. (Люпін Лімітед, Індія); **Престаріум®** – табл. по 4 і 8 мг №30 у бліст. (Лабораторії Серв'є Індастрі, Франція) **або** табл., вкриті плівковою оболонкою, по 2,5, 5 і 10 мг №14 / 30 у конт. (Лабораторії Серв'є Індастрі/Серв'є (Ірландія) Індастріс Лтд, Франція/Ірландія); **Престаріум® ОРО** – табл., що диспергуються у ротовій порожнині по 2,5, 5 і 10 мг № 30 (30x1), № 90 (30x3) у конт. (Лабораторії Серв'є Індастрі, Франція); **Пренеса®** – табл. по 2, 4 і 8 мг №30 (10x3) /60

(10x6)/90 (10x9) у бліст. (КРКА, д.д., Ново место, Словенія); **Пренеса® ОРО ТАБ** – табл., що диспергуються у ротовій порожнині, по 4 і 8 мг № 28 (7x4)/ 30 (10x3)/ 50 (10x5)/ 56 (7x8)/ 60 (10x6)/ 84 (7x12)/ 90 (10x9)/ 100 (10x10) у бліст. (КРКА, д.д., Ново место, Словенія); **Промеприл®** – табл. по 4 і 8 мг № 30 (10x3) / 60 (10x6)/ 100 (10x10) у бліст. (ПРО. МЕД. ЦС Прага а.т., Чеська Республіка); **Стопресс** – табл. по 4 і 8 мг №30 (10x3) у бліст. (фармзавод «ПОЛЬФАРМА» С.А., Польща).

*Фармакокінетика та фармакодинаміка.* Після перорального прийому швидко всмоктується. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається протягом 1 години. Приблизно 20% абсорбованого периндоприлу перетворюється на активний метаболіт периндоприлат, максимальна концентрація якого в плазмі досягається через 3-4 години. Біодоступність – 70%, знижується при одночасному вживанні їжі внаслідок зменшення утворення периндоприлату. У процесі метаболізму утворюється ще п'ять неактивних метаболітів. Зв'язування з білками плазми крові до 20% (залежно від концентрації). Виводиться із сечею; період напіввиведення периндоприлу – 1 година, незв'язаної фракції периндоприлату (70%)  $\approx$  3-5 годин, зв'язаної з АПФ фракції – до 25 годин.

Антигіпертензивна дія доведена багатьма дослідженнями і наближена до ефектів  $\beta$ -АБ (атенолол, небіволол), тіазидів (гідрохлортіазид), БКК (ніфедипін, амлодипін) і БРА (телмісартан) [402, 428, 713, 775]. Периндоприл практично не викликає гіпотензії, а відтак і гіпоперфузії органів-мішеней, що дуже важливо при СН, гострому ІМ, шоку, ХХН та станах з високим ризиком ортостатичної гіпотензії чи синкопе [119]. В дозі 2 мг/добу рідше викликає гіпотензію першої дози та краще толерується хворими на хронічну СН II-IV класів NYHA з ФВЛШ <40%, спричинену ІХС чи дилатаційною кардіоміопатією, ніж еналаприл в дозі 2,5 мг/добу [206]. При призначенні у перші 72 години після виникнення гострого ІМ хворі краще толерували периндоприл (n=110, 2 мг  $\rightarrow$  4 мг у I добу  $\rightarrow$  8 мг/добу), ніж каптоприл (n=102, 6,25  $\rightarrow$  50  $\rightarrow$  100 мг/добу) внаслідок менш виражених гострих змін гемодинаміки під впливом периндоприлу: вищі показники САТ і ДАТ у перші 6 годин (97 $\pm$ 15 vs. 91 $\pm$ 14, p<0,01 та 57 $\pm$ 11 vs. 54 $\pm$ 10 мм рт. ст., p <0,02) та менша частота стійкої гіпотензії  $\geq$ 1 години (5% vs. 16%, p<0,01), що дозволяло досягнути цільових доз у 97% хворих (vs. 82%, p<0,01). Проте, через 6 місяців

у вказаних групах показники смертності та потреба у реваскуляризації суттєво не відрізнялись [377].

Потужне пригнічення АПФ у плазмі і тканинах забезпечує високу специфічність до органів-мішеней [70, 223]. Не зважаючи на високу селективність до зв'язувальних центрів брадикініну в АПФ, відсоток відміни через сухий кашель не перевищує 2 за даними досліджень PROGRESS і EUROPA. З іншого боку, брадикінін стимулює ендотеліальну NO синтазу (eNOC) і пригнічує апоптоз клітин серця та ендотелію, тому периндоприл значно підвищує експресію і активність eNOC у порівнянні з еналаприлом, квінаприлом, раміприлом і трандолаприлом та має виражену антиапоптичну дію [115, 250, 497].

Периндоприл має добре виражену вазопротективну дію. При призначенні хворим на ІХС у дозі 4 мг/добу впродовж 5 тижнів виявлено зниження АПФ плазми на 70%, відношення Анг II/Анг I на 57%, судинного АПФ на 65% та підвищення експресії eNOC. За даними імуногістохімічного аналізу препарат пригнічує АПФ у ендотелії та адвентиції судин, але посилює експресію PA1 у міоцитах [222]. У хворих на есенціальну АГ 6-місячна терапія в дозі 4 мг/добу не лише ефективно знижувала АТ, а й підвищувала ендотелій-залежну вазодилатацію від  $5,1\% \pm 2\%$  до  $6,4\% + 2,4\%$ , що відповідало значенням контрольної групи з нормальним АТ та не спостерігалось при терапії ніфедипіном, амлодипіном, атенололом, небівололом і телмісартаном, не зважаючи на аналогічний антигіпертензивний ефект [402]. У дослідженні COMPLIOR оцінювали швидкість поширення пульсової хвилі від шийної до стегнової артерії у 1703 хворих на АГ до і після 6-місячної терапії в дозі 4 → 8 мг/добу (при потребі + індапамід 2,5 мг). Виявлено істотне ( $p < 0,001$ ) зниження САТ і ДАТ ( $-23,7 \pm 16,8$  і  $-14,6 \pm 10$  мм рт. ст. відповідно) та зменшення швидкості поширення пульсової хвилі ( $-1,1 \pm 1,4$  м/с), що свідчить про покращення еластичності і функції судин [690]. Під впливом 1-річної терапії в дозі 4-8 мг/добу у хворих на есенціальну АГ збільшилися коронарний резерв ( $+11\%$ ,  $p < 0,05$ ) та діаметр дрібних периферійних артерій ( $+19\%$ ,  $p < 0,02$ ); зменшилися ММЛШ ( $-14 \pm 4\%$ ), периферійний судинний опір ( $-12 \pm 6\%$ ) та відношення товщини шару медіа до діаметру просвіту судини ( $-25\%$ , усі  $p < 0,01$ ), чого не спостерігалось при терапії атенололом [428, 637]. Такий режим терапії збільшував максимальний коронарний кровоплин ( $+54\%$ ) і коронарний резерв ( $+67\%$ ),

зменшував коронарний судинний опір (-33%; усі  $p < 0,001$ ), а також периартеріолярне відкладання колагену (-54%) і загальний об'єм інтерстиційного колагену (-22%,  $p < 0,04$ ) [727]. У дослідження DAPHNET (*Diabetes Artery Perindopril Hypertension Normalization Excess Thickness*) виявлено зменшення товщини комплексу інтима-медіа у сонній артерії хворих на ЦД 2 типу з АГ, незалежно від дози; доза 8 мг ефективно зменшувала пристінкове навантаження і внутрішній діаметр сонної артерії та підвищувала еластичність і здатність до розтягування, у порівнянні з дозою 4 мг [671]. У дослідженні PERFECT (*PERindopril Function of the Endothelium in Coronary artery disease Trial*) у 333 хворих на ІХС вивчали вплив дози 8 мг/добу на кровоплин у плечовій артерії методом дуплексного сканування, що відображає аналогічні зміни у вінцевих судинах. Через 36 місяців терапії периндоприлом і плацебо вазодилатація збільшилася на 0,7% і 0,2% відповідно, а швидкість її зміни за 6 місяців склала 0,14% та 0,02% ( $p = 0,07$ ) [245]. Таким чином, периндоприл позитивно впливає на артерії малого і великого калібру. Проявами його дії є регрес гіпертрофії, зниження периферійного опору і жорсткості судинної стінки, зменшення відкладання колагену, покращення функції ендотелію, посилення коронарного кровотоку і збільшення коронарного резерву, підвищення розтяжності й еластичності великих артерій – аорти, сонних, стегнових, плечових [116].

Проявами антиатеросклеротичної дії є зниження акумуляції ліпідів в атеромі, зменшення фрагментації бляшок та поширеності атеросклеротичного ураження [297]. Регрес ремоделювання вінцевих артерій означає стабілізацію атероми, тоді як його посилення (позитивне ремоделювання) асоціюється з нестабільністю бляшки, що суттєво підвищує імовірність розриву та тромбозу, тобто виникнення гострого ІМ [385]. У РКД PERSPECTIVE (*PERindopril'S Prospective Effect on Coronary aTherosclerosis by angiographical and IntraVascular ultrasound Evaluation*) вивчали вплив терапії в дозі 8 мг/добу на ремоделювання коронарних артерій у 118 хворих на стабільні форми ІХС методом внутрішньосудинного ультразвукового сканування. Регрес виявлено у 34,4% сегментів у групі периндоприлу vs. 24,5% у групі плацебо ( $p = 0,004$ ), позитивне ремоделювання – у 28,3% і 31,3% відповідно ( $p = 0,001$ ) [165].

Тривале лікування у післяінфарктному періоді суттєво сповільнює процес ремоделювання міокарда, що продемонстровано у дослідженні PREAMI (*Perindopril and*

*Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction*), яке включало 1252 пацієнтів віком  $\geq 65$  років без СН (середня ФВЛШ 59%). З 11-го дня після виникнення ІМ до стандартної терапії половині пацієнтів додавали периндоприл (4  $\rightarrow$  8 мг/добу через 1 місяць), решті учасників – плацебо. Первинна кінцева точка включала загальну смертність, госпіталізацію з приводу СН та ремоделювання ЛШ за збільшенням його кінцево-діастолічного об'єму (КДО) на  $\geq 8\%$  від початкового значення. Вторинними кінцевими точками були серцево-судинна смерть, госпіталізація через реінфаркт або стенокардію та реваскуляризація. Через рік первинної кінцевої точки досягнули 35% у групі периндоприлу та 57% у групі плацебо (абсолютне зниження ризику 0,22;  $p < 0,001$ ); середнє збільшення КДО – 0,7 та 4,0 мл відповідно ( $p < 0,001$ ). Лікування периндоприлом не впливало на смертність та вторинні кінцеві точки, але частота госпіталізації з приводу СН дещо зменшилася [69].

Периндоприл полегшує роботу серця, зменшуючи перед- і післянавантаження. У хворих на СН знижує системний периферійний опір і тиск наповнення шлуночків, підвищує серцевий індекс, серцевий викид і кровоток у міокарді; зменшує активність СНС, утворення альдостерону в серці та концентрацію мозкового натрійуретичного пептиду в плазмі крові [495, 497, 615]. Запобігає ремоделюванню міокарда, зменшуючи гіпертрофію і кількість субендокардіального колагену, відновлює відношення міозин/ізоензим, підвищує толерантність до навантаження та зменшує симптоми СН і частоту госпіталізації з приводу декомпенсації [135, 496, 656, 784].

Дослідження EUROPA (*European Trial on the Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease*), учасниками якого були 12218 хворих на стабільні форми ІХС з помірним СС ризиком продемонструвало, що додавання 8 мг/добу периндоприлу до звичайної схеми лікування знижує СС смертність, ризик нефатального ІМ та зупинки серця (8% проти 10% у групі плацебо,  $p = 0,003$ ), що відповідає зниженню відносного ризику на 20% ( $p = 0,0003$ ). Ефект почав проявлятися вже через 1 рік, а через 3 роки досяг статистичної значущості. Виявлено вплив на всі вторинні кінцеві точки: сумарна частота виникнення ІМ, нестабільної стенокардії, зупинки серця, смерті від усіх причин зменшилась на 14% ( $p = 0,0009$ ); частота фатального і нефатального ІМ – на 24% ( $p < 0,001$ ), виникнення СН – на 39% ( $p = 0,002$ ), незалежно від віку, наявності чи відсутності АГ, проведення хірургічної

реваскуляризації чи застосування статинів [77]. Аналогічне зниження ризику (19%) виявлено і у хворих на ЦД 2 типу у субдослідженні PERSUADE (*PERindopril SUbstudy in coronary Artery Disease and diabEtes*) [766]. Оскільки зниження ризику було практично однаковим у пацієнтів з та без АГ, а середні показники АТ зменшилися лише на 5/2 мм рт. ст., антигіпертензивна дія не єдиний механізм цього ефекту. Це підтверджено субдослідженням PERTINENT (*PERindopril Thrombosis, INflammation, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial*). Внаслідок 1-річної терапії в дозі 8 мг/добу істотно знизився рівень Анг II (-27%), підвищилися рівень брадикініну (+17%), експресія і активність eNOC (+19% і +27% відповідно), зменшилися апоптоз (-37%) і хронічне системне запалення (маркер ФНП- $\alpha$  – -13%), чого не спостерігалось у групі плацебо [657].

Препарат можна застосовувати для вторинної профілактики інсульту, що доведено результатами РКД PROGRESS (*Perindopril pROtection aGainist Reccurent Stroke Study*). Його учасниками були 6105 пацієнтів з інсультом чи транзиторними ішемічними атаками в анамнезі: n=3051 – група активної терапії (периндоприл 4 мг/добу + індапамід при потребі), n=3054 – група плацебо. За 4 роки спостереження під дією монотерапії АТ знизився на 5/3 мм рт.ст., ризик інсульту зменшився недостовірно. Комбінація з індапамідом істотно знижувала АТ (-12/5 мм рт. ст.), ризик інсульту (-43%) та сумарний ризик серцево-судинних подій [678].

Є також декілька прямих порівнянь периндоприлу з іншими ІАПФ. Ретроспективний аналіз (15622 хворих на АГ) виявив нижчі рівні загальної і серцево-судинної смертності під впливом 5-річної терапії периндоприлом порівняно з лізиноприлом – 20% vs. 22,2% та 5,6% vs. 6,5% відповідно, обидва  $p < 0,005$  [347]. За результатами мета-аналізу 26 досліджень периндоприл знижує частоту ІМ на 28%, тоді як раміприл лише на 19% [232]. Мета-аналіз 20 досліджень, що загалом включав 158998 пацієнтів та вивчав впливи різних блокаторів РААС, встановив, що це єдиний препарат з чіткими перевагами щодо виживання [308].

Тривала терапія зменшує мікроальбумінурію та протеїнурію, сповільнює швидкість зниження ШКФ у хворих на ЦД 2 типу [619]. Доведено також позитивний вплив на виживання пацієнтів з термінальною стадією НН – зменшення ризику загальної смертності на 81% (95% ДІ 0,14-0,43), серцево-судинної – на 82% (95% ДІ 0,06-0,55), що



зумовлено зниженням жорсткості аорти, яка оцінювалася за швидкістю поширення пульсової хвилі. У термінальній стадії НН нечутливість цього показника до зниження АТ є незалежним предиктором смертності [567].

Відомо, що Анг II прискорює остеопороз, активуючи остеокласти. Нещодавно встановлено, що місцеве введення периндоприлу в дозі 0,4 мг/кг/добу впродовж 7 днів у ділянку перелому великогомілкової кістки, прискорює його зрощення у щурів, яким за 3 місяці до індукції травми проведено оваріектомію (модель постменопаузального остеопорозу). При порівнянні структури кісткового мозолу через 4 тижні після перелому у групі периндоприлу виявлено більш щільну організацію кістки, вищу біомеханічну міцність та кращі мікроструктурні параметри, ніж у групі контролю [608].

*Показання до застосування та дозування.*

Артеріальна гіпертензія: есенціальна і симптоматична, будь-якого ступеня. Початкова доза – 4 мг 1 р/д вранці; максимальний ефект виникає через 4-6 годин і зберігається 24 години. За необхідності через місяць дозу можна підвищити до 8 мг.

У пацієнтів з високою активністю РААС (реноваскулярна гіпертензія, тяжка АГ, СН, порушення водно-електролітного балансу, терапія діуретиками) та в осіб похилого віку можливий «ефект першої дози», тому на початку терапії доза не повинна перевищувати 2 мг. Подальше титрування проводиться під медичним наглядом залежно від показників АТ і стану пацієнта з урахуванням функції нирок.

При НН добова доза визначається показником ШКФ, мл/хв./1,73м<sup>2</sup>: ≥60 – 4 мг; 30-59 – 2 мг; 15-29 – 2 мг раз на дві доби; <15 мл/хв./1,73м<sup>2</sup> – 2 мг після діалізу.

Для посилення антигіпертензивного ефекту при тяжких формах АГ периндоприл можна комбінувати з діуретиками та БКК.

Серцева недостатність. Початкова доза 2 мг 1 р/д вранці. Через можливість гіпотензії, азотемії та гіперкаліємії, краще починати лікування під медичним наглядом. За умови доброї переносності через 2 тижні дозу підвищують до 4 мг; подальше титрування здійснюють індивідуально, залежно від клінічного стану.

Профілактика серцево-судинних ускладнень у хворих на стабільні форми ІХС. Початкова доза 4 мг 1 р/д, пацієнтам похилого віку – 2 мг; не раніше, ніж за 2 тижні за умови доброї переносності та з урахуванням функції нирок, можна перейти на

підтримуючу дозу 8 мг. Якщо протягом 1-го місяця виник хоча б один епізод нестабільної стенокардії продовження терапії можливе тільки після ретельної оцінки відношення користь/ризик. Тривале лікування знижує ризик ІМ та СН.

Профілактика інсульту у пацієнтів з цереброваскулярними хворобами.

Лікування можна розпочинати у термін від 2 тижнів до кількох років після первинного інсульту чи транзиторної ішемічної атаки. Початкова доза 2 мг 1 р/д; перехід на підтримуючу дозу 4 мг/добу не раніше, ніж через 2 тижні. Якщо за 2 тижні терапії не досягнуто належного контролю АТ – додати індапамід.

*Побічні ефекти.* Зазвичай більшість пацієнтів добре толерують периндоприл. Найчастішими побічними реакціями є: запаморочення, головний біль, парестезії, вертиго, порушення зору, дзвін у вухах, артеріальна гіпотензія; кашель, задишка; біль у животі, запор, діарея, дисгевзія, диспепсія, нудота, блювання; свербіж, шкірні висипання, судоми м'язів, астенія.

Рідше спостерігаються зміни настрою, порушення сну; сонливість, непритомність сплутаність свідомості; тахікардія, аритмія; стенокардія, ІМ чи інсульт внаслідок надмірного зниження АТ у пацієнтів з високим ризиком; васкуліт; бронхоспазм, еозинофільна пневмонія, риніт; сухість у роті, панкреатит; цитолітичний або холестатичний гепатит; кропив'янка, ангіоневротичний набряк, реакції фоточутливості, пемфігоїд, гіпергідроз, мультиформна еритема; артралгія, міалгія; НН, у тому числі гостра; еректильна дисфункція; периферійні набряки, гіпертермія; еозинофілія, зниження гемоглобіну і гематокриту, тромбоцитопенія, лейкопенія/нейтропенія, агранулоцитоз або панцитопенія; гемолітична анемія у пацієнтів з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази; гіпоглікемія при супутньому застосуванні інсуліну чи пероральних глюкозознижувальних засобів; гіперкаліємія, гіпонатріємія; підвищення рівнів сечовини і креатиніну в сироватці крові, гіпербілірубінемія, підвищення активності печінкових ферментів.

*Протипоказання* – загальні для ІАПФ (див. розділ 3.4).

*Передозування* – див. розділ 3.6. При діалізі периндоприлат виводиться з організму зі швидкістю 70 мл/хв.

*Особливості застосування.* Периндоприл застосовують перорально 1 р/д, краще вранці, перед вживанням їжі. Стабільна концентрація препарату досягається

через 4 доби після початку терапії; багаторазове вживання не призводить до кумуляції. При раптовому припиненні прийому ефекту відміни не виникає.

В осіб похилого віку, хворих на СН та НН периндоприлат виводиться повільніше. При цирозі печінки печінковий кліренс зменшується удвічі, але це не впливає на утворення периндоприлату і не вимагає корекції дози.

### 5.5. Раміприл (Ramiprilum)

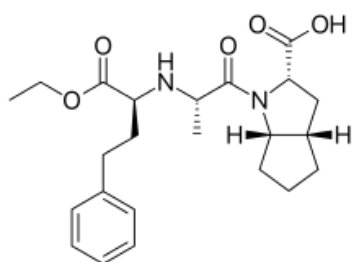


Рисунок 5.5.1. Хімічна формула раміприлу

*Препарати вітчизняного виробництва:* **ЄвроРаміприл 5 та ЄвроРаміприл 10** – табл. по 5 і 10 мг відповідно №20 (20x1) у бліст. (ТОВ «Фарма Старт», м.Київ; фасування та пакування з форми in bulk фірми-виробника Блуфарма Індустрія Фармасьютіка, С.А., Португалія); **Рамізес** – табл. по 1,25, 2,5, 5 і 10 мг №10 (10x1) / 30 (10x3) у блістерах (ПАТ «Фармак», м. Київ).

*Препарати чужоземного виробництва:* **Амприл** – табл. по 1,25, 2,5, 5 і 10 мг №10 (10x1)/ 14 (7x2)/ 28 (7x4)/ 30 (10x3)/ 56 (7x8)/ 60 (10x6)/ 84 (7x12)/ 90 (10x9)/ 98 (7x14) у бліст. (КРКА, д.д., Ново место, Словенія); **Брюміприл** – капс. по 2,5, 5 і 10 мг № 56 (7x8) у бліст. (БРЮФАРМЕКСПОРТ с.п.р.л., Бельгія); **Кардиприл 2,5 / 5 / 10** – капс. по 2,5, 5 і 10 мг відповідно, №10 (10x1)/ 30 (10x3) у бліст. (Фламінго Фармасьютикалс Лтд, Індія); **Полаприл** – капс. тверді по 2,5, 5 і 10 мг №14 (14x1) / 28 (14x2) у бліст. (фармзавод «ПОЛЬФАРМА» С.А., Польща); **Превенкор** – капс. тверді по 2,5, 5 і 10 мг №30 (10x3) у бліст. (Апотекс Інк., Канада); **Рамімед** – табл. по 2,5, 5 і 10 мг, **Рамаг** – табл. по 5 і 10 мг та **Раміприл Айкор®** – табл. по 5 і 10 мг № 30 (10x3) у бліст. (Актавіс Лтд, Мальта); **Раміра** – табл. по 1,25, 2,5, 5 і 10 мг № 30 (10x3)/ 90 (10x9) у бліст. (Актавіс АТ/Актавіс Лтд, Ісландія / Мальта); **Раміприл Пфайзер®** – табл. по 2,5, 5 і 10 мг №30 (10x3) у бліст. (Ауробіндо Фарма Лтд, Індія); **Рамігексал®** – табл. по 2,5 і 5 мг №30 (10x3) у бліст. (Салютас Фарма ГмбХ компанії Гексал АГ, Німеччина); **Рамікор 2,5 та 5** – капс. по 2,5

і 5 мг відповідно, №28 (14x2) у бліст. (Іпка Лабораторіс Лімітед, Індія); **Рамі Сандоз®** – табл. по 2,5, 5 і 10 мг №30 (10x3) у бліст. (Лек С.А., Польща); **Топрил** – капс. по 2,5 і 5 мг №30 (10x3) у бліст. (Торрент Фармасьютікалс Лтд., Індія); **Тритаце®** – табл. по 2,5, 5 і 10 мг №28 (14x2) у бліст. (Санофі-Авентіс С.п.А, Італія); **Хартил®** – табл. по 2,5, 5 і 10 мг №14 (7x2)/ 28 (7x4) у бліст. (ЗАТ Фармзавод ЕГІС, Угорщина).

*Фармакокінетика та фармакодинаміка.* Після перорального прийому 50-60% препарату швидко всмоктується із шлунково-кишкового тракту, вживання їжі не впливає на ступінь всмоктування, але сповільнює абсорбцію. Максимальні концентрації у плазмі крові досягаються протягом 1 години. Метаболізується у печінці з утворенням одного активного метаболіту раміприлату, активність пригнічення АПФ якого ушестеро перевищує активність раміприлу. Решта метаболітів неактивні: дикетопіперазиновий ефір, дикетопіперазинова кислота, глюкуроніди раміприлу та раміприлату. Біодоступність раміприлату – 45%, максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 2-4 год. після орального застосування. Зв'язування раміприлу з білками плазми крові  $\approx 73\%$ , раміприлату – 56%. Виведення подвійне: 60% нирковим шляхом, 40% через кишечник; період напіввиведення – 5 годин. Внаслідок потужного насичувального зв'язування з АПФ і повільної дисоціації зі зв'язку з ферментом, зниження концентрації раміприлату у плазмі крові є багатофазним: у фазі розподілу та елімінації 0,5-4 години, у перехідній фазі до 18 годин, у термінальній фазі – до 4-5 днів при дуже низьких концентраціях у плазмі крові. При дисфункції нирок елімінація сповільнюється пропорційно до зниження ШКФ; при порушенні функції печінки сповільнюється перетворення у раміприлат через зниження активності печінкових естераз; при СН концентрація раміприлату підвищується у 1,5-1,8 рази. При одноразовому пероральному застосуванні раміприл та раміприлат не виявлялися у грудному молоці, проте ефект прийому повторних доз невідомий.

Антигіпертензивні властивості: зниження периферійного судинного опору при відсутності суттєвих змін ниркового плазматому або ШКФ. Знижує АТ у горизонтальному і вертикальному положеннях без компенсаторної тахікардії. Антигіпертензивний ефект настає через 1-2 години після перорального прийому разової дози, максимальний – через 4-9 годин, тривалість дії до 24 годин. При тривалому

лікуванні максимальне зниження АТ виникає через 3-4 тижні та зберігається впродовж 2 років. Раптове припинення прийому не спричиняє феномен рикошету. При проведенні ДМАТ виявлено, що прийом раміприлу перед сном є більш ефективним: частка пацієнтів, які досягли контролю АТ, збільшилася від 43% до 65% ( $p=0,019$ ); у порівнянні з ранковим прийомом, значно покращилася нічна регуляція АТ без втрати ефективності протягом дня [96].

Доведена ефективність раміприлу при СН II-IV класів NYHA. Сприятливо впливає на серцеву гемодинаміку, знижуючи тиск заклинювання в легневих капілярах (переднавантаження), загальний периферійний судинний опір (післянавантаження) та тиск наповнення шлуночків, підвищуючи серцевий викид. Зменшує нейроендокринну активацію (утворення Анг II, альдостерону). При тривалому застосуванні сприяє регресу ГЛШ, покращує кровопостачання ішемізованого міокарда та знижує ризик фатальних аритмій. У пацієнтів з клінічними ознаками хронічної СН після гострого ІМ знижує ризик РСС, сповільнює прогресування СН та зменшує частоту госпіталізацій з приводу декомпенсації СН [446, 503, 603]. У пацієнтів з гострим коронарним синдромом віком понад 60 років зменшує серцеві ушкодження, викликані цитокінами. На це вказувало зниження рівнів моноцитарного хемотаксичного білка-1 та інтерлейкіну-18 під впливом доз 2,5-5 мг/добу [504].

Терапія в дозі 5 мг/добу запобігає рецидивам аритмії у пацієнтів з першим епізодом ФП. За 3 роки спостереження у групі раміприлу рецидиви виникли у 9,7% пацієнтів у порівнянні з 32,3% у групі плацебо ( $p<0,03$ ) [675]. За результатами дослідження HOPE (*the Heart Outcomes Prevention Evaluation study*) при лікуванні раміприлом пацієнтів з систолічною дисфункцією частота рецидивів ФП була низькою, але не істотною у порівнянні з плацебо [570].

У пацієнтів з високим ризиком значно знижує частоту ІМ, інсульту та смертність від ССЗ [441, 616, 815]. При призначенні у ранньому та віддаленому періодах гострого ІМ знижує летальність, частоту реінфарктів і потребу у реваскуляризації та затримує початок і прогресування застійної СН [448, 693]. Антиатеросклеротичний, кардіо- та вазопротективний ефекти обумовлені посиленням коронарного кровотоку, зниженням

агрегації тромбоцитів, підвищенням синтезу NO, простагландинів в ендотеліоцитах, а також тканинного активатора плазміногену, що сприяє тромболізу [15].

При призначенні в дозі 10 мг/добу впродовж 24 тижнів покращує толерантність до навантажень у пацієнтів з переміжною кульгавістю [334]. Це зумовлено підвищенням біомаркерів ангиогенезу/артеріогенезу (судинного ендотеліального фактора росту А на 38%, фактора-2 росту фібробластів на 64%), зниженням маркерів тромбозу (D-димеру на 24%, фактора вон Віллебранда на 22%, тромбіну-антитромбіну III на 16%), запалення (С-реактивного протеїну на 13%, остеопонтину на 12%) та адгезії лейкоцитів (розчинної молекули-1 адгезії судинних клітин на 14%, розчинної молекули-1 внутрішньоклітинної адгезії на 15%); усі ці зміни корелювали зі збільшенням максимального часу ходьби [666].

У пацієнтів з вродженими та набутими вадами серця зменшує вираженість гіпертензії в малому колі кровообігу та функцію обох шлуночків при застосуванні впродовж 6 місяців [701].

Зменшує ступінь мікроальбумінурії на початкових стадіях нефропатії та активність NO у нирковому ендотелії, а також сповільнює прогресування ХНН на пізніх стадіях нефропатії, насамперед у хворих на ЦД [252, 571].

Посилює чутливість тканин до інсуліну, нормалізує обмін глюкози у пацієнтів з предіабетом та знижує ризик трансформації у діабет [449, 616].

*Показання до застосування та дозування.*

Артеріальна гіпертензія – есенціальна і симптоматична, будь-якого ступеня. Рекомендована початкова доза 2,5 мг 1 р/д; у пацієнтів зі значною активацією РААС – 1,25 мг 1 р/д під медичним наглядом. Її можна подвоювати кожні 2-4 тижні до досягнення цільового рівня АТ; максимальна добова доза – 10 мг.

Підбір дози здійснюється індивідуально, залежно від особливостей стану пацієнта та результатів контрольних вимірювань АТ. Раміприл можна комбінувати з іншими класами антигіпертензивних препаратів.

Серцева недостатність з метою зменшення клінічних проявів, покращення якості життя та зниження смертності і частоти декомпенсацій.

Початкова доза 1,25 мг/добу, яку титрують шляхом подвоєння через кожні 1-2 тижні до максимальної дози 10 мг/добу (бажано розділити на 2 прийоми).

Профілактика серцево-судинних захворювань та зниження смертності при:

1) атеротромботичних кардіоваскулярних хворобах: ІХС (у тому числі хворі з ІМ, черезшкірними коронарними втручаннями чи аорто-коронарним шунтуванням в анамнезі), захворювання периферійних судин, інсульт в анамнезі;

2) ЦД + хоча б один з таких факторів ризику: мікроальбумінурія, АГ, підвищений рівень ХС, низький рівень ХС ЛПВГ, куріння.

Початкова доза 2,5 мг 1 р/д, при добрій переносності через 1-2 тижні її подвоюють, ще через 2-3 тижні – збільшують до цільової дози 10 мг 1 р/д.

Вторинна профілактика після перенесеного гострого ІМ при наявності СН з метою зменшення ускладнень та смертності.

Початкова доза 2,5 мг 2 р/д призначається через 48 годин після виникнення ІМ гемодинамічно стабільним пацієнтам впродовж 3 днів. При поганій переносності її слід зменшити до 1,25 мг 2 р/д впродовж 2 днів з подальшим підвищенням до 2,5 мг та 5 мг 2 р/д. Якщо дозу неможливо підвищити до 2,5 мг 2 р/д, препарат слід відмінити. При добрій переносності добову дозу подвоюють кожні 1-3 дні до досягнення цільової підтримуючої дози 5 мг 2 р/д.

Досвіду лікування пацієнтів із СН ІV класу NYHA одразу після ІМ недостатньо. Якщо прийнято рішення про застосування раміприлу, починати з дози 1,25 мг 1 р/д і будь-яке її збільшення проводити дуже обережно.

Хронічна хвороба нирок: нефропатія на тлі діабету або хронічних дифузних захворювань нирок (доклінічні та клінічні стадії), у тому числі хронічний гломерулонефрит з вираженою протеїнурією

- початкова діабетична нефропатія з мікроальбумінурією або виражена клубочкова нефропатія з протеїнурією нефротичного рівня: стартова доза – 1,25 мг 1 р/д; залежно від індивідуальної переносності в подальшому її подвоюють: 2,5 мг через 2 тижні, ще через 2 тижні – 5 мг
- діабетична нефропатія з протеїнурією субнефротичного рівня + хоча б один фактор ризику (АГ, підвищення ХС, зниження ХС ЛПВГ, куріння): стартова доза – 2,5 мг 1 р/д; залежно від індивідуальної переносності через 1-2 тижні – 5 мг, через 2-3 тижні – 10 мг (цільова доза)

- при порушенні функції нирок добова доза визначається показником ШКФ, мл/хв./1,73м<sup>2</sup>:  $\geq 60$  – початкова доза 2,5 мг, максимальна – 10 мг; 30-60 – 2,5 та 5 мг відповідно;  $< 30$  – 1,25 та 5 мг/добу; при гемодіалізі – 1,25 та 5 мг (через декілька годин після сеансу).

*Побічні ефекти.* Профіль безпеки раміприлу містить дані про кашель та реакції, спричинені артеріальною гіпотензією. До серйозних побічних реакцій належать ангіоневротичний набряк, гіперкаліємія, порушення функції печінки або нирок, панкреатит, нейтропенія/агранулоцитоз, шкірні реакції – ексfolіативний дерматит, мультиформна ексудативна еритема, у тому числі синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла) та пухирчатка.

*Протипоказання* – загальні для ІАПФ (див. розділ 3.4).

*Передозування* – див. розділ 3.6. Слід пам'ятати, що раміприлат погано виводиться з системного кровотоку шляхом гемодіалізу.

*Особливості застосування.* Препарат рекомендується приймати щодня в один і той самий час, незалежно від вживання їжі. Таблетку чи капсулу ковтають, не розжовуючи і не подрібнюючи, запиваючи ½ склянки води. Після застосування звичайних доз 1 р/д рівноважна концентрація раміприлату у плазмі крові досягається приблизно на 4-й день лікування.

Перед початком терапії у кожного пацієнта оцінюють ризик небажаних ефектів, характерних для ІАПФ. При призначенні особам похилого віку рекомендована початкова доза – 1,25 мг, подальше титрування здійснюють повільніше з огляду на вищу ймовірність небажаних ефектів, особливо у немічних пацієнтів віком понад 80 років. При дисфункції печінки лікування розпочинають під ретельним медичним наглядом, а максимальна добова доза не повинна перевищувати 2,5 мг, оскільки відповідь на лікування може бути посиленою або зменшеною. При цирозі печінки з набряками і асцитом можливе значне підвищення активності РААС, що збільшує ймовірність гіпотензії та азотемії. Не слід призначати раміприл разом з аліскіреном хворим на ЦД та НН (ШКФ  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).



## 5.6. Моексиприл (Moexiprilum)

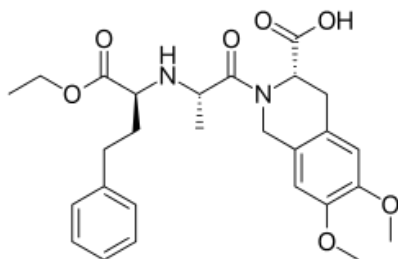


Рисунок 5.6.1. Хімічна формула моексиприлу

Моексиприл розроблений німецькою компанією «Schwarz Pharma», яка уперше випустила його під торгівельною маркою «Уніваск».

*Препарати чужоземного виробництва:* **Моекс®** – табл. вкриті плівковою оболонкою по 7,5 і 15 мг №30 (10x3) у блістерах (Ейсіка Фармасьютикалз ГмБХ, Німеччина).

*Фармакокінетика та фармакодинаміка.* Моексиприл погано всмоктується у шлунково-кишковому тракті, біодоступність  $\approx 13\%$ . Його абсорбція порушується при прийомі їжі зі зниженням пікових плазмових рівнів та площі під кривою, але без впливу на пригнічення АПФ. У печінці перетворюється на активний метаболіт моексиприлат шляхом гідролізу етилового ефіру. Інші метаболіти: дикетопіперазинові похідні моексиприлу та моексиприлату. Зв'язування з білками плазми  $\approx$  на 50%. Максимальної концентрації в крові моексиприл досягає за 1,5 год., прилат – за 3-4 год; виводяться з сечею ( $\approx 13\%$ ), моексиприлат також з фекаліями (50%). Період напіввиведення моексиприлу – 1 год.; елімінація моексиприлату двофазна – перша фаза 2-9 годин, термінальна фаза до 30 годин; подовжується при порушеннях функції печінки або нирок ( $\text{ШКФ} \leq 40 \text{ мл/хв./1,73 м}^2$ ). Моексиприл має виражену ліпофільність, знаходиться у тому ж гідрофобному діапазоні, що і беназеприл, квінаприл, периндоприл, раміприл, трандолаприл. Тому добре проникає через мембрани і пригнічує тканинний АПФ до 72 годин, зокрема у легенях, міокарді, аорті і нирках [633]. Проникає через плацентарний бар'єр та у грудне молоко.

Моексиприл знижує загальний периферійний судинний опір, САТ і ДАТ, перед- та післянавантаження на міокард, а також покращує функцію ендотелію, зменшує ГЛШ та ремоделювання серця і судин. Немає негативного впливу на рівні ліпідів, глюкози, інсуліну та сечової кислоти у плазмі крові [156]. Показаний жінкам

у постменопаузі, оскільки при однаковій антигіпертензивній ефективності з гідрохлортіазидом, має більш сприятливий метаболічний профіль (не впливає на рівні сечової кислоти, глюкози, ХС ЛПВГ та відношення ХС/ХС ЛПВГ у плазмі крові) та кращу переносність (частота побічної дії 40% у порівнянні з 53% при застосуванні діуретика) [190]. Однак, його здатність позитивно впливати на метаболізм кісткової тканини чи зменшувати прояви остеопорозу не доведена [565, 566].

В експерименті на тваринах встановлена властивість зменшувати ризик ІМ та СН. Призначення за тиждень до індукції ІМ супроводжувалося зменшення розміру некрозу міокарда, а також маси серця та об'єму лівого шлуночка в подальшому [298].

Покращує мозковий кровообіг, збільшує пульсовий індекс і зменшує периферійний опір у мозкових артеріях. Дослідження *in vitro* продемонстрували здатність покращувати виживання нейронів та зменшувати їх апоптоз. Це пов'язує з пригніченням утворення вільних радикалів (антиоксидантний ефект). При призначенні щурам в дозі 0,01 мг/кг зменшувався об'єм інфаркту після фокальної ішемії головного мозку [524].

Нещодавно встановлена здатність моексиприлу пригнічувати фосфодіестеразу 4 – фермент, що гідролізує циклічний 3'5'-аденозинмонофосфат, та відіграє важливу роль у патогенезі шизофренії, інсульту та запальних захворювань [100, 351]. Пригнічення цього ферменту має антидепресивний і нейропротективний ефект, покращує когнітивні функції, зокрема довготривалу пам'ять [147]. Протизапальна дія інгібіторів фосфодіестерази 4 може відкрити нові перспективи у лікуванні псоріазу, ХОЗЛ, бронхіальної астми, ревматоїдного артриту і запальних захворювань кишечника [99, 151]. Застосування сучасних інгібіторів фосфодіестерази 4 обмежене через виражені побічні ефекти: біль голови, блювання, нудота, діарея. Тому відкриття таких властивостей у моексиприлу, який здебільшого добре толерується пацієнтами, допоможе у розробці нових препаратів з удосконаленим терапевтичним вікном [351].

*Показання до застосування та дозування.*

Есенціальна артеріальна гіпертензія. При неускладненій АГ рекомендована початкова доза при монотерапії 7,5 мг 1 р/д, подальше титрування проводиться відповідно до показників АТ; підтримуюча доза – 7,5-15 мг 1 р/д, максимальна – 30

мг. Якщо антигіпертензивний ефект недостатній, можна додати невелику дозу діуретика, наприклад 12,5 мг гідрохлоротіазиду.

При супутній сечогінній терапії можливий «ефект першої дози». Тому за 2-3 дні до початку лікування рекомендовано припинити прийом діуретика. Якщо це неможливо, рекомендована початкова доза моексиприлу – 3,75 мг (1/2 табл. 7,5 мг), після прийому якої протягом кількох годин пацієнт повинен перебувати під медичним наглядом для своєчасного виявлення артеріальної гіпотензії.

При дисфункції нирок корекція дози необхідна при ШКФ  $\leq 40$  мл/хв./1,73м<sup>2</sup>: починати лікування обережно з 3,75 мг 1 р/д; максимальна добова доза 15 мг. При дисфункції печінки рекомендована початкова доза – 3,75 мг; тривалість терапії визначається індивідуально, відповідно до переносності і терапевтичного ефекту.

*Побічні ефекти.* Більшість пацієнтів добре переносять моексиприл. Найчастішими небажаними ефектами були біль голови, кашель, запаморочення та втомлюваність. Можливі також інші побічні ефекти притаманні класу ІАПФ.

*Протипоказання* – загальні для ІАПФ (див. розділ 3.4).

*Передозування* – як для ІАПФ, описаних вище. Досі не з'ясовано, чи моексиприл видаляється шляхом гемодіалізу.

*Особливості застосування.* Препарат краще застосовувати 1 р/д за 1 годину до прийому їжі. Не рекомендовано призначати пацієнтам з тяжкими первинними хворобами печінки і печінковою недостатністю, декомпенсованою СН, а також хворим, які перебувають на гемодіалізі.

## 5.7. Трандалоприл (Trandolaprilum)

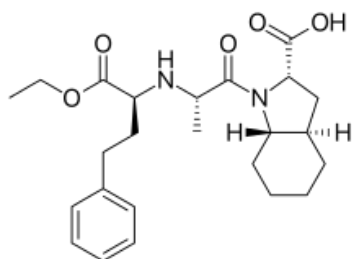


Рисунок 5.7.1. Хімічна формула трандалоприлу

Уперше синтезований дослідниками компаній «Hoechst» і «Roussel-Uclaf» під експериментальною назвою RU 44570, подальшу розробку препарату проводила компанія «Aventis». У 2004 році права на маркетинг були передані компанії «Abbott Laboratories».

*Препарати чужоземного виробництва: Гоптен®* – капс. по 2 мг № 28 («Абботт ГмбХ і Ко. КГ»/«Ебботт Айленд Фармасьютікал Оперейшенз (ЕАФО)» /«Фамар Італія С.п.А.», Німеччина/Ірландія/Італія); **Трандолаприл-Ратіофарм** – капсули по 2 мг № 28 / 30 («Фарматен Фармасьютикс СА», Греція).

Випускається також у вигляді капсул і таблеток по 0,5 мг та 1 мг, проте такі форми не зареєстровані в Україні.

*Фармакокінетика та фармакодинаміка.* Швидко абсорбується у травному тракті, але біодоступність складає 10-13%. У печінці швидко перетворюється на трандолаприлат, усемеро активніший від трандолаприлу. Його біодоступність складає 40-70%, а утворення не залежить від вживання їжі. Досягнення максимальної концентрації в крові трандолаприлу – через 1 год, прилату – через 4-10 год після орального вживання. Зв'язування з білками крові трандолаприлу до 80%, прилату – 65-94% (залежно від концентрації). Добре розподіляється в організмі, найвищі концентрації виявлено у легенях, нирках, наднирниках, серці. Виводиться з калом (66-90%), частково – із сечею (10-33%). Виведення трифазне: I період 2-4,5 год., II – 15-24 год., III – близько 4 діб; подовжується при порушеннях функції печінки або нирок. Проникає через плацентарний бар'єр та у грудне молоко.

Знижує загальний периферійний судинний опір, САТ, ДАТ, перед- та післянавантаження. При тривалому лікуванні зменшує ГЛШ і покращує діастолічну функцію ЛШ, зменшує гіпертрофію стінок великих артерій та структурні зміни у дрібних судинах [455].

Зменшує агрегацію тромбоцитів та підвищує концентрацію фосфокреатиніну в клітинах ішемізованої зони при ІМ. За результатами РКД TRACE (*the Trandolapril Cardiac Evaluation Study*) покращує виживання після перенесеного ІМ у пацієнтів з ФВЛШ  $\leq 35\%$  з/без симптомів СН чи резидуальної ішемії, у тому числі й у хворих на ЦД 2 типу, а також зменшує частоту виникнення ФП [196, 425, 451, 805]. При призначенні на 3-10-й день від початку гострого ІМ переносність трандолаприлу в

дозі 0,5 мг (з подальшим титруванням) була кращою, ніж каптоприлу 6,25 мг через меншу вираженість ефекту першої дози [256]. Тривале лікування значно знижує загальну та серцево-судинну смертність, ризик РСС та виникнення тяжкої або резистентної СН [13].

При ХХН, включно з діабетичною, знижує мікроальбумінурію та протеїнурію [94, 510]. У хворих на гемодіалізі малі дози препарату зменшували жорсткість артерій і сироватковий рівень ХС ліпопротеїнів проміжної густини, що захищає судини від атеросклерозу та уремичної дисліпідемії [620].

За результатами дослідження TRIS (*Trandolapril Italian Study*), 8-тижневий курс терапії хворих на АГ з надмірною масою тіла знижував рівень ТГ крові та помірно покращував чутливість тканин до інсуліну за показниками еуглікемічного гіперінсулінемічного клемп-тесту, насамперед за рахунок збільшення захоплення глюкози скелетними м'язами [384].

*Показання до застосування і дозування.*

Артеріальна гіпертензія. Рекомендована початкова доза – 0,5-1 мг 1 р/д вранці. Стабільний рівень препарату досягається через 4 дні. При потребі дозу можна поступово подвоювати з інтервалами 2-4 тижні до максимальної – 4-8 мг/добу, яку застосовують в один прийом. Оскільки в Україні дози < 2 мг не зареєстровані, на початку лікування слід бути особливо обережним у зв'язку з можливістю симптоматичної артеріальної гіпотензії. Якщо пацієнт раніше застосовував діуретики, при введенні трандолаприлу їх слід тимчасово відмінити. Не рекомендується також розпочинати лікування з дози 2 мг у пацієнтів із тяжкою серцевою, печінковою або нирковою недостатністю. Якщо терапія в дозі 4 мг/добу не забезпечує досягнення ЦАТ, краще призначити комбіновану терапію.

Дисфункція лівого шлуночка після перенесеного інфаркту міокарда. Терапію починають з мінімальної дози (0,5 мг) не раніше, ніж на 3-й день після виникнення симптомів гострого ІМ. Дозу підвищують поступово до 4 мг 1 р./д. При появі симптомів артеріальної гіпотензії підвищення дози треба тимчасово призупинити, по можливості знизити дозування інших вазодилататорів (у тому числі нітратів) та діуретиків. Дозу трандолаприлу знижують тільки у випадку неефективності вказаних заходів або неможливості їх проведення.

*Побічні ефекти.* Найбільш частими побічними ефектами, про які повідомляли при застосуванні трандолаприлу, є нудота, блювання, діарея, біль голови, сухий кашель, запаморочення, ортостатичні реакції, гіпотензія, тахікардія та втома. Інші побічні ефекти зустрічаються рідко та суттєво не відрізняються від можливих небажаних проявів інших ІАПФ, що містять карбоксиалкільну групу.

Зрідка виникає агранулоцитоз чи супресія кісткового мозку, переважно у пацієнтів з дисфункцією нирок, особливо при колагенозах (системний червоний вовчак, склеродермія тощо), застосуванні кортикостероїдів та антиметаболітів.

*Протипоказання* – загальні для ІАПФ (див. розділ 3.4).

*Передозування* – див. розділ 3.6.

*Особливості застосування.* Не слід призначати при непереносності галактози, дефіциті Larr-лактази і глюкозо-галактозній мальабсорбції. Оскільки препарат метаболізується печінкою, необхідний суворий контроль її функціональних показників, особливо при супутніх гепатобіліарних хворобах. Ризик погіршення функції нирок існує у хворих із НН, хронічною СН, одно- або двобічним стенозом ниркових артерій, стенозом артерії єдиної нирки, після трансплантації нирок, а також при паралельному застосуванні діуретиків. При своєчасному розпізнаванні таке погіршення минає після відміни препарату. Чи виводиться трандолаприл і трандолаприлат при діалізі остаточно не з'ясовано, тому впродовж діалізу слід ретельно контролювати АТ і за необхідності коригувати дозу.

## 5.8. Фозиноприл (Fosinoprilum)

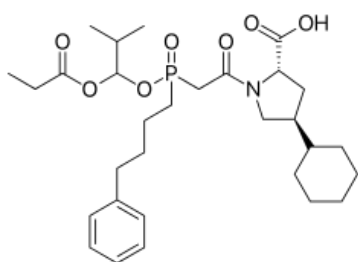


Рисунок 5.8.1. Хімічна формула фозиноприлу

Синтезований науковцями лабораторії компанії «Bristol-Myers Squibb». Передумовою відкриття було виявлення гіпотензивної дії у фосфорамідону –

речовини, виділеної з екстракту культури бактерій *Streptomyces tanashiensis*. Потім встановлено, що здатність пригнічувати АПФ пов'язана з фосфорамідним фрагментом, який взаємодіє з іоном  $Zn^{2+}$  у ферменті та імітує перехідний стан його природного субстрату. Так виникла ідея синтезу ІАПФ з фосфонільною групою [87].

*Препарати чужоземного виробництва: Моноприл* – табл. по 10 і 20 мг №28 («Bristol-Myers Squibb S.r.L.» для «Bristol-Myers Squibb Products S.A.», Італія/Швейцарія); **Фозикард®** – табл. по 5, 10 і 20 мг №30 (10x3)/ 28 (14x2) у бліст. (Актавіс АТ, Ісландія чи Балканфарма-Дупниця АТ у співр. з Актавіс АТ, Болгарія/ Ісландія).

*Фармакокінетика та фармакодинаміка.* Після прийому per os всмоктується  $\approx$  30-36%, незалежно від вживання їжі. Шляхом гідролізу 50-100% абсорбованого фозиноприлу у стінці ШКТ (70%) та печінці (30%) перетворюється на активний метаболіт фозиноприлат, максимальна концентрація якого в плазмі досягається через 3 години. Зв'язування прилату з білками крові складає 87-99%, але він не зв'язується з клітинами крові і не проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Виводиться у вигляді фозиноприлату і двох метаболітів – парагідроксиметаболіту і глюкуронідного кон'югату; період напіввиведення – 11-12 годин. Це єдиний ІАПФ з подвійним компенсаторним шляхом елімінації: порівну з сечею та жовчю при нормальному функціонуванні нирок та печінки. При порушенні функції вказаних органів це відношення може змінюватися аж до 5% / 95%, і навпаки. Тому при НН фармакокінетика суттєво не змінюється за рахунок компенсаторного збільшення елімінації печінкою. При ураженні печінки дещо сповільнюється гідроліз препарату. У пацієнтів з хронічною СН та НН кумуляційний ефект фозиноприлату значно менший, ніж в еналаприлату та лізиноприлу [382].

Серед усіх ІАПФ фозиноприл має найвищу ліпофільність, що забезпечує добре проникнення у тканини та вплив на тканинний АПФ. Завдяки цьому препарат добре контролює АТ протягом доби, а також збільшує ударний об'єм та серцевий викид, знижує загальний периферійний судинний опір у стані спокою та на піку фізичних навантажень, пікову фракцію викиду та швидкість наповнення шлуночків за даними радіонуклідної кінеангіографії [487].

За антигіпертензивною активністю не поступається діуретикам,  $\beta$ -АБ, БКК та іншим ІАПФ, але відрізняється кращою переносністю і низькою частотою побічних

ефектив. За даними дослідження FLIGHT (*Study of the efficacy and safety of fosinopril in general practice in 19,435 hypertensive patients*) через 12 тижнів монотерапії чи у комбінації з препаратами інших груп контролю АТ досягнуто у 79,8% від загальної кількості хворих на АГ [27]. Ефективний і безпечний при ізольованій систолічній гіпертензії в осіб похилого віку та у хворих на ЦД [271, 549]. Має виражені органопротективні властивості, при тривалому застосуванні зменшує ММЛШ [44, 111]. Знижує плазмові рівні ендотеліну-1 та інгібітора-1 активатора плазміногену [549, 662].

Як свідчать результати дослідження FEST (*Fosinopril Efficacy/Safety Trial*), препарат покращує працездатність, зменшує прояви задишки та швидкої втомлюваності протягом доби у хворих на СН [548]. Дози 20-40 мг переважно безпечні, добре толеруються та забезпечують стійке покращення гемодинаміки, поліпшення роботи серця, зменшення задишки та потреби додаткового застосування діуретиків [779]. У дозуванні 5-20 мг/добу більш ефективно покращує симптоми та зменшує ризик подій, пов'язаних з декомпенсацією СН, рідше викликає гіпотензію і ортостатичні симптоми, ніж аналогічні дози еналаприлу [405].

Знижує ішемічний ризик: 6-місячне застосування у пацієнтів з високим ризиком підвищує концентрацію інсуліноподібного фактора росту-1 у сироватці крові, низький рівень якого асоціюється з ІХС [465]. За результати РКД PHYLLIS (*The Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study*) терапія у дозі 20 мг/добу зменшує прогресування атеросклерозу, що оцінювалося за змінами товщини шару інтима-медіа у загальних сонних артеріях та ділянках біфуркації [403]. Дослідження FAMIS (*The Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study*) продемонструвало, що проведення тромболізісу з наступним призначенням фозиноприлу в термін до 9 годин після виникнення гострого переднього ІМ на 30% знижує 2-річну смертність, виникнення СН III-IV класів NYHA та ризик серйозних шлуночкових аритмій (0,8% проти 6,0% у групі, що не отримувала ІАПФ,  $p < 0,02$ ) [738].

У хворих з мікроальбумінурією тривале лікування в дозі 20 мг/добу знижує ризик серцево-судинної смертності та госпіталізації на 45% ( $p=0,04$ ), що продемонстровано у трайлі PREVEND IT (*Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease Intervention Trial*) [614]. В учасників РКД FACET з АГ та ЦД 2 типу (*the*



*Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial*) суттєво зменшував ризик серцево-судинних подій (гострий ІМ, інсульт, госпіталізація з приводу стенокардії), істотно перевищуючи ефект амлодипіну [652].

У хворих на АГ з ХХН зменшує альбумінурію і внутрішньоклубочкову гіпертензію, підвищує ШКФ та сповільнює розвиток гломерулосклерозу і НН. У дослідженні ESPERAL (*Effect of antihypertensive treatment on progression of renal insufficiency*) порівнювали вплив фозиноприлу (10-30 мг/добу) і ніфедипіну (30-60 мг/добу) на рівень АТ, функцію нирок і ризик несприятливих наслідків у хворих з прогресуючою НН. Через 3 роки терапії ступінь протеїнурії зменшився на 57%, тоді як у групі ніфедипіну – збільшився на 7%; при лікуванні фозиноприлом істотно рідше виникало подвоєння креатиніну чи потреба у діалізі [239]. У хворих на ХХН з протеїнурією препарат продемонстрував гіполіпідемічні властивості – зниження рівнів ЛП(а), ХС та ХС ЛПНГ в крові [172, 574].

*Показання до застосування та дозування.*

Артеріальна гіпертензія. При вживанні per os початок дії через 1 год., максимум – через 3-6 год., тривалість – до 24 годин. Іноді для досягнення оптимального рівня АТ необхідно 2-3 тижні; гіпотензивний ефект зберігається при тривалому лікуванні. Початкова доза – 10 мг/добу, підтримуюча – 20 мг/добу; збільшення можливе через 4 тижні. Звичайний діапазон добових доз – 10-40 мг, їх перевищення не викликає додаткового зниження АТ; тому, за відсутності належного ефекту, слід додати препарат іншого класу, наприклад тіазидний діуретик. Хворим віком > 65 років корекція дози не потрібна, оскільки фармакокінетичні параметри і реакція АТ не відрізняються від відповідних характеристик у молодих пацієнтів.

При тяжкому порушенні функції нирок (ШКФ < 15 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup> або діаліз) початкова доза 5-10 мг/добу з подальшим титруванням до досягнення бажаного терапевтичного ефекту під контролем лабораторних показників (сечовина, креатинін, електроліти, ШКФ). При дисфункції печінки – початкова доза 10 мг з подальшою корекцією до досягнення ефекту під контролем лабораторних показників (печінкові проби, сечовина, креатинін, електроліти, ШКФ).

Хронічна серцева недостатність для зменшення перед- і післянавантаження, які утримуються впродовж 24 годин при застосуванні 1 раз на добу. Початкова доза 5-10

мг/добу. Хворі з тяжкою СН, ушкодженням нирок, схильністю до електролітних розладів, одночасним застосуванням інших вазодилататорів на початку лікування повинні перебувати у стаціонарі під постійним медичним наглядом. Якщо пацієнт добре толерує початкову дозу, її поступово підвищують з тижневими інтервалами до 40 мг/добу. При порівнянні відповіді на призначення першої дози фозинорилу і каптоприлу хворим на застійну СН, встановлено, що профіль безпеки фозиноприлу не відрізнявся від плацебо [381].

Гострий ІМ. Препарат можна призначати у перші 3 доби після виникнення симптомів лише гемодинамічно стабільним пацієнтам. Якщо САТ >120 мм рт.ст. початкова доза 2,5-5 мг з подальшим поступовим збільшенням до 5-10 мг/добу. Якщо САТ 100-120 мм рт.ст. початкова доза – 2,5-5 мг/добу. При персистуючій гіпотензії (САТ ≤ 90 мм рт.ст., що триває довше години) препарат треба відмінити.

Не рекомендовано призначати хворим на гострий ІМ з дисфункцією нирок (концентрація креатиніну > 177 мкмоль/л і/або протеїнурія > 500 мг/добу). При виникненні дисфункції підчас терапії (креатинін > 265 мкмоль/л або подвоєння початкової концентрації) препарат слід відмінити.

*Побічні ефекти.* Можливі прояви побічної дії як і в інших ІАПФ. Побічні реакції при застосуванні фозиноприлу зазвичай легкі та тимчасові; рідше викликає сухий кашель, ніж інші ІАПФ.

*Протипоказання* – загальні для ІАПФ (див. розділ 3.4).

*Передозування* – див. розділ 3.6. Має низький діалізний кліренс (4-8 мл/хв.).

*Особливості застосування.* Препарат треба призначати з обережністю у таких ситуаціях: 1) реноваскулярна гіпертензія (ризик азотемії); 2) тяжка СН (гіпотензія на початку лікування може порушувати функцію нирок аж до гострої НН; ризик гіперкаліємії); 3) діагностована дисфункція нирок і/або концентрація креатиніну ≥ 177 мкмоль/л і/або протеїнурія ≥ 0,5 г/добу; 4) гіповолемія і/або зниження осмолярності плазми будь-якої етіології (ризик гіпотензії та азотемії); 5) ЦД (ризик гіпоглікемії при вживання інсуліну та пероральних глюкозознижувальних засобів); 6) у комбінації з аліскіреном при ЦД або НН (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

### 5.9. Беназеприл (Benazeprilum)

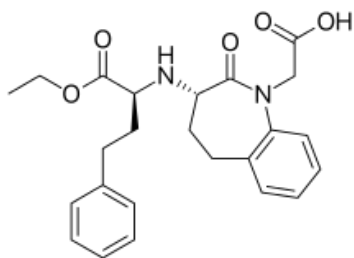


Рисунок 5.9.1. Хімічна формула беназеприлу

Станом на 2018 рік в Україні беназеприл не зареєстрований.

Форма випуску: подільні таблетки – 5 мг, неподільні таблетки – 10, 20 або 40 мг беназеприлу гідрохлориду 14 чи 28 таблеток в упаковці.

Препарати чужоземного виробництва: **Беназеприл Гексал** – табл. по 10 мг № 98 (Гексал АГ компанії Сандоз, Німеччина); **Лотензин** – табл., вкриті плівковою оболонкою по 5, 10 і 20 мг № 14/28 (Новартіс Фарма С.п.А., Італія); **Сібацен** – табл. по 10 мг № 14 (Новартіс Фарма С.п.А., Італія/Швейцарія); табл. по 20 мг №14/28 (Новартіс Фармасьютика С.А., Іспанія/Швейцарія).

*Фармакокінетика та фармакодинаміка.* Вживання їжі дещо сповільнює абсорбцію, але не впливає на кількість, яка абсорбується. Тому препарат можна приймати незалежно від їжі. Після перорального вживання швидко абсорбується  $\approx 37\%$  введеної дози, досягаючи максимуму в плазмі через 30 хв. Після гідролізу перетворюється у фармакологічно активний метаболіт беназеприлат, пікова концентрація якого у плазмі досягається через 90 хв. Утворюється ще два неактивні метаболіти: ацилглюкоронідні сполуки беназеприлу і беназеприлату. Абсолютна біодоступність при оральному введенні становить 28% у порівнянні з в/в введенням. Беназеприл і прилат зв'язуються з білками сироватки  $\approx$  на 95%. Значної кумуляції при тривалій терапії не спостерігається. Беназеприл повністю виводиться нирками через 4 год. після прийому у незміненому вигляді; виведення прилату двоетапне: 20% з сечею через 3-6 годин, решта – через 22-24 години двома шляхами (нирковим і печінковим); у пацієнтів з нормальною функцією нирок переважає ниркова екскреція. Наявність кінцевої  $\beta$ -фази виведення вказує на значне зв'язування з АПФ. Кінетика беназеприлату істотно змінюється тільки при тяжкій НН (ШКФ  $< 30$  мл/хв./1,73 м<sup>2</sup>); препарат може кумулювати і не діалізується, тому в таких випадках дозу слід зменшити. Печінкова недостатність внаслідок цирозу не впливає на кінетику та

біодоступність беназеприлату і не вимагає корекції дози. Проникає через плацентарний бар'єр та у грудне молоко.

При будь-якій формі гіпертензії викликає зниження АТ без рефлекторного підвищення ЧСС; ортостатична гіпотензія відсутня або незначна. Гіпотензивна дія реалізується незалежно від раси, віку, початкової активності реніну в плазмі чи дотримання безсольової дієти. При раптовій відміні швидкого підвищення АТ не спостерігається. За результатами оцінки антигіпертензивного ефекту у 1831 хворого на есенціальну АГ через 3 місяці лікування контроль АТ досягнуто у 73,6%, через 18 місяців – у 84,7%; зафіксовано зниження САТ і ДАТ на 10,8 і 6,7 мм рт.ст.; у 22,7% пацієнтів спостерігалися прояви побічної дії, найчастіше – кашель, що переважно виникав через 3 місяці терапії, але у 60% був незначним [535]. Поєднання з іншими антигіпертензивними засобами ( $\beta$ -АБ, БКК, діуретиками) має адитивний ефект.

Беназеприл зменшує ГЛШ: за даними магнітно-резонансної томографії його застосування в дозі 10 мг/добу викликало зменшення іММЛШ на 21,5 та 23,6 г/м<sup>2</sup> через 3 і 6 місяців у порівнянні з 8,8 та 10,0 г/м<sup>2</sup> при лікуванні нітрендипіном в дозі 20 мг/добу ( $p=0,0001$ ), не зважаючи на однаковий антигіпертензивний ефект [324]. Знижує агрегацію тромбоцитів та рівень фібриногену в крові [491].

У РКД *The Benazepril Heart Failure Study* оцінювали вплив 12-тижневої терапії на толерантність до навантажень, ознаки і симптоми застійної СН у пацієнтів II-IV класів NYHA з ФВЛШ  $\leq 35\%$ . Виявлено збільшення середнього часу виконання фізичних навантажень ( $95\pm 12$  у порівнянні з  $37\pm 18$  сек. у групі плацебо,  $p<0,01$ ), покращення загального стану, зменшення симптомів і ознак СН та зниження смертності ( $p<0,05$  у порівнянні з плацебо). Пацієнти добре толерували беназеприл, загальна частота побічних ефектів не відрізнялася від плацебо [494]. У хворих на СН II класу NYHA, які перенесли гострий ІМ у термін від 6 до 24 місяців до проведення дослідження, терапія у дозі 20 мг/добу більш ефективно покращувала клінічні прояви СН (59% хворих перейшли у СН I клас NYHA,  $p=0,0004$ ) у порівнянні з терапією гідрохлортіазидом 50 мг/добу [146].

У хворих з недіабетичною НН та концентрацією креатиніну  $\leq 3,0$  мг/дл під впливом терапії в дозі 20 мг/добу спостерігалось зменшення рівня протеїнурії на 52%, швидкості зниження ШКФ – на 23%, ризику виникнення первинної комбінованої

кінцевої точки, що включала подвоєння креатиніну, потребу у діалізі чи смерть – на 43% ( $p=0,005$  порівняно з плацебо, тривалість спостереження 3,4 роки) [511]. У хворих на ЦД з АГ знижував ступінь мікроальбумінурії більш ефективно, ніж нікардипін ( $p=0,025$ ), не зважаючи на однаковий антигіпертензивний ефект [476]. За даними РКД AIPRI (*The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study*) препарат сповільнює прогресування НН у пацієнтів з різними хворобами нирок. За 3 роки терапії ризик досягнення первинної кінцевої точки, що включала подвоєння креатиніну чи потребу в діалізі, знизився на 53%. Вплив на ризик був більш вираженим у чоловіків, пацієнтів з гломерулопатіями, діабетичною нефропатією, ХХН невстановленої етіології та у пацієнтів з добовою протеїнурією  $> 1$  г; натомість при полікістозній хворобі препарат був неефективним [450].

У хворих на ЦД 2 типу покращує контроль глікемії внаслідок підвищення чутливості тканин до інсуліну. За результатами орального глюкозотолерантного тесту у поєднанні з в/в введенням 1 мг глібенкламід у показники глюкози у групі беназеприлу були нижчими, ніж у групі плацебо (0-460 хв.:  $8,4 \pm 0,8$  проти  $10,5 \pm 0,9$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ) за відсутності відмінностей у рівнях інсуліну, С-пептиду та глібенкламід у плазмі крові [739].

*Показання до застосування та дозування.*

Артеріальна гіпертензія. Після одноразового прийому per os початок дії  $\approx$  через 1 год., максимум – через 2-4 год., тривалість – до 24 годин. Стійка концентрація досягається через 2-3 дні. Початкова доза при монотерапії 10 мг. Максимальне зниження АТ виникає через тиждень і утримується при тривалому лікуванні. При недостатньому ефекті дозу можна збільшити до 20 мг/добу. При одноразовому вживанні може спостерігатися послаблення гіпотензивної дії перед прийомом наступної дози. Тоді добову дозу слід розділити порівну і вживати 2 р/д або додати діуретик. Максимальна добова доза 40 мг в 1-2 прийоми.

Нижча початкова доза (2,5-5 мг/добу) рекомендується пацієнтам із СН, НН (ШКФ  $< 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), а також при комбінації з діуретиками,  $\beta$ -АБ, БКК.

*Побічні ефекти.* За результатами клінічних подвійно сліпих плацебо-контрольованих досліджень загальна кількість побічних реакцій при прийомі беназеприлу статистично не відрізнялася від застосування плацебо. Найбільш часто

зустрічалися: біль голови (13,2%), кашель (10,2%), втома (5,0%), запаморочення (4,6%), біль у м'язах (3,8%), риніт (3,4%), нудота (2,9%), фарингіт (2,4%), біль у спині чи діарея (2,1%), біль у животі (1,9%); свербіж, шкірний висип, раптове почервоніння, запаморочення, сонливість, безсоння, нервозність, серцебиття, біль у грудях, периферійні набряки, диспепсія, синусит, симптоми грипу, дизуричні явища (1-2%). Можливі також інші побічні ефекти притаманні класу ІАПФ.

*Протипоказання* – загальні для ІАПФ (див. розділ 3.4).

*Передозування.* Випадків передозування не зареєстровано, але основним його проявом може бути значна гіпотензія. Якщо після прийому препарату минуло до 2 годин, необхідно викликати блювання. Оскільки беназеприлат не виводиться шляхом діалізу, при гіпотензії слід вводити 0,9% розчин хлориду натрію в/в.

*Особливості застосування.* На кінетику беназеприлу не впливає супутня терапія гідрохлортіазидом, фуросемідом, хлорталідоном, дігосином, пропранололом, атенололом, ніфедипіном, напроксеном або циметидином. Зрідка можливе послаблення уваги та уповільнення психічних реакцій. Слід дотримуватися обережності при призначенні особам похилого віку, особливо при супутній СН, коронарному чи церебральному атеросклерозі.

### 5.10. Квінаприл (Quinaprilum)

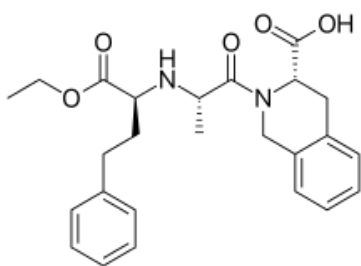


Рисунок 5.10.1. Хімічна формула квінаприлу

*Препарати чужоземного виробництва:* **Аккупро®** – табл., вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг №30 (10x3), по 10 і 20 мг №10 (10x1) / 30 (10x3) та по 40 мг № 28 (7x4) у бліст. (Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина); **Акуренал** – табл., вкриті оболонкою, по 5, 10 і 20 мг №30 (Ай-Сі-Ен Польфа Жешув АТ, Польща); **Квінард** – табл., вкриті плівковою оболонкою, по 5, 10, 20 і 40 мг №30 («Actavis hf»

для «Actavis group HF», Ісландія); **Квінафар** – табл., вкриті плівковою оболонкою, по 10 і 20 мг №30 (АТ Фармзавод ТЕВА, Угорщина).

*Фармакокінетика та фармакодинаміка.* Після прийому per os абсорбується майже 60% препарату; вживання їжі подовжує період абсорбції, але не впливає на біологічну дію; біодоступність квінаприлу  $\approx$  38%. Максимальна концентрація в плазмі досягається через 1 год. після застосування (збільшення концентрації в крові дозозалежне). Метаболізується у печінці до квінаприлату шляхом деестерифікації під дією печінкової естерази. У пацієнтів з дисфункцією печінки (гепатит, цироз) цей процес порушується, внаслідок чого концентрація прилату в крові трохи нижча, ніж у здорових осіб. Піковий рівень прилату в крові досягається через 2 год. після застосування. Приблизно 97% квінаприлу та прилату, що циркулюють у плазмі, зв'язані з білками. При повторному застосуванні їх рівноважні концентрації досягаються на 2-ий чи 3-ій день. Період напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) квінаприлу  $\approx$  1 год., майже 60% дози виділяється з сечею, решта – з калом; екскреція прилату двоетапна:  $\alpha$ -фаза  $\approx$  3 год.,  $\beta$ -фаза – до 25 год.; переважає ниркова екскреція. У пацієнтів з НН  $T_{1/2}$  подовжується пропорційно до зменшення ШКФ (лінійна кореляція). З цієї ж причини екскреція сповільнена і в пацієнтів віком понад 65 років. Квінаприл і його метаболіти не проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Механізм дії полягає в інгібуванні активності циркулюючого і тканинного АПФ, що зменшує утворення Анг II і секрецію альдостерону. За механізмом зворотного зв'язку зниження рівня Анг II посилює секрецію реніну та підвищує його активність у плазмі крові. Квінаприл проявляє антигіпертензивну дію навіть у хворих на АГ з низькою активністю реніну. При призначенні хворим на помірну і тяжку АГ в дозі 10-40 мг/добу знижує АТ у положенні сидячи та стоячи, що супроводжується зменшенням загального периферійного і ниркового судинного опору з незначними змінами або відсутністю змін у серцевому ритмі, серцевому індексі, нирковому кровотоці, ШКФ та фільтраційній фракції. Початок антигіпертензивної дії в межах 1 години, максимальний ефект – через 2-4 години після прийому. У більшості пацієнтів при застосуванні рекомендованих доз антигіпертензивна дія підтримується протягом 24 годин і зберігається при тривалій терапії. Деяким пацієнтам для досягнення стабільного зниження АТ необхідно 2 тижні лікування. Поєднання з  $\beta$ -АБ і/або

тізидними діуретиками посилює антигіпертензивний ефект. При застосуванні у добовій дозі 60 мг впродовж 12 місяців квінаприл зменшує ремоделювання лівого передсердя та жорсткість артеріальної стінки у пацієнтів з ізольованою діастолічною дисфункцією та індексом об'єму лівого передсердя  $\geq 32$  мл/м<sup>2</sup> [500].

При застійній СН зменшує периферійний опір судин, середній, систолічний і діастолічний АТ, тиск «заклинювання» легневих капілярів; збільшує серцевий викид; зменшує вираженість клінічних симптомів і підвищує толерантність до навантаження [355]. Застосування в дозі 20 мг 1 р/д прирівнюється до ефективності каптоприлу в дозі 100 мг 2 р/д при меншій частоті небажаних ефектів [369, 691].

Як свідчать результати дослідження QUASAR (*the Quinapril Anti-Ischemia and Symptoms of Angina Reduction trial*), у хворих з діагностованим ураженням коронарних артерій без проявів АГ чи СН препарат покращує функцію ендотелію внаслідок збільшення доступності окису азоту (NO), але не впливає кількість та вираженість ішемічних проявів [472]. Аналогічні дані отримано у дослідженні QUIET (*the Quinapril Ischemic Event Trial*): за 3 роки спостереження за пацієнтами з нормальною ФВЛШ після коронарної ангіопластики, вплив беназеприлу в дозі 20 мг/добу на частоту рестенозів та діаметр просвіту коронарних судин суттєво не відрізнявся від ефекту плацебо [296]. Негативний вплив квінаприлу у цільовій дозі 40 мг/добу засвідчено дослідженням IMAGINE (*The Ischemia Management with Accupril post-bypass Graft via Inhibition of the coNverting Enzyme trial*). Воно вивчало ефект призначення препарату в період до 7 днів після шунтування коронарних артерій на частоту серцево-судинних ускладнень у стабільних пацієнтів з ФВЛШ  $\geq 40\%$ . За три роки спостереження частота подій (серцево-судинна смерть, реанімована зупинка серця, нефатальний ІМ, коронарна реваскуляризація, нестабільна стенокардія, СН, що потребує госпіталізації, документована стенокардія та інсульт) у групі квінаприлу не відрізнялася від групи плацебо. Більше того, у перші 3 місяці після операції частота ускладнень у групі квінаприлу значно зросла (коефіцієнт ризику 1,52; 95% ДІ 1,03-2,26,  $p=0,036$ ) [471]. Проте, за результатами РКД QUO VADIS (*QUinapril on Vascular Ace and Determinants of Ischemia*) аналогічна доза, що застосовувалась впродовж 1 року після шунтування коронарних судин зменшувала кількість епізодів ішемії у порівнянні з плацебо [499]. У такому дозуванні препарат також зменшував



внутрішньостентовий рестеноз шляхом стимуляції апоптозу за умови призначення за 1 тиждень до та впродовж 6 місяців після процедури. У групі квінаприлу рестеноз виявлено у 9,3% пацієнтів, а в групі плацебо – у 25,6% ( $p=0,047$ ); середні значення зменшення просвіту становили  $0,56\pm 0,51$  та  $0,95\pm 0,95$  мм відповідно ( $p=0,003$ ); через 6 місяців середні концентрації в крові апоптичних сигнальних молекул склали  $0,72\pm 1,24$  і  $0,28\pm 0,72$  нг/мл ( $p=0,024$ ) [444]. Лікування учасниць дослідження WISE (*Women's Ischemia Syndrome Evaluation*) з ознаками та симптомами ішемії без обструкції коронарних судин поліпшувало мікросудинну функцію, підвищуючи коронарний резерв і зменшуючи частоту нападів стенокардії [576]. Антиатеросклеротичний ефект квінаприлу більш виражений, ніж у лозартану. Через 1 рік терапії при однаковому зниженні середніх показників АТ, товщина шару інтима-медіа сонних артерій зменшилася лише у групі квінаприлу (на 10%,  $p < 0,05$ ) [380]. У хворих на ІХС терапія в дозі 10 мг/добу впродовж 4 тижнів з наступним додаванням аторвастатину 40 мг/добу на 4 тижні сповільнювала тромбоутворення у місці мікросудинного пошкодження. При початковому лікуванні статином з подальшим додаванням квінаприлу такого ефекту не спостерігалось [322]. Це слід враховувати, призначаючи терапію для профілактики тромботичних ускладнень.

Квінаприл підвищує чутливість тканин до інсуліну, насамперед судин [68]. У хворих на ЦД 2 типу під впливом 2-місячної терапії в дозі 20 мг/добу знизилася рівні САТ і ДАТ ( $p < 0,001$ ) та покращилася індукована інсуліном функція ендотелію, що зумовлено підвищенням експресії гена адипонектину у судинній стінці [629].

У хворих з прогресуючою НН недіабетичної етіології краще впливав на кінцеві точки (подвоєння сироваткового рівня креатиніну чи потреба у діалізі), ніж амлодипін. Щоправда, в усіх групах зафіксовано високу частоту припинення терапії через погану переносність: 39% у групі квінаприлу, 36% у групі амлодипіну та 47% у групі комбінованої терапії [238].

*Показання до застосування та дозування.*

Артеріальна гіпертензія. Монотерапія: початкова доза – 10 мг 1 р/д з поступовим збільшенням залежно від клінічної реакції 20-40 мг в 1-2 прийоми з інтервалами 2-4 тижні. За даними дослідження АТІМЕ (*the Quinapril Titration Interval Management Evaluation Study*) повільне титрування з інтервалом 6 тижнів забезпечувало кращий

контроль АТ і меншу кількість серйозних побічних явищ, ніж швидке – що 2 тижні [789]. Максимальна доза 80 мг/добу. При неефективності монотерапії, можна комбінувати з тіазидними діуретиками та  $\beta$ -АБ. При супутній сечогінній терапії початкова доза – 2,5-5 мг через вищий ризик гіпотензії. При дисфункції нирок чи печінки, у пацієнтів віком понад 65 років рекомендована початкова добова доза – 2,5 мг при ШКФ  $\leq 30$  та 5 мг при ШКФ 31-60 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup>. Надалі дози індивідуально титрують під медичним наглядом до оптимального терапевтичного ефекту.

Хронічна серцева недостатність. При декомпенсації призначати у стаціонарі. Рекомендована початкова доза – 2,5-5 мг 1-2 р/д; при добрій переносності титрувати до ефективної дози 10-40 мг, яку краще розділити порівну і приймати 2 р/д. Можливе поєднання з діуретиками, серцевими глікозидами.

*Побічні ефекти* зазвичай транзиторні і незначні. У контрольованих випробуваннях найчастіше спостерігалися: біль голови (7,2%), запаморочення (5,5%), сухий кашель (3,9%), втома (3,5%), риніт (3,2%), нудота і/або блювання (2,8%), міалгія (2,2%); поодинокі випадки гіпотензії, болю у грудній клітці, спині чи животі, диспепсії, діареї, метеоризму, гепатиту, амбліопії, парестезій, безсоння, астенії, депресії, імпотенції, свербіння, шкірного висипу, еозинофільного пневмоніту, набряків, артралгії, синуситу, фарингіту, гіперкаліємії, підвищення креатиніну (2%), ангіоневротичного набряку (0,1%), нейтропенії, агранулоцитозу. Інші прояви не зафіксовані, але потенційно можливі.

*Протипоказання* – загальні для ІАПФ (див. розділ 3.4).

*Передозування* – див. розділ 3.6. Гемодіаліз та перитонеальний діаліз не мають істотного впливу на виведення квінаприлу та квінаприлату.

*Особливості застосування.* При тривалому застосуванні контроль АТ здебільшого забезпечується в режимі дозування 1 р./д., препарат слід приймати в один і той самий час, перед споживанням їжі. Рекомендується регулярний контроль сироваткових рівнів сечовини, креатиніну (азотемія), калію (гіперкаліємія), печінкових ферментів (холестаза, гепатонекроз), глюкози (гіпоглікемія у хворих на ЦД), показників загального аналізу крові (нейтропенія / агранулоцитоз, анемія). Не слід призначати при спадковій непереносності глюкози, недостатності лактози Лаппа або порушенні всмоктування глюкози-галактози. На початку лікування

дотримуватися обережності при керуванні транспортом чи роботі зі складними механізмами через можливість сонливості, запаморочення у зв'язку з гіпотезією.

### 5.11. Спіраприл (Spiraprilum)

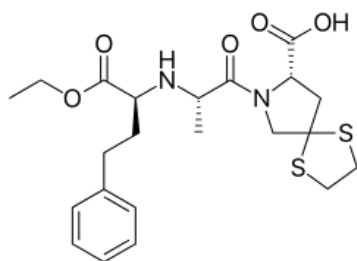


Рисунок 5.11.1. Хімічна формула спіраприлу

Препарати чужоземного виробництва: **Квадроприл®** – табл. по 6 мг №30 (10x3) (АВД. фарма ГмбХ і Ко. КГ/Клоке Фарма-Сервіс ГмбХ, Німеччина).

*Фармакокінетика та фармакодинаміка.* Після прийому внутрішньо всмоктується  $\approx 45\%$ , досягаючи максимального рівня у плазмі крові через 45-90 хв. У печінці шляхом гідролізу майже повністю перетворюється в активний метаболіт спіраприлат, який через 2-3 год. після прийому досягає пікової концентрації у плазмі. Зв'язування з білками крові  $\approx 90\%$ . Біодоступність спіраприлу  $\approx 50\%$ , прилату –  $70\%$ . Період напіввиведення спіраприлу  $\approx 20-30$  хв.; виведення прилату двофазне:  $\alpha$ - фаза = 2 години,  $\beta$ -фаза – 40 годин. Виводиться з калом і сечею приблизно в однакових кількостях. Між кліренсом спіраприлату і креатиніну існує лінійна залежність.

Пригнічення АПФ знижує утворення Анг II в тканинах та плазмі крові та альдостерону. Як наслідок, можливе підвищення концентрації калію в сироватці крові та збільшення активності реніну. Окрім того, зменшується розпад брадикініну та підвищується активність циркулюючої та локальних калікреїн-кінінових систем та синтез простагландинів. Ці механізми є основою антигіпертензивної дії та побічних явищ, що спостерігаються при застосуванні спіраприлу та інших ІАПФ. Спіраприл знижує АТ в горизонтальному і вертикальному положенні без компенсаторної тахікардії. Результати гемодинамічних досліджень продемонстрували значне зменшення загального периферійного судинного опору без істотного впливу на ниркову циркуляцію та гломерулярну фільтрацію. Антигіпертензивний ефект триває

24 години, що дозволяє приймати препарат один раз на добу, при довготривалій терапії контроль АТ зберігається.

У дослідженнях, які вивчали ефект спіраприлу у хворих з різними ступенями АГ встановлено, що застосуванні в дозі  $\geq 6$  мг 1 р/д знижує САТ на 10-18, ДАТ на 7-13 мм рт.ст. при вимірюванні показників через 24 години після прийому. Досягнення ЦАТ зафіксовано у 29-50% пацієнтів. Зменшує ГЛШ  $\approx$  на 8-17% за показниками ММЛШ, товщини задньої стінки і міжшлуночкової перегородки [145].

*Показання до застосування та дозування.*

Есенціальна артеріальна гіпертензія. Рекомендована початкова доза – 3 мг 1 р/д вранці. При потребі підвищують до підтримуючої дози – 6 мг 1 р/д, але не раніше, ніж через 3 тижні. У пацієнтів похилого віку, хворих з помірним порушенням функції нирок (ШКФ 30-60 мл/хв./1,73/м<sup>2</sup>) або печінки корекція дози не потрібна. При ШКФ 10-30 мл/хв./1,73/м<sup>2</sup> рекомендована доза – 3 мг 1 р/д під медичним наглядом. Якщо ШКФ <10 мл/хв./1,73/м<sup>2</sup> – препарат не застосовують.

Для контролю гіпотензії після прийому першої дози чи її підвищення, при одночасному застосуванні діуретиків, пацієнт повинен перебувати під медичним наглядом принаймні 6 годин. При тяжкій та злякисній АГ, супутній СН рекомендовано починати терапію в умовах смтаціонару.

*Побічні ефекти.* Зрідка виникає різке зниження АТ, що супроводжується запамороченням, відчуттям слабкості, порушенням зору, непритомністю (переважно на початку лікування або при підвищенні дози, при СН, злякисній АГ, гіповолемії /дегідратації, одночасному застосуванні діуретиків); дуже рідко тахікардія, аритмія, стенокардія, ІМ, церебральний інсульт, ішемія головного мозку. Може виникати або посилюватись протеїнурія та дисфункція нирок, в окремих випадках до гострої НН. Інші прояви притаманні класу ФАПФ трапляються дуже рідко.

*Протипоказання* – загальні для ІАПФ (див. розділ 3.4).

*Передозування* – див. розділ 3.6. Спіраприл і спіраприлат виводяться з організму при діалізі.

*Особливості застосування.* Спіраприл приймають внутрішньо вранці, незалежно від вживання їжі, не розжовуючи та запиваючи достатньою кількістю рідини. Перед призначенням та підчас лікування треба систематично контролювати

показники загальних аналізів крові і сечі, рівні печінкових ферментів, електролітів, сечовини і креатиніну в сироватці крові та обчислювати ШКФ.

### 5.12. Зофеноприл (Zofenoprilum)

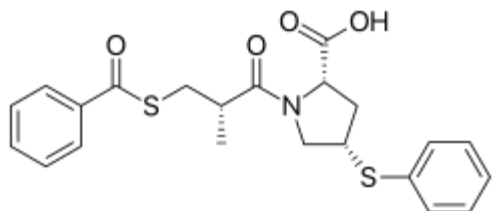


Рисунок 5.12.1. Хімічна формула зофеноприлу

Як і каптоприл, зофеноприл містить сульфгідрильні групи. Але, на відміну від каптоприлу, це препарат пролонгованої дії.

*Препарати чужоземного виробництва:* **Зокардіс®** – таблетки, вкриті оболонкою по 7,5 та 30 мг № 7/ 14/ 28 («A.Menarini Manufacturing Logistics & Services S.r.L.» компанії «BERLIN-CHEMIE AG (MENARINI GROUP)», Італія/ Німеччина; або А. Менаріні Мануфактурінг, Логістікс енд Сервісес С.р.Л./Домпе Фарма С.п.А., Італія/Італія).

*Фармакокінетика та фармакодинаміка.* Зофеноприл швидко і добре всмоктується у шлунково-кишковому тракті; їжа знижує швидкість, але не ступінь абсорбції. Біодоступність становить 78%. Метаболізується у печінці з утворенням активного метаболіту зофеноприлату та 7 неактивних метаболітів. Максимальна концентрація прилату в крові досягається через 1,5 години. Зв'язування з білками плазми крові – 88%. Елімінується двома шляхами: з сечею (69%), з жовчю та калом (26%). Період напіввиведення зофеноприлату становить 5,5 годин, за умови що ШКФ > 45 мл/хв./1,73/м<sup>2</sup>; при ШКФ у межах 7-44 мл/хв./1,73/м<sup>2</sup> швидкість виведення знижується до 50%, тому таким пацієнтам слід призначати ½ звичайної дози; пацієнтам на гемодіалізі треба призначати ¼ звичайної дози, оскільки швидкість виведення знижена до 25%. Пацієнтам з помірним порушенням функції печінки слід призначати ½ дози; даних щодо фармакокінетики препарату при тяжкій дисфункції печінки немає, тому цій категорії хворих препарат призначати не варто. Зофеноприл проникає через плацентарний бар'єр та у грудне молоко.

Після застосування одноразових доз зофеноприлу кальцію 30 мг та 60 мг активність плазмового Анг II пригнічується на 53,4% та 74,4% відповідно впродовж 24 годин. В результаті інгібування АПФ підвищується активність калікреїн-кінінової системи, що сприяє периферійній вазодилатації та активує синтез простагландинів. Препарат накопичується у серці та судинах, з чим пов'язують його здатність захищати ендотелій судин від пошкодження вільними радикалами та зменшувати інактивацію окису азоту.

У хворих на АГ зменшує периферійний судинний опір, що знижує АТ без компенсаторної тахікардії. У деяких пацієнтів оптимальний антигіпертензивний ефект розвивається через декілька тижнів лікування. Раптове припинення терапії не призводить до швидкого підвищення АТ. При застосуванні у дозах 15-60 мг/добу протягом 3 тижнів кумуляційного ефекту не виявлено. При порівнянні 12-тижневих курсів терапії зофеноприлом (30 мг/добу, за відсутності ефекту через 4 тижні 60 мг/добу) та еналаприлом (20 → 40 мг/добу) у хворих на АГ 1-2 ступеня у перші 4 тижні більш виражений антигіпертензивний ефект спостерігався у групі зофеноприлу. Отже, терапія зофеноприлом рідше вимагає збільшення дози для досягнення цільового АТ. Хоча прояви побічної дії виникли в однакової кількості пацієнтів обох груп, їх тяжкість була менш вираженою у групі зофеноприлу [128].

Застосування зофеноприлу у ранньому періоді після ІМ обмежує процес ремоделювання ЛШ, що позитивно впливає на прогноз і покращує виживання [518].

*Показання до застосування та дозування.*

Есенціальна АГ: у якості монотерапії переважно при АГ 1-2 ступеня.

Рекомендована початкова доза – 15 мг 1 р/д; ефективна доза – 30 мг/добу; титрування з інтервалами 4 тижні; максимальна добова доза – 60 мг, одноразово або розділивши на 2 прийоми. Рекомендована початкова доза пацієнтам з високим ризиком тяжкої гострої гіпотензії – 7,5-15 мг; починати лікування краще в умовах стаціонару. При неефективності монотерапії можна комбінувати з антигіпертензивними засобами інших груп, наприклад діуретиками.

Гострий ІМ. Якщо тромболітична терапія не проводилась, препарат призначають у перші 24 години після виникнення симптомів хворим зі стабільною гемодинамікою за такою схемою: I-II доба – 7,5 мг кожні 12 годин; III-IV доба – 15 мг

кожні 12 годин; з V доби і надалі – 30 мг кожні 12 годин. Якщо САТ  $\leq$  120 мм рт.ст. протягом перших трьох діб після виникнення ІМ, добову дозу підвищувати не слід. Якщо САТ у межах 90-100 мм рт.ст., лікування продовжують, але дозу не підвищують. Якщо при двох послідовних вимірюваннях впродовж однієї години САТ  $\leq$  90 мм рт.ст. – препарат відміняють. Через 6 тижнів терапії оцінюють стан пацієнта. За відсутності клінічних проявів СН лікування припиняють. Якщо симптоми утримуються, терапію можна продовжувати протягом тривалого часу.

При призначенні хворим на ІМ віком понад 75 років дотримуватися обережності. Ефективність і безпека при супутніх ниркових порушеннях або проведенні гемодіалізу не встановлені, тому цій категорії препарат призначати не варто. В інших випадках зофеноприл можна поєднувати зі стандартною терапією, яка застосовується при ІМ (нітрати, аспірин,  $\beta$ -АБ).

*Побічні ефекти.* Загалом препарат добре толерується більшістю пацієнтів. Найбільш частими проявами побічної дії є втомлюваність, запаморочення, біль голови біль, кашель, нудота, блювання; рідше загальна слабкість, артеріальна гіпотензія, судоми м'язів, шкірний висип та ангіоневротичний набряк. Можливі також інші побічні ефекти притаманні класу ІАПФ.

*Протипоказання* – загальні для ІАПФ (див. розділ 3.4).

*Передозування* – див. розділ 3.6.

*Особливості застосування.* Зофеноприл приймають 1 р/д, в один і той самий час, незалежно від прийому їжі. Дозу підбирають індивідуально відповідно до толерантності і терапевтичного ефекту, враховуючи супутню патологію та можливу взаємодію з іншими препаратами.

### **5.13. Комбіновані препарати ІАПФ**

Поєднана терапія попереджує резистентність та зменшує несприятливі ефекти компонентів комбінації. Застосування меншої кількості таблеток значно збільшує прихильність пацієнтів до лікування.

### Комбінація «ІАПФ + діуретик»

Найчастіше ІАПФ комбінують із сечогінними засобами – тіазидним діуретиком *гідрохлортіазидом* або тіазидоподібним діуретиком *індапамідом* (табл. 5.13.1).

Перевагами фіксованої комбінації «ІАПФ + діуретик» є [361]:

- більш виражений антигіпертензивний ефект внаслідок адитивної дії діуретиків
- діуретики знижують вміст натрію в організмі та об'єм внутрішньосудинної рідини, підвищують активність реніну та інших компонентів РААС, що зменшуються під впливом ІАПФ
- менша імовірність гіперкаліємії, характерної для терапії ІАПФ та несприятливих метаболічних ефектів, які виникають при застосування тіазидів – гіпокаліємія, дисліпідемія, гіперглікемія
- запобігання ефекту «вислизання», характерного для тривалої монотерапії кожним з компонентів комбінації
- більш виражена органопротекція
- доведена здатність зменшувати смертність і ризик серцево-судинних ускладнень
- спрощення режиму прийому і підвищення прихильності до тривалого лікування

**Таблиця 5.13.1. Фіксовані комбінації інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з діуретиками, що були чи є зареєстровані в Україні**

№	Торгова назва	Складові та дозування, г	Виробник
1.	Берліприл® плюс 10/25	<b>Еналаприлу</b> малеат 0,01 + ГХТ 0,025	БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Німеччина
2.	Еналаприл / гідрохлортіазид КРКА	<b>Еналаприлу</b> малеат 0,01 + ГХТ 0,0125	КРКА, д.д., Ново место, Словенія
3.		<b>Еналаприлу</b> малеат 0,01 + ГХТ 0,025	
4.		<b>Еналаприлу</b> малеат 0,02 + ГХТ 0,0125	
5.	Еналаприл-Н-здоров'я	<b>Еналаприлу</b> малеат 0,01 + ГХТ 0,025	ТОВ «Фармкомпанія «Здоров'я», м.Харків, Україна
6.	Еналаприл-НЛ-здоров'я	<b>Еналаприлу</b> малеат 0,01 + ГХТ 0,0125	
7.	Еналозид® 12,5	<b>Еналаприл</b> 0,01 + ГХТ 0,0125	ПАТ «Фармак», м. Київ, Україна
8.	Еналозид® 25	<b>Еналаприл</b> 0,01 + ГХТ 0,025	
9.	Еналозид® форте	<b>Еналаприл</b> 0,02 + ГХТ 0,0125	
10.	Енап®-Н	<b>Еналаприлу</b> малеат 0,01 + ГХТ 0,025	КРКА, д.д., Ново место, Словенія
11.	Енап®-НЛ	<b>Еналаприлу</b> малеат 0,01 + ГХТ 0,0125	
12.	Енап®-20НЛ	<b>Еналаприлу</b> малеат 0,02 + ГХТ 0,0125	
13.	Енапріл-Н	<b>Еналаприлу</b> малеат 0,005 + ГХТ 0,0125	Дженом Біотек Pvt. Ltd., Індія
14.	Ензикс®	<b>Еналаприл</b> 0,01 + ІНД 0,0025	Хемофарм, Сербія
15.	Ензикс® дуо	<b>Еналаприл</b> 0,01 + ІНД 0,0025 вранці <b>Еналаприл</b> 0,01 ввечері (при потребі)	
16.	Ензикс® дуо форте	<b>Еналаприл</b> 0,02 + ІНД 0,0025 <b>Еналаприл</b> 0,02 ввечері (при потребі)	



17.	Ко-ренитек®	Еналаприлу малеат 0,02 + ГХТ 0,0125	Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди
18.	Зокардис плюс	Зофеноприл 0,03 + ГХТ 0,0125	А.Менаріні Мануфактурінг, Логістікс енд Сервісес С.р.Л.,Італія або Менаріні Інтернешнл, Люксембург
19.	Капозид	Каптоприл 0,05 (або 0,025) + ГХТ 0,025	Брістол-Майерс Сквібб Австралія Пти Лтд. або США
20.	Капотіазид	Каптоприл 0,05 + ГХТ 0,0125	ПАТ «Київмедпрепарат», м. Київ, Україна
21.	Каптопрес-Дарниця	Каптоприл 0,05 + ГХТ 0,025	ПрАТ «Фармфірма «Дарниця», Україна
22.	Каптопрес 12,5-Дарниця	Каптоприл 0,05 + ГХТ 0,0125	
23.	Нормопрес	Каптоприл 0,05 + ГХТ 0,025	ПАТ «Київський вітамінний завод», м. Київ, Україна
24.	Аккузид® 20	Квінаприл 0,02 + ГХТ 0,0125	Пфайзер Менюфекчурінг Дойчленд ГмбХ, Німеччина
25.	Аккузид®10	Квінаприл 0,01 + ГХТ 0,0125	
26.	Квінард Н	Квінаприлу гідрохлорид + ГХТ: 0,01+0,0125 // 0,02+0,0125 // 0,02+0,025	Актавіс АТ, Ісландія
27.	Зоніксем® НL 10	Лізиноприл 0,01+ ГХТ 0,0125	КРКА ФАРМА, д.о.о., ДПЦ Ястребарско, Цветковичи бб, Хорватія
28.	Зоніксем® НL 20	Лізиноприл 0,02+ ГХТ 0,0125	
29.	Ірузид	Лізиноприл 0,02+ ГХТ 0,0125	Белупо, ліки та косметика д.д., Хорватія
30.		Лізиноприл 0,02+ ГХТ 0,025	
31.	Ко-диротон®	Лізиноприл 0,01+ ГХТ 0,0125	ТОВ «Гедеон Ріхтер Польща», Польща
32.		Лізиноприл 0,02+ ГХТ 0,0125	
33.	Лізиноприл/гідрохлортіазид-Актавіс	Лізиноприл 0,02+ ГХТ 0,0125	Актавіс АТ, Ісландія
34.	Лізопрес 10	Лізиноприл 0,01+ ГХТ 0,0125	ПАТ «Луганський ХФЗ», м. Луганськ, Україна
35.	Лізопрес 20	Лізиноприл 0,02+ ГХТ 0,0125	
36.	Лізоретик™ – 10	Лізиноприл 0,01 + ГХТ 0,0125	Іпка Лабораторіз Лімітед, Індія
37.	Лізоретик™ – 20	Лізиноприл 0,02 + ГХТ 0,0125	
38.	Лізотіазид	Лізиноприл 0,01 + ГХТ 0,0125	АТ Фармзавод ТЕВА, Угорщина
39.		Лізиноприл 0,02 + ГХТ 0,0125	
40.	Ліпразид 10	Лізиноприл 0,01 + ГХТ 0,0125	ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м. Київ, Україна
41.	Ліпразид 20	Лізиноприл 0,02 + ГХТ 0,0125	
42.	Лоприл Босналек®Н10	Лізиноприл 0,01 + ГХТ 0,0125	Босналек д.д., Боснія і Герцеговина
43.	Лоприл Босналек®Н20	Лізиноприл 0,02 + ГХТ 0,0125	
44.	Скоприл плюс	Лізиноприл 0,02 + ГХТ 0,0125	Алкалоїд АД – Скоп'є, Респ. Македонія
45.	Ерупніл плюс	Периндоприл 0,00167 ( <sup>1</sup> 0,002) + ІНД 0,000625	Гленмарк Фармасьютикалз ЛТД., Індія
46.	Ко-пренеса®	Периндоприл 0,00167 ( <sup>1</sup> 0,002) + ІНД 0,000625	КРКА, д.д., Ново место, Словенія
47.		Периндоприл 0,00334 ( <sup>1</sup> 0,004) + ІНД 0,00125	
48.		Периндоприл 0,0068 ( <sup>1</sup> 0,008) + ІНД 0,0025	
49.	Ноліпрел®	Периндоприл 0,00167 ( <sup>1</sup> 0,002) + ІНД 0,000625	Лабораторії Серв'є Індастрі, Франція
50.	Ноліпрел® Бі-форте	Периндоприл 0,0068 ( <sup>2</sup> 0,01) + ІНД 0,0025	
51.	Периндоприл/індапамід-Тева	Периндоприл 0,0034 ( <sup>3</sup> 0,005) + ІНД 0,00125	АТ Фармзавод ТЕВА, Угорщина
52.		Периндоприл 0,0017 ( <sup>3</sup> 0,0025) + ІНД 0,000625	

53.	Приламід	<b>Периндоприл 0,00167 (<sup>1</sup> 0,002) + ІНД 0,000625</b>	Лек фармацевтична компанія д.д., Словенія
54.		<b>Периндоприл 0,00334 (<sup>1</sup> 0,004) + ІНД 0,00125</b>	
55.	Амприл HD	<b>Раміприл 0,005 + ГХТ 0,025</b>	КРКА, д.д., Ново место, Словенія
56.	Амприл HL	<b>Раміприл 0,0025 + ГХТ 0,0125</b>	
57.	Єврораміприл Н 5	<b>Раміприл 0,005 + ГХТ 0,0125</b>	ТОВ «Фарма Старт», м.Київ, Україна
58.	Єврораміприл Н 10	<b>Раміприл 0,01 + ГХТ 0,0125</b>	
59.	Міприл Н	<b>Раміприл 0,0025 + ГХТ 0,0125</b>	ТЕВА Фармацевтікал Індастріз Лтд., Ізраїль
60.		<b>Раміприл 0,005 + ГХТ 0,025</b>	
61.	Превенкор плюс	<b>Раміприл 0,0025 + ГХТ 0,0125</b>	АпOTEКС Інк., Канада
62.		<b>Раміприл 0,005 + ГХТ 0,025</b>	
63.		<b>Раміприл 0,01 + ГХТ 0,0125</b>	
64.	Рамаг Н	<b>Раміприл 0,0025 + ГХТ 0,0125</b>	Актавіс АТ, Ісландія
65.		<b>Раміприл 0,005 + ГХТ 0,025</b>	
66.	Рамімед комбі	<b>Раміприл 0,0025 + ГХТ 0,0125</b>	Актавіс Лтд, Мальта
67.		<b>Раміприл 0,005 + ГХТ 0,025</b>	
68.	Рамігексал®-комполітум	<b>Раміприл 0,005 + ГХТ 0,025</b>	«Salutas Pharma GmbH» п-во компанії «Hexal AG», Німеччина
69.		<b>Раміприл 0,0025 + ГХТ 0,0125</b>	
70.	Рамізес® Ком	<b>Раміприл 0,0025 + ГХТ 0,0125</b>	ПАТ «Фармак», м. Київ, Україна
71.		<b>Раміприл 0,005 + ГХТ 0,025</b>	
72.	Тритаце плюс®	<b>Раміприл 0,005 + ГХТ 0,0125</b>	Санофі-Авентіс С.п.А, Італія
73.		<b>Раміприл 0,01 + ГХТ 0,0125</b>	
74.	Хартил® Н	<b>Раміприл 0,0025 + ГХТ 0,0125</b>	ВАТ Фармзавод ЕГІС/ Альфамед Фарбіл Арцнайміттель ГмбХ, Угорщина/Німеччина
75.		<b>Раміприл 0,005 + ГХТ 0,025</b>	
76.	Фозикард Н	<b>Фозинаприл натрію 0,02 + ГХТ 0,0125</b>	Балканфарма-Дупниця АТ, Болгарія чи Актавіс АТ, Ісландія

Примітки: ГХТ – гідрохлортіазид; ІНД – індапамід; <sup>1</sup> – периндоприлу тертбутиламін; <sup>2</sup> – периндоприлу аргінін; <sup>3</sup> – периндоприлу тозилат

Результатами багатьох РКД доведена ефективність та безпечність комбінації «периндоприл + індапамід». У дослідженні REASON (*pREterax in regression of Arterial Stiffness in a controlled double-bliNd Study*) порівнювали вплив 1-річної терапії атенололом 50 мг/добу з комбінацією «периндоприл 2 мг + індапамід 6,25 мг» на показники АТ та жорсткості судинної стінки у хворих на АГ. Встановлено, що комбінована терапія викликала більш виражене зниження САТ і пульсового АТ (-6,2±1,5 та -5,5±1,0 мм рт. ст. відповідно, p<0,001), причому ця різниця на сонній артерії була більш вираженою, ніж на плечовій. Хоча обидві схеми лікування однаково знижували швидкість поширення пульсової хвилі, лише при комбінованій терапії спостерігалась істотна модуляція відбивання пульсової хвилі [573]. У хворих на есенціальну АГ 14-тижневий курс терапії цією фіксованою комбінацією ефективно

знижував рівень АТ і покращував вазодилатацію (ендотелій-залежну, ендотелій-незалежну, асоційовану з симпатичною активацією) [545].

Як свідчать результати дослідження PICXEL (*Perindopril / Indapamide Controlled study versus Enalapril in Left ventricular hypertrophy*), вказана комбінація викликає зворотний розвиток ГЛШ – відомий чинник ризику серцево-судинних ускладнень. У 556 з 679 хворих на есенціальну АГ виявлено збільшення іММЛШ > 120 г/м<sup>2</sup> у чоловіків, > 100 г/м<sup>2</sup> у жінок. У групі комбінованої терапії іММЛШ зменшилася на 14,4 у порівнянні з 4,8 г/м<sup>2</sup> у групі еналаприлу (p<0,0001) [782].

На відміну від інших тiazидних діуретиків, індолове похідне хлоросульфонамиду індапамід є метаболічно нейтральним. Тому така комбінація є особливо корисною у хворих на ЦД та предіабет. У дослідженні ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular disease – Preterax and DiamicroN MR Controlled Evaluation*) вивчали вплив комбінації «периндоприл 4 мг + індапамід 1,25 мг» на серцево-судинні події у хворих на ЦД 2 типу. Активна терапія знижувала рівень АТ на 5,6/2,2 мм рт. ст. у порівнянні з плацебо; за 4,3 роки спостереження було відзначено зменшення ризиків загальної смертності на 14% (p=0,025), серцево-судинної смертності на 18% (p=0,027), мікро- та макросудинних ускладнень на 9% (p=0,041), коронарних подій на 14% (p=0,02) прогресування ХХН на 21% (p<0,0001). Відзначено також добру толерантність комбінації (73% у порівнянні з 74% у групі плацебо) [330, 460]. Проведено оцінку результатів цього дослідження щодо впливу комбінації на серцево-судинні ускладнення (смертність, ІМ, інсульт) у залежності від початкової стадії ХХН. Встановлено, що такий режим лікування попереджує 12 серцево-судинних подій на 1000 пацієнтів з ХХН ≥ 3 стадії та лише 6 подій на 1000 пацієнтів без ХХН. Таким чином, у хворих на ЦД 2 типу з ХХН ≥ 3 стадії вказана комбінація удвічі ефективніше знижує ризик ускладнень, у порівнянні з пацієнтами без ХХН [459].

Учасниками дослідження HYVET (*the Hypertension in the Very Elderly Trial*) були 3845 пацієнтів віком ≥ 80 років із стійким систолічним АТ ≥ 160 мм рт.ст., яких рандомізували до прийому індапаміду (тривале вивільнення, 1,5 мг) або плацебо. Для досягнення цільового тиску 150/80 мм рт.ст. в подальшому додавали периндоприл (2 або 4 мг) або плацебо. Через 2 роки лікування середній АТ у групі активної терапії був на 15,0/6,1 мм рт. ст. нижчий, ніж у групі плацебо. Активна терапія асоціювалася

з 30% зменшенням частоти інсульту ( $p=0,06$ ), 39% зниженням смертності від інсульту ( $p=0,05$ ), 21% зниженням загальної смертності ( $p=0,02$ ), 23% зниженням серцево-судинної смертності ( $p=0,06$ ) та 64% зниженням частоти серцевої недостатності ( $p<0,001$ ) [773, 807]. Крім того, це дослідження встановило здатність комбінації зменшувати ризик переломів (0,58; 95% ДІ 0,33-1,00,  $p=0,049$ ) у хворих на АГ віком  $\geq 80$  років у порівнянні з плацебо [772].

Дослідження PROGRESS (*Perindopril protection against recurrent stroke study*) проводилося у когорті пацієнтів з та без АГ з перенесеним інсультом або ТІА ( $n=6105$ ), яких рандомізували до активної терапії периндоприлом (4 мг/добу) + індапамід за рішенням лікаря ( $n=3051$ ) або плацебо ( $n=3054$ ). Комбінація париндоприл / індапамід знизилА АГ на 12/5 мм рт ст., а відносний ризик інсульту на 43% ( $p < 0,01$ ), тоді як монотерапія периндоприлом зменшила АГ на 5/3 мм рт ст. без помітного зниження ризику інсульту [678, 699].

### **Комбінація «ІАПФ+ БКК»**

Не менш ефективним є поєднання **ІАПФ** з **БКК** (табл. 5.13.2). Перевагами фіксованої комбінації «ІАПФ + БКК» є [361]:

- більш виражений антигіпертензивний ефект внаслідок адитивної дії БКК
- зменшення проявів побічної дії БКК, насамперед тахікардії та периферійних набряків, які часто виникають при використанні препаратів дигідропіридинового ряду; зменшення тахікардії реалізується через пригнічення активності симпатичної нервової системи під впливом ІАПФ; периферійний набряк, зумовлений дилатацією артеріол та підвищенням градієнту тиску на мембранах капілярів під впливом БКК, компенсується венодилатаційним ефектом ІАПФ
- більш виражена органопротекція
- доведена здатність зменшувати смертність і серцево-судинні ускладнення (ІМ, інсульт) у пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком
- спрощення режиму прийому і підвищення прихильності до тривалого лікування

**Таблиця 5.13.2. Фіксовані комбінації інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з блокаторами кальцієвих каналів, що були чи є зареєстровані в Україні**

№	Торгова назва	Складові та дозування, г	Виробник
1.	Енап® Л Комбі	Еналаприлу малеат 0,01 (0,02) + лерканідипіну гідрохлорид 0,01	КРКА, д.д., Ново место, Словенія
2.	Енеас	Еналаприлу малеат 0,01 + нітрендипін 0,02	Феррер Інтернаціональ, С.А., Іспанія
3.	Коріпрен 20мг/10мг	Еналаприлу малеат 0,02 + лерканідипіну гідрохлорид 0,01	Рекордати Індастріа Хіміка е Фармасевтіка С.п.А, Італія
4.	Леркамен®АПФ10/20		
5.	Леркамен®АПФ10/10	Еналаприлу малеат 0,01 + лерканідипіну гідрохлорид 0,01	
6.	Амапін-Л	Лізиноприл 0,005 + амлодипін 0,005	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія
7.	Ампіпін	Лізиноприл 0,005 + амлодипін 0,005	«Лабораторія Бейлі-Креат», Франція
8.	Гіприл-А	Лізиноприл 0,005 + амлодипін 0,005	Мікро Лабс Лімітед, Індія
9.	Екватор	Лізиноприл 0,02+ амлодипін 0,01	ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина
10.		Лізиноприл 0,01+ амлодипін 0,005	
11.		Лізиноприл 0,02+ амлодипін 0,005	
12.	Комбіприл-КВ	Лізиноприл 0,01+ амлодипін 0,005	ПАТ «Київський вітамінний завод», м. Київ, Україна
13.	Неокард-ліз	Лізиноприл 0,005 + амлодипін 0,005	Неон Лабораторіз Лімітед, Індія
14.	Периндоприл 8/амлодипін 10 КРКА	Периндоприл 0,0067 ( <sup>1</sup> 0,008) + амлодипін 0,01	КРКА, д.д., Ново место, Словенія
15.	Периндоприл 8/амлодипін 5 КРКА	Периндоприл 0,0067 ( <sup>1</sup> 0,008) + амлодипін 0,005	
16.	Амлесса	Периндоприл 0,0033 ( <sup>1</sup> 0,004) + амлодипін 0,01	
17.		Периндоприл 0,0067 ( <sup>1</sup> 0,008) + амлодипін 0,005	
18.		Периндоприл 0,0033 ( <sup>1</sup> 0,004) + амлодипін 0,005	
19.		Периндоприл 0,0067 ( <sup>1</sup> 0,008) + амлодипін 0,01	
20.	Амлопресс	Периндоприл 0,004 + амлодипін 0,005	ТОВ «Гедеон Ріхтер Польща», Польща
21.		Периндоприл 0,004 + амлодипін 0,01	
22.		Периндоприл 0,008 + амлодипін 0,01	
23.		Периндоприл 0,008 + амлодипін 0,005	
24.	Бі-престаріум® 5/5	Периндоприл 0,0034 ( <sup>2</sup> 0,005) + амлодипін 0,005	Лабораторії Серв'є Індастрі, Франція
25.	Бі-престаріум® 5/10	Периндоприл 0,0034 ( <sup>2</sup> 0,005) + амлодипін 0,01	
26.	Бі-престаріум® 10/5	Периндоприл 0,0068 ( <sup>2</sup> 0,01) + амлодипін 0,005	
27.	Бі-престаріум® 10/10	Периндоприл 0,0068 ( <sup>2</sup> 0,01) + амлодипін 0,01	
28.	Тарка®	Трандолаприл 0,002 + верапаміл 0,18	Аббві Дойчланд ГмБХ і Ко. КГ, Німеччина
		Трандолаприл 0,004 + верапаміл 0,24	

Примітки: <sup>1</sup> – периндоприлу тертбутиламін; <sup>2</sup> – периндоприлу аргінін.

У хворих на есенціальну АГ з ДАТ у межах 95-104 мм рт.ст. при монотерапії амлодипіном 5 мг/добу та лізиноприлом 10 мг/добу цільового АГ досягнули 71% та 72% хворих відповідно, тоді як при лікуванні комбінацією «лізиноприл 5 мг + амлодипін 2,5 мг» – 100% пацієнтів [532]. За даними дослідження SELECT (*the Systolic Evaluation of Lotrel Efficacy and Comparative Therapies*) у хворих з тяжкою АГ

8-тижневе терапія комбінацією «беназеприл 20 мг + амлодипін 5 мг» більш ефективно знижувала САТ і пульсовий тиск, ніж обидва варіанти монотерапії ( $p < 0,0001$ ) та збільшила відсоток пацієнтів, які досягнули контролю АТ ( $p < 0,0001$ ). Крім того, у цій групі рідше виникав периферійний набряк, у порівнянні з пацієнтами, що приймали амлодипін [517]. Учасників дослідження ANDI (*the Amlodipine in Diabetes trial*) з АГ та ЦД лікували квінаприлом 40 мг/добу або комбінацією «квінаприл 20 мг + амлодипін 5 мг». Поєднання препаратів більш ефективно знижувало АТ у порівнянні з монотерапією ( $-9,9 \pm 1,0 / 6,5 \pm 0,6$  vs.  $-4,3 \pm 1,1 / 2,7 \pm 0,6$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ), хоча відсоток пацієнтів, які досягли цільових рівнів АТ суттєво не відрізнявся – 10,1% і 8,2% відповідно. Обидві схеми добре толерувалися; побічні ефекти, які вимагали відміни препаратів зафіксовано менш, ніж у 3% пацієнтів обох груп [270].

Поєднання ІАПФ з БКК не лише ефективно знижує АТ, але й проявляє плейотропність: антиішемічний і антиатерогенний впливи, рено- і вазопротекція. При порівнянні ефектів 6-тижневих курсів монотерапії беназеприлом 10 мг/добу, амлодипіном 5 мг/добу та їх комбінації у хворих на ЦД 2 типу з АГ встановлено, що комбінована терапія більш ефективно знижує АТ ( $-28,3 / -20,5$  мм рт.ст.,  $p < 0,001$  у порівнянні з плацебо,  $p < 0,01$  у порівнянні з обома варіантами монотерапії). Крім того, беназеприл суттєво знижував активність інгібітора-1 активатора плазміногену в крові (ПАІ-1)  $-8,4$  МО/мл, амлодипін підвищував активність тканинного активатора плазміногену (t-PA)  $+0,27$  МО/мл, а комбінована терапія знижувала активність ПАІ-1 та підвищувала активність t-PA ( $-8,7$  та  $+0,26$  МО/мл відповідно) [429]. У РКД GUARD (*Gauging Albuminuria Reduction With Lotrel in Diabetic Patients With Hypertension Study*) порівнювали вплив 1-річної терапії комбінаціями «беназеприл + амлодипін» та «беназеприл + гідрохлоротіазид» у хворих на ЦД 2 типу з АГ та альбумінурією. Обидві схеми істотно знижували АТ та відношення альбумін/креатинін сечі; у поєднанні з діуретиком беназеприл більш ефективно зменшував альбумінурію, у поєднанні з БКК – АТ, особливо діастолічний [483]. При порівнянні 4-річних курсів монотерапії амлодипіном 5-15 мг/добу, фозиноприлом 10-30 мг/добу з комбінацією «фозиноприл 15/30 мг + амлодипін 5/10 мг» у хворих на есенціальну АГ з ЦД 2 типу та мікроальбумінурією встановлено, що поєднання

«ІАПФ+БКК» більш ефективно знижує АТ, альбумінурію та ризик серцево-судинних ускладнень у порівнянні з обидвома варіантами монотерапії [468].

За даними РКД DAVIT (*Danish Verapamil Infarction Trial*) лікування комбінацією «трандолаприл + верапаміл» пацієнтів з після ІМ із застійною СН значно зменшувало частоту виникнення серцево-судинних подій у порівнянні з монотерапією трандолаприлом (14% vs. 35%,  $p=0,01$ ), а у хворих на стенокардію з систолічною дисфункцією – суттєво покращувало толерантність до фізичного навантаження та ФВЛШ [90, 807]. У хворих на ЦД 2 типу ця комбінація більш ефективно знижувала протеїнурію, глікемію ( $7,7\pm 1,0$  vs.  $8,6\pm 1,2$  ммоль/л,  $p<0,001$ ) і менше впливала на кліренс креатиніну, ніж монотерапія ІАПФ [771].

За результатами дослідження ACCOMPLISH (*The Avoiding Cardiovascular Events through COMbination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension trial*) у хворих на АГ з високим ризиком комбінація «беназеприл 20 мг + амлодипін 5 мг» більш ефективно знижувала серцево-судинну захворюваність і смертність та істотно ( $p<0,0001$ ) сповільнювала прогресування ХХН (подвоєння креатиніну крові чи потреба у діалізі) у порівнянні з комбінацією «беназеприл 20 мг + гідрохлортиазид 12,5 мг». Автори повідомляють про такі побічні ефекти: у пацієнтів з ХХН – периферійний набряк (33,7% і 16,0% у групах «ІАПФ + БКК» та «ІАПФ + діуретик» відповідно); у пацієнтів без ХХН – запаморочення, гіпокаліємія та гіпотензія, частіше у групі «ІАПФ + діуретик»; ангіоневротичний набряк – частіше у групі «ІАПФ + БКК» [721]. Субаналіз результатів цього дослідження, який включав лише хворих на ЦД, виявив, що за 30 місяців спостереження терапія «ІАПФ + БКК» знижувала ризик гострих коронарних подій ( $p=0,013$ ), реваскуляризації ( $p=0,024$ ) та первинної комбінованої кінцевої точки, яка включала серцево-судинну смертність, ІМ, інсульт, госпіталізацію з приводу стенокардії, реанімовану зупинку серця, коронарну реваскуляризацію – 8,8% подій у порівнянні з 11,0% у групі «ІАПФ + діуретик» (відношення ризиків 0,79; 95% ДІ 0,68-0,92,  $p=0,003$ ). Серед хворих на ЦД з дуже високим ризиком (попередні серцево-судинні події або інсульт) первинної комбінованої кінцевої точки досягнули 13,6% та 17,3% пацієнтів відповідно (0,77; 0,64-0,93,  $p=0,007$ ) [346].

За результатами трайлу ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) лікування комбінацією «периндоприл + амлодипін» істотно знижує ризик загальної смертності (11%), нефатального ІМ (13%), інсульту (23%), серцево-судинної смертності (24%) та виникнення ЦД (30%) у порівнянні з комбінацією «атенолол + бендрофлуметіазид». Зуважимо, що серед учасників було багато осіб похилого віку з надлишковою масою тіла, порушеннями вуглеводного і ліпідного обміну, ЦД 2 типу та оклюзивними захворюваннями периферійних артерій [673]. Тривале застосуванні такої комбінації істотно знижує смертність та частоту серцево-судинних ускладнень у хворих на стабільні форми ІХС, що засвідчено дослідженням EUROPA (*EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease*). За 4,2 роки спостереження у групі комбінованої терапії знизився ризик загальної смертності на 46% ( $p < 0,01$  у порівнянні з групою БКК+плацебо), серцево-судинної смертності – на 41%, гострого ІМ – на 28%, госпіталізації з приводу СН – на 54%, комбінованої кінцевої точки, що включала смертність від серцево-судинних причин, не фатальний ІМ та реанімовану зупинку серця – на 35% ( $p < 0,05$ ) [358].

Кількість фіксованих комбінацій постійно збільшується. На сьогодні вже є трикомпонентні – ІАПФ + БКК з діуретиком, статином чи аспірином (табл. 5.13.3).

**Таблиця 5.13.3. Трикомпонентні фіксовані комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту, що були чи є зареєстровані в Україні**

Торгова назва	Складові та дозування, г	Виробник
<b>ІАПФ+БКК+діуретик</b>		
1.	Периндоприл 0,0068 ( <sup>1</sup> 0,01) + АМЛ 0,01 + ІНД 0,0025	Серв'є Індастрі, Франція
2.	Периндоприл 0,0034 ( <sup>1</sup> 0,005) + АМЛ 0,005 + ІНД 0,00125	
3. Трипліксам®	Периндоприл 0,0068 ( <sup>1</sup> 0,01) + АМЛ 0,005 + ІНД 0,0025	
4.	Периндоприл 0,0017 ( <sup>1</sup> 0,0025) + АМЛ 0,005 + ІНД 0,000625	
5.	Периндоприл 0,0034 ( <sup>1</sup> 0,005) + АМЛ 0,01 + ІНД 0,00125	
<b>Інші трикомпонентні ІАПФ-вмісні препарати</b>		
1. Триверам® 20/10/5	Периндоприл 0,0068 ( <sup>1</sup> 0,01) + АМЛ 0,005 + АТС 0,02	Серв'є Індастрі, Франція
2. Триверам® 20/5/5	Периндоприл 0,0034 ( <sup>1</sup> 0,005) + АМЛ 0,005 + АТС 0,02	
3. Триверам® 40/10/10	Периндоприл 0,0068 ( <sup>1</sup> 0,01) + АМЛ 0,01 + АТС 0,04	
4. Триверам® 10/5/5	Периндоприл 0,0034 ( <sup>1</sup> 0,005) + АМЛ 0,005 + АТС 0,01	
5. Триверам® 20/10/10	Периндоприл 0,0068 ( <sup>1</sup> 0,01) + АМЛ 0,01 + АТС 0,02	
6. Триномія	Раміприл 0,0025 (або 0,005 або 0,01) + АТС 0,02 + АСП 0,1	Феррер Інтернаціональ, С.А., Іспанія

Примітки: АМЛ – амлодипін; АТС – аторвастатин; АСП – ацетилсаліцилова кислота; ІНД – індапамід; <sup>1</sup> – периндоприлу аргінін.



Результати проведеного в Україні дослідження ТРІУМФ (антигіперТензивна теРапія в Україні – оптимізація артеріального тиску у Фокусі) свідчать, що 70% амбулаторних пацієнтів отримує 2-3 антигіпертензивних препарати. Не зважаючи на це, 82 % не досягають контролю АТ. Більшість таких пацієнтів належать до груп високого / дуже високого ризику через перенесені кардіоваскулярні ускладнення і супутні хвороби: стенокардія – у кожного третього, СН або ЦД – у кожного п'ятого, перенесений ІМ – у кожного 9-10-го пацієнта; дещо рідше зустрічаються ФП (8,9%), інсульт (8%) та хвороби нирок (6,7%). Перехід на оригінальну потрійну фіксовану комбінацію «периндоприл + амлодипін + індапамід» значно підвищує ефективність терапії, забезпечуючи досягнення цільових рівнів АТ у 94 % пацієнтів у всіх підгрупах, незалежно від початкових рівнів тиску [2]. Дослідження ТРІУМФ 2 встановило, що найбільш суттєве зниження офісних показників АТ виникає через 7 діб терапії (-17% САТ, -13% ДАТ) з подальшим повільнішим зниженням до 3 місяців спостереження. Фіксована комбінація «периндоприл + амлодипін + індапамід» дозволяє досягнути цільових рівнів АТ у 28% пацієнтів через 7 днів, у 41% – через 2 тижні та у 79% – через 3 місяці, незалежно від попередньої терапії та початкового ступеня АГ. Автори відзначають високу ефективність, зручність прийому (1 таблетка замість трьох) і добру переносність комбінації. Ці чинники разом з регулярним лікарським контролем і заповненням пацієнтами щоденників самоконтролю АТ дозволили забезпечити добру прихильність до лікування (75% учасників) та високу ефективність терапії [3]. Такий підхід до лікування АГ цілком відповідає Європейським настановам 2018 [224].

#### **5.14. Поєднана блокада РААС – за і проти**

Поєднана блокада РААС – це комбінація двох або більше препаратів, які пригнічують активність різних компонентів цієї системи. Ідея поєднання блокаторів РААС з різними механізмами дії виникла після відкриття феноменів «реактивації ангіотензину» та «вислизання альдостерону» (розділ 3.8), що можливі при монотерапії ІАПФ або БРА. Як наслідок, посилюється синтез реніну, збільшується

утворення Анг I, Анг II та альдостерону [185]. У цьому розділі ми зупинимося на комбінаціях ІАПФ із БРА, інгібіторами реніну та антагоністами рецепторів мінералокортикоїдів (АРМ).

### Комбінація «ІАПФ + БРА»

**Есенціальна артеріальна гіпертензія.** Результати окремих досліджень свідчать, що вказана комбінація більш ефективно знижує рівень АТ та має інші сприятливі плеiotропні ефекти у порівнянні з монотерапією кожним із препаратів. Так, за результатами дослідження AMAZE (*A Multicenter Trial Using Atacand and Zestril vs. Zestril to Evaluate the Effects on Lowering Blood Pressure*) 8-тижневий курс терапії лізиноприлом у добовій дозі 40 мг знижував АТ на 6,2/5,9 у порівнянні з 11,6/8,3 мм рт.ст. у групі, де застосовували лізиноприл 20 мг з кандесартаном 16→32 мг/добу ( $p < 0,01$ ). Обидва режими лікування добре толерувалися [310]. Раміприл 10 мг у комбінації з кандесартаном 16 мг/добу більш ефективно знижував АТ ( $p < 0,001$  для САТ,  $p = 0,016$  для ДАТ), покращував ендотелій-залежну вазодилатацію ( $p < 0,001$ ), підвищував рівень адипонектину ( $p = 0,048$ ) та знижував рівень лептину в крові ( $p = 0,042$ ) у порівнянні з монотерапією. Виявлено прямі кореляційні зв'язки між змінами рівнів адипонектину та індексом QUICKI, причому у групі комбінованої терапії кореляція була більш сильною, ніж у групі раміприлу ( $r = 0,374$ ,  $p = 0,029$  та  $r = 0,319$ ,  $p = 0,066$  відповідно) [259]. Отже, впливаючи на адипоцитокіни, подвійна блокада РААС забезпечує більш виражене покращення чутливості тканин до інсуліну, ніж монотерапія ІАПФ. При порівнянні ефектів 3-тижневих курсів терапії трандолаприлом 2 мг/добу, ірбесартаном 300 мг/добу та комбінацією «трандолаприл 0,5 мг + ірбесартан 150 мг» у 12 хворих на неускладнену есенціальну АГ 1 ступеня встановлено, що комбінована терапія більш ефективно знижує добові рівні АТ та покращує вегетативну регуляцію (зниження норадреналіну в крові, нормалізація показників LF та LF/HF при оцінці варіабельності ритму серця), ніж будь-який варіант монотерапії [341].

За результатами мета-аналізу РКД доступних у MEDLINE, EMBASE та Кокранівській базі даних, комбінація «ІАПФ + БРА» ефективніше знижує рівень офісного АТ у порівнянні з обома варіантами монотерапії. Однак, у більшості

досліджень застосовували субмаксимальні дози або одноразовий прийом ІАПФ короткої дії. При використанні максимальних доз ІАПФ короткої дії або пролонгованих препаратів значимого адитивного антигіпертензивного ефекту від додавання БРА не спостерігалось [60]. Крім того, у порівнянні з монотерапією застосування комбінації збільшує частоту і тяжкість таких проявів побічної дії як гіперкаліємія, симптоматична артеріальна гіпотензія та гемодинамічно обумовлене порушення функції нирок [778]. Немає також даних про сприятливий вплив поєднання «ІАПФ+БРА» на тверді серцево-судинні кінцеві точки у пацієнтів з неускладненою АГ.

**Високий ризик серцево-судинних ускладнень.** У дослідженні ONTARGET (*The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) вивчали вплив раміприлу 10 мг/добу, телмісартану 80 мг/добу та їх комбінації на функцію нирок у 25620 пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком: вік > 55 років, встановлене атеросклеротичне захворювання або ЦД з мікро- чи макросудинними ускладненнями. Антигіпертензивний ефект був більш вираженим у групах комбінованої терапії та телмісартану (на 2,4/1,4 та 0,9/0,6 мм рт.ст. більше, ніж у групі раміприлу). За 56 місяців спостереження частота виникнення кінцевої точки, що включала серцево-судинну смертність, ІМ, інсульт чи госпіталізацію з приводу СН, суттєво не залежала від виду терапії – 16,5%, 16,7% та 16,3%, відповідно. Але відсоток пацієнтів, що припиняли лікування у зв'язку з побічними ефектами був істотно вищим у групі комбінованої терапії – 4,8% у порівнянні з 1,7% і 2,7% у групах раміприлу і телмісартану. Найчастішими проявами побічної дії були симптоматична артеріальна гіпотензія (4,8%), втрати свідомості (0,3%), дисфункція нирок (13,5%), кашель та діарея. Причинами припинення лікування у групі раміприлу найчастіше були кашель (4,2%) та ангіоневротичний набряк (0,3%), у групі телмесартану – симптоматична артеріальна гіпотензія (2,6%) [751]. Таким чином, у хворих з високим ризиком застосування комбінації «ІАПФ+БРА» асоціюється із суттєвим зменшенням протеїнурії, однак, частіше супроводжується погіршенням функції нирок та артеріальною гіпотензією [722]. Незалежний ретроспективний аналіз результатів досліджень ONTARGET and TRANSCEND у пацієнтів з альбумінурією та низькою ШКФ також не виявив жодних переваг подвійної блокади РААС перед монотерапією

щодо впливу на зниження ризику виникнення комбінованих точок, які включали та серцево-судинні і ниркові ускладнення: смертність, ІМ, інсульт, госпіталізація з приводу СН, подвоєння креатиніну, потреба у діалізі [345].

**Серцева недостатність.** У дослідженні Val-HeFT (*Valsartan Heart Failure Trial*) 5010 хворих на СН II-IV класів NYHA, що отримували стандартну терапію (ІАПФ 93%) були рандомізовані до прийому валсартану 160 мг 2 р/д чи плацебо. Загальна смертність виявилась однаковою в обох групах; частота досягнення комбінованої кінцевої точки, що включала реанімовану зупинку серця, госпіталізацію з приводу СН чи необхідність в/в введення інотропних препаратів або вазодилататорів, у групі валсартану була на 13,2% нижчою, ніж у групі плацебо ( $p=0,009$ ). Крім того, додавання валсартану покращувало клас NYHA і якість життя та підвищувало ФВЛШ [45]. Дослідження CHARM-Added (*Candesartan in Heart Failure Assessment of Morbidity and Mortality*), учасниками якого були 2548 хворих на СН II-IV класів NYHA з ФВЛШ  $\leq 40\%$ , виявило суттєве ( $p=0,011$ ) зниження ризику комбінованої кінцевої точки, що включала серцево-судинну смертність та госпіталізацію з приводу СН, при додаванні до ІАПФ кандесартану 32 мг/добу у порівнянні з плацебо [478]. У 392 учасників пілотного дослідження RESOLVD (*The Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction*), котрі не отримували  $\beta$ -АБ, порівнювали ефекти лікування еналаприлом ( $n=45$ ), кандесартаном ( $n=162$ ) та їх комбінацією ( $n=185$ ) впродовж 43 тижнів. Лише у групі комбінованої терапії не збільшилися показники кінцево-діастолічного і кінцево-сistolічного об'ємів ЛШ та зменшився рівень натрійуретичного пептиду (BNP -  $6,1 \pm 37,8$  пмоль/л) у сироватці крові, тоді як у групі кандесартану істотно підвищився рівень Анг II ( $+23,6 \pm 47,1$  пг/мл;  $p < 0,05$ ). Таким чином, лише подвійна блокада РААС достатньо пригнічувала нейрогуморальну активацію, що попереджувало дилатацію ЛШ, тоді як при монотерапії БРА виник феномен реактивації ангіотензину [485]. За даними мета-аналізу РКД, що загалом включали 38080 хворих на хронічну СН, терапія комбінацією «ІАПФ+БРА» знижує частоту госпіталізації з приводу СН (відношення шансів 0,77; 95% ДІ 0,69-0,87,  $p < 0,001$  у порівнянні з монотерапією ІАПФ), але не впливає на загальну смертність (0,97; 0,87-1,08,  $p=0,60$ ) [630].

Мета-аналіз досліджень, які повідомляли про побічну дію ( $n=17337$ , середній період спостереження 25 місяців), виявив значне збільшення випадків припинення

лікування у хворих на хронічну СН (відносний ризик 1,38; 95% ДІ 1,22-1,55) та гострий ІМ із симптомами дисфункції ЛШ (1,17; 1,03-1,34) при застосуванні комбінації у порівнянні з монотерапією ІАПФ. Найчастішими проявами були погіршення функції нирок (2,17; 1,59-2,97 та 1,61; 1,31-1,98 відповідно), гіперкаліємія (4,87; 2,39-9,94 та 1,33; 0,90-1,98) і симптоматична артеріальна гіпотензія (1,50; 1,09-2,07 та 1,48; 1,33-3,18) [261].

**Ішемічна хвороба серця.** Вивчення впливу 12-місячних курсів терапії трандолаприлом, валсартаном або їх комбінацією у половинних дозах на пригнічення матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9) та пов'язане з нею ремоделювання ЛШ у 65 пацієнтів після черезшкірного коронарного втручання з приводу гострого ІМ показало значне зниження ММП-9 та індексованих показників кінцево-діастолічного і кінцево-систолічного об'ємів ЛШ під впливом комбінованої терапії у порівнянні з монотерапією ІАПФ [350].

**Гострий інфаркт міокарда.** Вплив терапії каптоприлом 50 мг/добу чи валсартаном 160 мг 2 р/д або їх комбінації вивчали у РКД VALIANT (*Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial*). У 14703 учасників були прояви СН та ІМ, що виник до 10 днів тому. За 24,7 місяці спостереження рівні смертності суттєво не відрізнялися між групами (19,5%, 19,9% і 19,3% відповідно), як і частота досягнення вторинної комбінованої кінцевої точки, що включала серцево-судинну смертність, повторний ІМ чи госпіталізацію з приводу СН. Гіпотензія та дисфункція нирок частіше виникали у групах валсартану і комбінованої терапії (найчастіше); в групі каптоприлу переважали кашель, висип і порушення смаку. Таким чином, поєднання каптоприлу з валсартаном у хворих на гострий ІМ із СН не покращує виживання, але підвищує ризик небажаних ефектів [818].

**Цукровий діабет.** Одним з перших досліджень, яке продемонструвало більшу ефективність подвійної блокади РААС за допомогою 12-тижневого курсу терапії комбінацією «лізиноприл + кандесартан» у хворих на ЦД 2 типу з АГ та мікроальбумінурією було CALM (*The Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria study*) [696]. Однак, CALM II, яке порівнювало вплив 12-місячної терапії лізиноприлом в дозі 40 мг/добу та комбінації «лізиноприл 20 мг + кандесартан 16 мг» не виявили статистично значущої різниці між цими варіантами терапії (-2 та -6 мм

рт.ст. відповідно,  $p=0,10$ ). Автори відзначають добру толерантність обох режимів лікування. Серед побічних ефектів зафіксовано гіперкаліємію, але її частота та тяжкість при подвійній блокаді РААС та монотерапії великою дозою ІАПФ суттєво не відрізнялися [610]. При лікуванні хворих на ЦД 2 типу з АГ та мікроальбумінурією в межах 30-300 мг/добу лізиноприлом 20 мг/добу або телмісартаном 80 мг/добу впродовж 24 тижнів з подальшою рандомізацією до продовження монотерапії чи лікування комбінацією «лізиноприл + телмісартан» впродовж 28 тижнів встановлено, що наслідком початкової монотерапії були істотні ( $p<0,001$ ) зниження АТ (-11,1/5,6 та -10,0/5,3 мм рт.ст. у групах лізиноприлу і телмісартану) та альбумінурії (-98 та -80 мг/добу відповідно). Комбінована терапія викликала подальше істотне ( $p<0,001$ ) зниження АТ та альбумінурії у порівнянні з обидвома варіантами монотерапії. Усі режими лікування добре толерувалися [327]. Проводилась оцінка впливу 1-річної терапії квінаприлом 20 мг/добу, лозартаном 100 мг/добу та їх комбінацією на показники серцево-судинного рефлекс-тесту (ССРТ) та функцію ЛШ за даними радіонуклідної вентрикулографії. Дослідження, включало 34 жінки з тривалим анамнезом ЦД 1 чи 2 типів та автономною нейропатією, але без АГ та ІХС. Усі три варіанти лікування покращували показники ССРТ, а комбінована терапія краще впливала на діастолічну функцію ЛШ у порівнянні з обома варіантами монотерапії [445].

Антипротеїнуричний ефект подвійної терапії та його потенційні механізми вивчали *M. Igarashi et al.*, призначаючи 26 хворим на ЦД 2 типу з АГ, діабетичною нефропатією та протеїнурією еналаприл 5 мг/добу впродовж 12 тижнів. Наступні 12 тижнів пацієнти приймали еналаприл в дозі 10 мг/добу або комбінацію «еналаприл 5 мг + лозартан 50 мг». Рівні САТ суттєво знижувалися вже під впливом початкової терапії, в подальшому ефект посилювався, але статистично не відрізнявся між групами. Антипротеїнуричний вплив у групі комбінованої терапії був істотно більшим та супроводжувався зменшенням рівнів альдостерону і С-реактивного протеїну у плазмі крові [414]. Дослідження, що включало 20 хворих на ЦД 1 типу з діабетичною нефропатією, порівнювало вплив 8-тижневих курсів терапії беназеприлом 20 мг/добу, валсартаном 80 мг/добу та їх комбінацією із застосуванням плацебо. Усі варіанти активної терапії добре переносилися, ефективно знижували АТ

і альбумінурію порівняно з плацебо. Обидва варіанти монотерапії були однаково ефективними, тоді як подвійна блокада мала більш виражений вплив на зменшення альбумінурії (на 43%) та АТ (-7/6 мм рт.ст.), але викликала транзиторне зниження ШКФ [260].

Метою дослідження VA NEPHRON-D (*The Combination Angiotensin Receptor Blocker and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor for Treatment of Diabetic Nephropathy*) була оцінка впливу комбінації «лізіноприл 10-40 мг + лозартан 100 мг» у порівнянні з монотерапією лозартаном 100 мг/добу на прогресування ХХН у 1448 хворих на ЦД 2 типу з діабетичною нефропатією (альбумін/креатинін сечі > 300 мг/г, ШКФ 30,0-89,9 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup>). Дослідження припинили удвічі раніше від запланованого терміну через високу частоту небажаних ефектів при комбінованій терапії: гіперкаліємія (6,3 події на 100 пацієнт-років у порівнянні з 2,6 при монотерапії;  $p < 0,001$ ) та гостре пошкодження нирок (12,2 проти 6,7;  $p < 0,001$ ). За 2,2 роки спостереження первинної комбінованої кінцевої точки, що включала зменшення ШКФ  $\geq 50\%$ , потребу в діалізі чи смерть, досягнуло 152 пацієнти у групі монотерапії та 132 у групі комбінованої терапії ( $p = 0,30$ ). Комбінована терапія не знижувала ризик смертності та серцево-судинних ускладнень [363].

**ХХН з протеїнурією.** У хворих на ХХН комбінація «ІАПФ+БРА» більш ефективно знижувала АТ і протеїнурію, ніж будь-який режим монотерапії [213]. Багато досліджень вказують на значний антипротеїнуричний вплив комбінованої терапії у порівнянні з монотерапією, але однаковий антигіпертензивний ефект. Так, при порівнянні впливу 6-місячних курсів монотерапії беназеприлом або валсартаном з титруванням до максимально рекомендованих доз та їх комбінації у 36 пацієнтів з первинним ХХН (АТ >140/90 мм рт.ст., протеїнурія >1,5 г/добу) встановлено, що при однаковому антигіпертензивному ефекті та стабільних рівнях креатиніну у сироватці крові, зниження середніх показників протеїнурії було максимальним у групі комбінованої терапії: на  $2,5 \pm 1,8$  vs.  $0,5 \pm 1,7$  і  $1,2 \pm 2,0$  г/добу у групах ІАПФ та БРА відповідно [359]. U. Mori-Takeyama et al. вивчали вплив 36-місячних курсів терапії кандесартаном 4-12 мг/добу та комбінацією «беназеприл 2,5-10 мг + кандесартан 4 мг» у 86 хворих на хронічний гломерулонефрит. Титрування проводили до досягнення цільового АТ  $\leq 125/75$  мм рт.ст. Подвійна блокада більш ефективно знижувала

протеїнурию (-60,5% vs. -42,3% у групі БРА,  $p < 0,01$ ) внаслідок впливу брадикініну на ниркову гемодинаміку, оскільки суттєво знижувалась фільтраційна фракція (-19,0% та -1,7% відповідно,  $p < 0,05$ ) без істотних змін показників ШКФ і ниркового плазмотоку. У групі комбінованої терапії 6% пацієнтів були змушені припинити лікування через сухий кашель [416].

Дослідники РКД COOPERATE (*Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease*,  $n=263$ ) повідомляли про зменшення протеїнурії та істотне ( $p=0,02$ ) сповільнення прогресування недіабетичної ХХН при лікуванні комбінацією «трандолаприл + лозартан» у порівнянні з обома варіантами монотерапії [362]. Проте, пізніше виявлено неузгодженість методів і результатів цього дослідження, відсутність документів про залучення спеціалістів зі статистики та схвалення етичних комітетів, неналежне оформлення згоди учасників та невідповідність графіків до приведених даних [762]. У зв'язку з цим результати тралу були вилучені з літератури з приписом не використовувати їх для створення рекомендацій для клінічної практики [731]. Субдослідження COOPERATE-ABP оцінювало вплив вказаних видів терапії на показники АТ при добовому моніторингу. Впродовж 3 років спостереження показники офісного і добового АТ однаково зменшувалися в усіх точках вимірювання, незалежно від виду терапії та не корелювали зі зміною протеїнурії. Сповільнення прогресування ХХН (потреба у діалізі чи подвоєння креатиніну) асоціювалося з антипротеїнуричним ефектом (відношення ризику 0,49; 95% ДІ 0,34-0,78,  $p=0,01$ ) [481]. Таким чином ренопротективний ефект подвійної блокади не залежить від зниження АТ. Є також дані, що ступінь цього ефекту залежить від початкового рівня протеїнурії. Для прикладу, *P. Rutkowski et al.* оцінювали антипротеїнуричну дію беназеприлу 10 мг/добу, лозартану 50 мг/добу та їх комбінації у половинних дозах у 24 пацієнтів з первинним гломерулонефритом та субнефротичним рівнем протеїнурії. При однаковому антигіпертензивному ефекті усіх видів лікування, комбінація більш ефективно знижувала показники добової протеїнурії, ніж монотерапія беназеприлом чи лозартаном (-45,5% vs. -20,2%,  $p < 0,001$  і -28,2%,  $p < 0,01$  відповідно); при всіх режимах лікування максимальний ефект був у пацієнтів, які втрачали з сечею  $\geq 2$  г білку за добу [621].



Наслідки терапії та вплив на функцію нирок залежить і від контингенту пацієнтів. Як вказувалося вище, дослідження ONTARGET не виявило зменшення ризику смертності, серцево-судинних і ниркових ускладнень при застосуванні комбінації «ІАПФ+БРА» [722, 751]. В учасників цього дослідження ризик ССЗ був високим, а ризик прогресування ХХН – низьким: середнє значення відношення альбумін / креатинін у сечі 7 мг/г; відсоток пацієнтів з відношенням альбумін / креатинін  $\geq 30$  мг/г – 13%,  $\geq 300$  мг/г – 4%; середній показник ШКФ – 74, лише у 1% пацієнтів він був  $< 30$  мл/хв./1,73 м<sup>2</sup> [353]. Аналіз результатів не лише не виявив сприятливого впливу подвійної блокади РААС на функцію нирок, а й продемонстрував більшу частоту виникнення ниркових ускладнень, що включали смерть, потребу в діалізі чи подвоєння сироваткового рівня креатиніну: 14,5% проти 13,5% та 13,4% у порівнянні з групами раміприлу і телмісартану відповідно ( $p=0,037$ ). Лікування раміприлом найменше знижувало ШКФ:  $-2,82 \pm 17,2$  проти  $-4,12 \pm 17,4$  і  $-6,11 \pm 17,9$  мл/хв./1,73 м<sup>2</sup> у групах телмісартану і комбінованої терапії (обидва  $p < 0,0001$ ); зменшення альбумінурії переважало у групах телмісартану та комбінованої терапії ( $p=0,004$  та  $p=0,001$  у порівнянні з групою раміприлу). Через симптоми артеріальної гіпотензії 784 пацієнти припинили лікування: 4,8% у групі «ІАПФ+БРА», 1,7% у групі ІАПФ, 2,7% у групі БРА [722].

Таким чином, подвійна блокада РААС частіше викликає артеріальну гіпотензію і гостре зниження ШКФ внаслідок зниження внутрішньоклубочкового тиску [19]. За даними *M. Fridodt-Moller et al.* 45% хворих на ХХН 3-5 стадій ( $n=47$ , середня ШКФ 26 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup>, АТ – 133/78 мм рт.ст.) погано толерували поєднання «еналаприл 20 мг + кандесартан 16 мг». Причинами були: погіршення функції нирок у 25,5% хворих, у тому числі 2 випадки припинення терапії; гіперкаліємія  $> 5,5$  ммоль/л у 14,9%, у тому числі один випадок некерованого порушення; симптоматична гіпотензія у 12,8% [543]. Особливо схильними до таких порушень є пацієнти, які паралельно приймають калійзберігаючі діуретики, АРМ,  $\beta$ -АБ та нестероїдні протизапальні препарати.

### **Комбінація «ІАПФ / БРА + інгібітор реніну»**

**Есенціальна артеріальна гіпертензія.** Ефективність комбінації «ІАПФ + інгібітор реніну» тестували лише у хворих на ЦД. При порівнянні монотерапії

раміприлом (5 → 10 мг/добу по 4 тижні) та аліскіреном (150 → 300 мг/добу по 4 тижні) з їх комбінацією у 837 хворих на ЦД 2 типу з АГ 1-2 ступенів встановлено, що комбінована терапія забезпечувала додаткове зниження середніх значень АТ на 4,6/2,1 мм рт.ст., істотне зниження середніх показників ДАТ (-12,8 мм рт.ст.,  $p=0,004$  та  $p=0,043$  у порівнянні з групами раміприлу та аліскірену відповідно) та збільшення відсотка пацієнтів, що досягнули контролю АТ. Цікаво, що не зважаючи на значне збільшення концентрації реніну в плазмі крові у всіх терапевтичних групах, *активність* реніну в плазмі знизилася на 66% ( $p<0,0001$ ) у групі аліскірену та на 48% ( $p<0,0001$ ) у групі комбінованої терапії. Відзначено добру толерантність інгібітора реніну, як при монотерапії, так і в комбінації з ІАПФ [513]. Амбулаторне вимірювання тиску у 137 хворих на АГ з ЦД виявило більш виражене зниження середньо-добових показників під впливом комбінації «аліскірен + раміприл», що вказує на покращення добового контролю АТ [258].

У поєднанні з БРА аліскірен також демонструє адитивний антигіпертензивний ефект. У 1797 хворих на АГ 1-2 ступенів 8-тижневий курс терапії комбінацією «аліскірен 300 мг + валсартан 320 мг» більш ефективно знижував АТ у порівнянні з обидвома видами монотерапії (-17,2/12,2 vs. -13,0/9,0 та -12,8/9,7 мм рт. ст. у групах аліскірену та валсартану відповідно,  $p<0,0001$ ) та забезпечував більший відсоток досягнення контролю АТ (49% у порівнянні з 37% та 34%). При подвійній блокаді частіше виникала гіперкаліємія, але у більшості випадків це не вимагало припинення лікування [512]. Амбулаторний контроль АТ продемонстрував більш виражене зниження середньо-добових показників АТ під впливом комбінації «аліскірен + валсартан» (-14,4/10,3 проти -9,8/7,1 та -10,1/7,1 мм рт.ст. у групах аліскірену і валсартану відповідно) [268]. Як свідчать результати дослідження ALLAY (*Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy*) у хворих на АГ з надмірною масою тіла 36-тижневий курс комбінованої терапії «аліскірен 300 мг + лозартан 100 мг» дещо ефективніше зменшував іММЛШ: 5,8 у порівнянні з 4,9 та 4,8 г/м<sup>2</sup> у групах аліскірену та лозартану відповідно. В усіх групах відзначено добру переносність, а також однаковий антигіпертензивний ефект і зменшення іММЛШ відносно початкових значень (обидва  $p<0,0001$ ) [453].

**Серцева недостатність.** На сьогодні вплив аліскірену у комбінації з ІАПФ або БРА при ССЗ вивчений недостатньо. У дослідженні ALOFT (*ALiskiren Observation of Heart Failure Treatment*) оцінювали вплив додавання аліскірену у добовій дозі 150 мг до стандартної терапії (ІАПФ /БРА,  $\beta$ -АБ) у 302 хворих на АГ зі стабільною СН II-III класів NYHA. Через 12 тижнів у групі, що приймала інгібітор реніну, виявлено зниження рівнів BNP та NT-proBNP у крові на 25% ( $p=0,016$  у порівнянні з групою стандартної терапії), зменшення концентрації альдостерону в сечі на 21% ( $p=0,015$ ) та покращення доплерівських показників тиску наповнення лівого шлуночка. Пацієнти добре толерували аліскірен, частота виникнення побічних ефектів (азотемія, гіперкаліємія, артеріальна гіпотензія) суттєво не відрізнялася між групами. Найбільш частими проявами побічної дії при лікуванні аліскіреном були назофарингіт (3,8%), астенія, діарея, гіперурикемія, нудота та гіпотензія (по 3,2%) [506]. Зазначимо, що зниження натрійуретичних пептидів під впливом БРА валсартану асоціювалося зі зниженням ризику серцево-судинних ускладнень [509].

Дослідження ASTRONAUT (*Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes*) оцінювало вплив раннього додавання аліскірену в дозі 150-300 мг/добу до стандартної терапії (діуретики – 95,9%,  $\beta$ -АБ – 82,5%, ІАПФ чи БРА – 84,2%, АРМ – 57%) у 1639 хворих з систолічною дисфункцією (середня ФВЛШ 28%), які лікувалися з приводу декомпенсації СН. Результати свідчать про відсутність впливу аліскірену на зниження серцево-судинної смертності та повторної госпіталізації впродовж року – 35,0% у групі аліскірену (померло 126, повторно госпіталізовано 212) у порівнянні з 37,3% у групі стандартної терапії (померло 137, повторно госпіталізовано 224; коефіцієнт ризику 0,93; 95% ДІ 0,79-1,09;  $p=0,36$ ). Натомість при додаванні аліскірену частіше виникали побічні ефекти: гіперкаліємія, гіпотензія, дисфункція нирок та НН [423].

Триває дослідження ATMOSPHERE (*Aliskiren Trial to Minimize Outcomes in Patients with Heart Failure*), що має визначити чи додавання аліскірену до стандартної терапії (ІАПФ,  $\beta$ -АБ, АРМ) зменшить смертність та частоту госпіталізації у 7063 хворих на хронічну СН II-IV класів NYHA із ФВЛШ <35% без цукрового діабету. Планується також порівняння ефектів аліскірену та еналаприлу [756].

**Ішемічна хвороба серця.** Дослідження ASPIRE (*Aliskiren Study in Post-MI patients to Reduce rEmodelling*) оцінювало ефект додавання аліскірену до стандартної терапії (ІАПФ/БРА) на показники об'єму та функції ЛШ у 820 хворих, що перенесли гострий ІМ. Проведена через 36 тижнів ехокардіографія, виявила зменшення кінцево-сistolічного об'єму в середньому на 4,4 мл у групі, де був доданий аліскірен, у порівнянні з 3,5 мл у групі плацебо (різниця не істотна). Показники кінцево-діастолічного об'єму, сегментарної скоротливості, відсоток пацієнтів, у яких ФВЛШ знизилася на  $\geq 6\%$ , а також частота виникнення комбінованої точки, що включала серцево-судинну смертність, госпіталізацію з приводу СН, повторний ІМ, реанімовану зупинку серця та інсульт, не відрізнялися між групами. Натомість, у групі аліскірену частіше виникали побічні ефекти: гіперкаліємія (5,2% vs. 1,3%), артеріальна гіпотензія (8,8% vs. 4,5%) та дисфункція нирок (2,4% vs. 0,8%). Таким чином, комбінацію «аліскірен + ІАПФ/БРА» не рекомендовано призначати пацієнтам після ІМ [187].

Метою РКД AQUARIUS (*Aliskiren Quantitative Atherosclerosis Regression Intravascular Ultrasound Study*) була оцінка впливу аліскірену в дозі 300 мг/добу впродовж 104 тижнів на прогресування атеросклеротичного ураження коронарних судин за даними внутрішньосудинної УСГ у 458 хворих на ІХС, більшість з яких приймали ІАПФ/БРА. Результати дослідження виявилися цікавими. У хворих без ЦД (n=343) терапія аліскіреном асоціювалася з регресом загального та відсоткового об'ємів атероми, тоді як у хворих на ЦД (n=115) ефект був протилежним – збільшення об'ємів атероми. Окрім того, у недіабетичній групі аліскірен істотно знижував ризик серцево-судинних ускладнень (смерть, не фатальні ІМ чи інсульт, госпіталізація з приводу СН чи гострого коронарного синдрому, реваскуляризація) у порівнянні з діабетичною групою (відношення ризику 0,28; 95% ДІ 0,10-0,80). Автори роблять висновок, що через малу кількість хворих на ЦД проатеросклеротичний ефект аліскірену не є остаточним і для його перевірки необхідні подальші дослідження [467].

Плацебо-контрольоване дослідження AVANT-GARDE (*Aliskiren and Valsartan Versus Placebo in Lowering NT-proBNP in Patients Stabilized Following an Acute Coronary Syndrome*) вивчало ефекти призначення аліскірену, валсартану та їх

комбінації на 3-7 день після гострого коронарного синдрому. У дослідженні брав участь 1101 пацієнт без клінічних проявів СН та систолічної дисфункції (ФВЛШ > 40%) з підвищеними рівнями натрійуретичних пептидів крові. Первинною кінцевою точкою була зміна рівня NT-proBNP на 8-й тиждень лікування у порівнянні з початковим рівнем. В усіх групах виявлено суттєве і практично однакове зниження NT-proBNP: на 42% у групі плацебо, 44% у групі аліскірену, 39% у групі валсартану та 36% у групі комбінованої терапії. Це суперечить результатам дослідження ALOFT, що можна пояснити різним контингентом хворих та відмінністю початкових нейрогуморальних ознак в учасників цих досліджень. У всіх групах активної терапії було багато проявів побічної дії (14,4% у порівнянні з 9,4% у групі плацебо,  $p=0,03$ ). Найбільш серйозними проявами, що вимагали припинення терапії, були гіперкаліємія та артеріальна гіпотензія [655]. Таким чином, користь від раннього призначення блокаторів РААС після гострого коронарного синдрому у пацієнтів з високим ризиком та підвищеними рівнями натрійуретичних пептидів, але збереженою систолічною функцією лівого шлуночка без проявів СН не доведена.

**Цукровий діабет.** Як уже вказувалося вище, монотерапія аліскіреном в дозі 300 мг/добу або комбінація «аліскірен 150 мг + раміприл 10 мг» більш ефективно знижує АТ у хворих на ЦД з гіпертензією, ніж монотерапія раміприлом, не впливаючи на глікемічний контроль [513]. Дослідження ALTITUDE (*Aliskiren trial in type 2 diabetes using cardio-renal endpoints*) тестувало чи додавання аліскірену в дозі 300 мг/добу до ІАПФ/БРА знижує захворюваність та смертність від серцево-судинних та ниркових ускладнень у 8561 хворих на ЦД з високим ризиком. Воно було припинене дотерміново у зв'язку з суттєво ( $p<0,001$ ) вищою частотою гіперкаліємії  $\geq 6$  ммоль/л (11,2% проти 7,2%) та гіпотензії (12,1% проти 8,3%) у групі комбінованої терапії. Хоча при додаванні аліскірену спостерігалися більш виражений антигіпертензивний ефект (різниця між групами 1,3/0,6 мм рт.ст.) та зниження відношення альбумін/креатинін у сечі (різниця між групами 14%), за 32,9 місяці спостереження не зафіксовано зниження ризику ниркових (однакові в обох групах) та серцево-судинних ускладнень (18,3% проти 17,1% при монотерапії ІАПФ/БРА; коефіцієнт ризику 1,08; 95% ДІ 0,98-1,20;  $p=0,12$ ). Ще однією знахідкою була висока частота фатальних та не фатальних інсультів при додаванні аліскірену [344].

**ХХН з протеїнурією.** На сьогодні поєднання інгібітора реніну з ІАПФ у хворих на ХХН мало вивчене. *М. Wu et al.* додавали аліскірен 150 мг/добу на 6 місяців 103 хворим зі значною протеїнурією і відсутністю контролю АГ на фоні терапії ІАПФ/БРА. Встановлено, що комбінована терапія знижувала середні показники САТ на  $7,9 \pm 13,8$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ) та відношення протеїн/креатинін у сечі на 23% ( $p = 0,001$ ), причому у чверті пацієнтів зниження перевищувало 50% від початкового рівня. За час спостереження не було суттєвих змін ШКФ та рівня калію в крові. Таким чином, комбінація «інгібітор реніну + ІАПФ/БРА» добре переноситься і дозволяє знизити неконтрольований АГ і залишкову протеїнурію як у хворих на ЦД, так і при недіабетичній етіології ХХН [266].

Поєднання аліскірену з БРА вивчали переважно у хворих на ЦД 2 типу з діабетичною нефропатією. Так, комбінація з лозартаном більш ефективно зменшувала протеїнурію, ніж монотерапія БРА, причому цей ефект не залежав від зниження АТ. Частота гіперкаліємії та інших проявів побічної дії у досліджуваних групах була однаковою [267]. У дослідженні AVOID (*the Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes trial*) вивчали ефекти додавання до лозартану в дозі 100 мг/добу плацебо або аліскірену 150 → 300 мг/добу по 3 місяці у хворих на ЦД 2 типу з АГ. Після перших 3 місяців спостерігалось зниження відношення альбумін/креатинін у сечі на 11% у порівнянні з монотерапією. До кінця дослідження у групі комбінованої терапії альбумінурія зменшилась на 20%. Ренопротективний ефект не залежав від зниження АТ, а частота побічних ефектів – від виду терапії, зокрема гіперкаліємію зафіксовано у 5,0% та 5,7% пацієнтів у групах аліскірену та плацебо [267].

### **Комбінація «ІАПФ/ БРА + АРМ»**

**Есенціальна артеріальна гіпертензія.** Як свідчать результати клінічних випробувань, при додаванні до ІАПФ чи БРА спіронолактону у добових дозах 12,5-100 мг спостерігається адитивний антигіпертензивний ефект із середнім зниженням САТ і ДАТ на 22 та 10 мм рт.ст. відповідно [144, 790]. Поряд із цим збільшується частота гіперкаліємії та гінекомастії [144]. У хворих на есенціальну АГ поєднана терапія більш ефективно зменшувала ГЛШ, що є важливим предиктором серцево-судинних ускладнень. Метою дослідження *4-E Left Ventricular Hypertrophy Study* було

порівняння ефектів 9-місячних курсів терапії еплереноном 200 мг/добу, еналаприлом 40 мг/добу або комбінацією «еплеренон 200 мг + еналаприл 10 мг» на регресію ГЛШ у 202 хворих. Після проведення МРТ у вказаних групах виявлено зменшення ММЛШ відносно початкових значень:  $-14,5 \pm 3,36$ ,  $-19,7 \pm 3,20$  та  $-27,2 \pm 3,39$  г відповідно ( $p=0,007$  між групами еплеренону і комбінованої терапії). В усіх групах спостерігалось зниження показників АТ:  $-23,8/11,9$ ,  $-24,7/13,4$  та  $-28,7/14,4$  мм рт.ст. відповідно ( $p=0,048$  для показників САТ між групами еплеренону і комбінованої терапії). Найчастішим побічним ефектом при застосуванні ІАПФ був кашель, у групі еплеренону – гіперкаліємія [486]. За даними *K. Gaddam et al.* додавання спіронолактону в дозі 25 → через 4 тижні 50 мг/добу ефективно знижувало АТ у 44 хворих на резистентну АГ, які не відповідали на комбінацію трьох препаратів з наступного переліку: ІАПФ / БРА,  $\beta$ -АБ, БКК, вазодилататори, препарати з центральною дією, інгібітори реніну, тiazидні діуретики. Цікаво, що рівень ВНР та кінцево-діастолічні об'єми обох шлуночків за даними МРТ були більшими ( $p<0,05$ ) у хворих з підвищеним рівнем альдостерону в плазмі крові у порівнянні з особами з нормоальдостеронемією, тоді як показники АТ, розміри лівого передсердя, ММЛШ та ФВ обох шлуночків суттєво не відрізнялися. Це вказує, що *альдостерон викликає підвищення тиску наповнення та внутрішньокардіальне і внутрішньосудинне перевантаження об'ємом*. Після 3 місяців терапії спіронолактоном ГЛШ істотно регресувала в усіх пацієнтів, але зниження ВНР, зменшення розміру лівого передсердя, кінцево-діастолічних об'ємів шлуночків та їх індексованих ударних об'ємів виявлено лише в осіб з гіперальдостеронемією [706]. Метою РКД ESCAPE-IT (*Efficacy and Safety of Canrenone Add on in Patients With Essential Hypertension*) було визначення ефективності, переносності та безпечності додавання канренону у двох дозах 50 і 100 мг/добу до комбінації «ІАПФ/БРА + діуретик» у пацієнтів з неконтрольованою неускладненою АГ 1-2 ступенів. Антигіпертензивний ефект був більш вираженим при використанні дози 100 мг/добу ( $-23,7/12,4$  vs.  $-20,3/10,6$  мм рт.ст.). Серед несприятливих ефектів відзначено збільшення рівнів калію, креатиніну та тригліцеридів крові, які не були клінічно значимими [514].

**Серцева недостатність.** Одним із перших досліджень, що довело користь додавання спіронолактону до стандартної терапії (ІАПФ, петлевий діуретик та

дігосин) у хворих на хронічну СН III-IV класів NYHA з ФВЛШ < 35% було RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*). У зв'язку з отриманням статистично і клінічно значущих результатів його завершили на 18 місяців раніше від запланованого терміну. У групі спіронолактону ризик смертності зменшився на 30%, переважно за рахунок зниження РСС та смертності від СН, а ризик госпіталізації з приводу СН – на 35% у порівнянні із групою плацебо (обидва  $p < 0,001$ ). У 10% чоловіків, що лікувалися спіронолактоном, спостерігалися гінекомастія і біль у грудях (проти 1% у групі плацебо  $p < 0,001$ ), частота виникнення гіперкаліємії  $> 5,5$  ммоль/л в обох групах була мінімальною (2% та 1% відповідно) [768]. Пізніше у РКД EPHESUS (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival*) встановлено, що додавання еплеренону до терапії ІАПФ / БРА у хворих з систолічною дисфункцією після перенесеного ІМ більш ефективно знижує смертність та госпіталізацію з приводу СН у порівнянні з монотерапією [530]. Випробування EMPHASIS HF (*Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure*) було припинене дотерміново, оскільки чітко показало перевагу додавання еплеренону в дозі 25 → через 4 тижні 50 мг/добу до стандартної терапії (ІАПФ і/або БРА – 93,4%) у 2737 хворих на СН II класу NYHA з ФВЛШ  $\leq 35\%$ . За 21 місяць спостереження у групі комбінованої терапії були істотно нижчі показники загальної смертності (12,5% vs. 15,5%; коефіцієнт ризику 0,76; 95% ДІ 0,62-0,93;  $p = 0,008$ ), серцево-судинної смертності (10,8% vs. 13,5%; 0,76; 0,61-0,94;  $p = 0,01$ ) та госпіталізації з приводу СН (12,0% vs. 18,4%; 0,58; 0,47-0,70;  $p < 0,001$ ). При комбінованій терапії частіше виявляли гіперкаліємію  $> 5,5$  ммоль/л: 11,8% у порівнянні з 7,2% ( $p < 0,001$ ) [529]. Дослідження AREA IN CHF (*Anti-remodelling Effect of Canrenone in Patients with Mild Chronic Heart Failure*) вивчало ефект додавання активного метаболіту спіронолактону канренону 25 → через місяць 50 мг/добу до стандартної терапії, що включала ІАПФ (84,9%) / БРА (12,1%) у хворих на ХСН II класу NYHA з систолічною дисфункцією. Під впливом комбінованої терапії істотно підвищилась ФВЛШ (+5% vs. +3%,  $p = 0,04$ ), зменшилися розмір лівого передсердя (-4% vs. 0,2%;  $p = 0,02$ ), вміст BNP в крові (-37% vs. -3%,  $p < 0,0001$ ) та досягнення комбінованої кінцевої точки, що включала смертність і госпіталізацію з приводу СН (8% vs. 15%;  $p = 0,02$ ) [312]. У рамках цього дослідження проаналізовано вплив



додавання канренону до оптимальної терапії, що включала ІАПФ / БРА та  $\beta$ -АБ, у хворих з метаболічним синдромом, компенсованою СН та ФВЛШ  $\leq 45\%$ . З'ясовано, що канренон стабілізував СН та запобігав погіршенню механічно-енергетичної функції міокарда, усував діастолічну дисфункцію та зменшував рівень ВНР в крові [431].

**ХХН з протеїнурією.** У дослідженні, що включало 41 хворого на ХХН з протеїнурією ( $>1,5$  г/добу тривалістю понад 3 місяці, сироватковий креатинін  $< 200$  мкмоль/л) віком від 18 до 75 років, які впродовж останніх 6 місяців лікувалися раміприлом, було продемонстровано, що додавання спіронолактону на 3 місяці зменшує протеїнурію на 42%. Антипротеїнуричний ефект не був пов'язаним зі зниженням АТ та зберігався впродовж 1 року. У дослідженні не виявлено переваг потрійної блокади РААС комбінацією «раміприл 5 мг + ірбесартан 150 мг + спіронолактон 25 мг» у порівнянні з комбінацією «раміприл 5 мг + спіронолактон 25 мг». Автори зазначають, що комбінована терапія підвищує ризик гіперкаліємії, тому з метою мінімізації цього ускладнення лікування проводили субмаксимальними дозами препаратів, а одним з критерії виключення був рівень калію в крові  $\geq 5$  ммоль/л. Окрім того, систематично контролювали рівень калію в крові (через 1 тиждень після початку терапії, в подальшому що 3 місяці), а при його підвищенні  $>6,0$  ммоль/л зменшували дозу раміприлу або призначали спіронолактон через день або додавали петлеві чи тіазидні діуретики [413].

*S.D. Navaneethan et al.* провели мета-аналіз 11 досліджень, що загалом включали 991 хворого на ХХН та вивчали ефекти додавання АРМ до ІАПФ / БРА. За даними семи досліджень ( $n=372$ ) неселективний антагоніст альдостерону спіронолактон суттєво знижував АТ та добову протеїнурію у порівнянні з додаванням плацебо. Негативними ефектами комбінованої терапії були зниження ШКФ (середньозважена різниця  $-0,70$  мл/хв./ $1,73\text{м}^2$ ; 95% ДІ  $-4,73 - 3,34$ ) та істотне збільшення ризику гіперкаліємії (відносний ризик 3,06; 1,26-7,41). Іншим проявом побічної дії при застосуванні спіронолактону була гінекомастія, проте лише в одному дослідженні частота цього ускладнення склала 7,2%, але переважно не вимагала припинення терапії. За результатами двох досліджень додавання селективного АРМ еплеренону до ІАПФ супроводжувалося більш вираженим антипротеїнуричним ефектом без

будь-якого впливу на АТ і функцію нирок. Жодне з проаналізованих досліджень не повідомляло про вплив терапії на серцево-судинні ускладнення, смертність та віддалені результати [263]. Інший систематичний огляд включав 15 досліджень, які використовували спіронолактон (n=14) чи еплеренон у комбінації з ІАПФ і / або БРА для зменшення альбумінурії. Більшість результатів свідчить про зниження альбумінурії на 30-40% (від 15 до 54%) при додаванні АРМ у порівнянні з додаванням плацебо або монотерапією [348].

Отже, як свідчать доказові дані, поєднана блокада РААС має певні обмеження, коли треба зважувати її потенційну користь та небезпеку. Особливо це стосується пацієнтів з високим ризиком. Найбільш сприятливою є комбінація ІАПФ/БРА з АРМ. Користь від поєднання ІАПФ з БРА чи інгібіторами реніну доведена переважно у невеликих дослідженнях, тоді як великі проспективні РКД не виявили позитивного впливу на кінцеві точки захворюваності та смертності. Якщо терапія у вигляді подвійної блокади розцінюється як абсолютно необхідна, вона має застосовуватися лише під наглядом спеціаліста за умови частого і ретельного контролю АТ, функції нирок та електролітів крові.

## Резюме

За останні 20 років проведено чимало досліджень, які відкрили нові компоненти ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та з'ясували їх фізіологічну роль. Відповідно до сучасних уявлень РААС – це не пресорна система, а система з подвійними функціями: судинозвужувальна / проліферативна та судинорозширювальна / антипроліферативна, які визначаються балансом між ангіотензинперетворювальним ферментом (АПФ) та АПФ2. Підвищена активність АПФ і/або знижена активність АПФ 2 посилює утворення ангіотензину II та розпад ангіотензину 1-7, що викликає вазоконстрикцію та стимулює проліферацію, тоді як підвищена активність АПФ2 і/або знижена активність АПФ має протилежні ефекти.

У монографії представлено сучасні принципи діагностики та лікування артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності відповідно до останніх рекомендацій Європейського кардіологічного товариства. Невід'ємною частиною лікування цих двох станів є інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ).

Нейтралізація ангіотензину II під впливом ІАПФ призводить до гемодинамічних змін, накопичення судинорозширювальних і натрійуретичних пептидів та пригнічення ангіотензин II-залежного утворення у тканинах вільних радикалів, цитокінів і медіаторів фіброзу. Тривале вживання ІАПФ підвищує рівні ангіотензину 1-7, що посилює судинорозширювальний ефект брадикініну шляхом стимуляції утворення та доступності окису азоту (NO). Поза тим збільшується рівень геморегуляторного пептиду N-ацетил-серил-аспартам-лізил-проліну, що має антипроліферативний та антифібротичний вплив на серце і нирки. Якщо підсумувати впливи ІАПФ на РААС, то вони підвищують активність та концентрацію реніну в плазмі крові; підвищують активність ангіотензину I, ангіотензину 1-7 та брадикініну; зменшують активність ангіотензину II; не впливають на рецептори ангіотензину 1 та 2 типів, але стимулюють рецептори (про)реніну та імовірно не впливають на передачу внутрішньоклітинних сигналів РААС.

Лише чотири ІАПФ (каптоприл, лібензаприл, лізиноприл і церонаприл) є біологічно активними. Інші представники цього класу є проліками, які в організмі

перетворюються на активні діацидні метаболіти (прилати) шляхом гідролізу. Це абсолютно гетерогенна група препаратів, що різняться за своїми фізико-хімічними і фармакокінетичними властивостями.

Гемодинамічні впливи ІАПФ полягають у зниженні загального периферійного судинного опору, зменшенні систолічного та діастолічного артеріального тиску без суттєвого впливу на частоту серцевих скорочень та серцевий викид. Ці ефекти зумовлені не лише блокадою РААС, а й впливом на чутливість барорецепторів, стимуляцією парасимпатичної нервової системи та пригніченням симпатичної нервової системи. Внаслідок зменшення перед- та післянавантаження полегшується наповнення лівого шлуночка, зменшується тиск у легеневій артерії та правому передсерді. Це покращує скоротливість міокарда. ІАПФ поліпшують коронарний резерв, зменшуючи вазоконстрикцію та покращуючи функцію ендотелію.

У монографії детально описані механізми численних плейотропних ефектів ІАПФ та доказовість щодо їх використання при артеріальній гіпертензії, серцевій недостатності, атеросклеротичному ураженні судин та ішемічній хворобі серця, гострому інфаркті міокарда, хронічній хворобі нирок, діабеті, дисліпідемії. Сформульовано правила застосування, показання, протипоказання, описано побічні ефекти цього класу препаратів, а також відомі механізми резистентності до терапії зумовлені феноменами реактивації ангіотензину II та вислизання альдостерону.

Останній розділ присвячений характеристиці найбільш вживаних препаратів цього класу, а також комбінацій ІАПФ з блокаторами кальцієвих каналів та діуретиками. Описано сучасні уявлення та доказові дані про переваги і недоліки подвійної блокади РААС.

## Summary

**Olga Korolyuk, Olena Radchenko. Arterial hypertension and heart failure: current principles of diagnosis and treatment – the emphasis on renin-angiotensin-aldosterone system and angiotensin converting enzyme inhibitors. – The monograph.**

Over the past 20 years, numerous studies have discovered new components of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and found out their physiological role. According to the current concepts, RAAS is not a pressor system, but a system with dual functions: vasoconstrictor / proliferative and vasodilator / antiproliferative, which are determined by the balance between angiotensin-converting enzyme (ACE) and ACE 2. Increased ACE activity and / or decreased activity of ACE 2 enhances the formation of angiotensin II and degradation of angiotensin 1-7, which causes vasoconstriction and stimulates proliferation, whereas increased ACE2 activity and / or decreased ACE activity causes opposite effects.

Current principles of diagnosis and treatment of arterial hypertension and heart failure in accordance with the latest recommendations of the European Society of Cardiology were presented in the monograph. Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) comprise an integral part of therapy of both states.

Neutralization of angiotensin II by ACE inhibitors leads to hemodynamic changes, accumulation of vasodilating and natriuretic peptides, and inhibition of angiotensin II-dependent formation of free radicals, cytokines and fibrosis mediators in tissues. Prolonged use of ACEI increases levels of angiotensin 1-7, which enhances the vasodilator effect of bradykinin by stimulating the formation and availability of nitric oxide (NO). In addition, the level of hemoregulatory peptide N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline (AcSDKP) increases that has anti-proliferative and anti-fibrotic effects in the heart and kidneys. Summarizing effects of ACEI on RAAS, it may be said that they increase plasma renin activity and concentration; increase the activity of angiotensin I, angiotensin1-7 and bradykinin; reduce the activity of angiotensin II; do not affect types 1 and type 2 angiotensin receptor, but stimulate (pro) renin receptors and probably do not affect intracellular signaling of RAAS.

Only four ACEIs (captopril, libenzapril, lisinopril and ceronapril) are biologically active. Other representatives of this class are prodrugs, which in the body turn into active diacid metabolites (“prilates”) by hydrolysis. This is a completely heterogeneous group of medications with variable physical, chemical and pharmacokinetic properties.

Hemodynamic effects of ACE inhibitors include lowering of peripheral vascular resistance, decreasing of both systolic and diastolic blood pressure without significant effect on heart rate and cardiac output. These effects are caused not only by RAAS blockade, but also by influence on the sensitivity of baroreceptors, stimulation of the parasympathetic nervous system and inhibiting of the sympathetic nervous system. The reduction of pre- and post-load facilitates left ventricular filling and decreases pressures in the pulmonary artery and right atrium. It improves myocardial contractility. ACE inhibitors improve the coronary reserve, reducing vasoconstriction and improving the endothelial function.

The monograph describes in detail the mechanisms of numerous pleiotropic effects of ACEI and evidence of their use in arterial hypertension, heart failure, atherosclerotic vascular diseases, coronary artery disease, acute myocardial infarction, chronic kidney disease, diabetes, and dyslipidemia. The rules of use, indications, and contraindications were formulated; possible side effects of this class of drugs are described, as well as known mechanisms of resistance to therapy due to the phenomena of angiotensin II reactivation and aldosterone escape.

The last chapter is devoted to the characteristics of the most commonly used medications of this class, as well as combinations of ACEI with calcium channel blockers and diuretics. Current knowledge and evidence about benefits and disadvantages of the dual RAAS blockade were also described.

## Література

1. Бобров В.А. Актуальные вопросы лекарственных взаимодействий в клинической практике. Как выбрать оптимальный ингибитор АПФ для больного, принимающего НПВС? / В.А. Бобров, И.В. Давыдова, О.И. Медведенко // Укр. мед. часопис. – 2010. – № 1. – С. 43-48.
2. Лутай М.І. Ефективність комбінованої терапії артеріальної гіпертензії в Україні: результати багатоцентрового дослідження ТРИУМФ / М.І. Лутай // Український кардіологічний журнал. – 2016. – № 4. – С. 17-28.
3. Лутай М.І. Лікування артеріальної гіпертензії фіксованою комбінацією інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту, блокатора кальцієвих каналів і тіазидоподібного діуретика. Результати українського багатоцентрового дослідження ТРИУМФ-2. / М.І. Лутай, Г.Ф. Лисенко від імені учасників дослідження ТРИУМФ-2 // Український кардіологічний журнал. – 2017. – № 4. – С. 16-31.
4. Мітченко О.І. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування: метод. рекомендації Робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС та Робочої групи з проблем метаболічного синдрому, діабету та серцево-судинних захворювань Українського наукового товариства кардіологів / О.І. Мітченко, М.І. Лутай. – К.: Четверта хвиля, 2007. – 56 с.
5. Радченко А.Д. / [Електронний ресурс] / «Старые» и «новые» ингибиторы АПФ: портит ли старый конь борозду? / А.Д. Радченко // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 2. – Режим доступа до журн.: <http://www.mif-ua.com/archive/article/17154>
6. Сидоренко Б.А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при лечении гипертонической болезни / Б.А. Сидоренко, М.В. Савченко, Д.В. Преображенский // Кардиология. – 2000. – № 2. – С. 74-82
7. Сидорчук Л.П. Обґрунтування призначення антигіпертензивного лікування хворим на есенціальну артеріальну гіпертензію залежно від індивідуальної фармакогенетичної чутливості [Електронний ресурс] / Л.П. Сидорчук, К.М. Амосова // Український кардіологічний журнал. – 2009. – № 10. – Режим доступа до журн.: [http://www.rql.kiev.ua/cardio\\_j/2009/5/sydorchuk.htm](http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2009/5/sydorchuk.htm)
8. Сіренко Ю. Клінічні аспекти застосування лізиноприлу / Ю. Сіренко // Ліки України. – 2000. – № 9. – С. 51-54.
9. Гіпертрофія лівого шлуночка у хворих з порушеннями вуглеводного обміну на тлі метаболічного синдрому / О.І. Мітченко, Г.Б. Каспрук, В.Ю. Романов, Т.В. Беляєва // Український кардіологічний журнал. – 2008. – № 3. – С. 82-89.
10. Цукровий діабет 2 типу. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Рекомендовано наказом МОЗ №1118 від 21.12.2012 / М.В. Гульчій, Л.Ф. Матюха, В.З. Нетяженко [та ін.] // Київ: 2012. – 379 с.
11. Abdul-Ghani M. Pathophysiology of prediabetes / M. Abdul-Ghani, R. DeFronzo // Curr. Diab. Rep. – 2009. – Vol. 9. – P. 193-199.
12. Afilalo J. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials / J. Afilalo, A.A. Majdan, M.J. Eisenberg // Heart. – 2007. – Vol. 93. – P. 914 -921.
13. Aliot E. Trandolapril in patients with left ventricular insufficiency after myocardial infarction / E. Aliot // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. – 1996. – Vol. 89, Spec. No 3. – P. 23-31.
14. Anderson V.R. Ramipril: a review of its use in preventing cardiovascular outcomes in high-risk patients / V.R. Anderson, C.M. Perry, D.M. Robinson // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2006. – Vol. 6. – P. 417-432.
15. Aronow W.S. Hypertension and left ventricular hypertrophy. / W.S. Aronow // Ann Transl Med. – 2017. – Vol. 5 (15). – P. 310-316.
16. Aros C. The renin-angiotensin system in progression, remission and regression of chronic nephropathies / C. Aros, G. Remuzzi // J. Hypertens. – 2002. – Suppl. 20. – P. 45-53.
17. Azizi M. Combined blockade of the renin-angiotensin system with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1receptor antagonists / M. Azizi, J. Menard // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 2492-2499.

18. Azizi M. Rationale for Combining Blockers of the Renin-Angiotensin System / M. Azizi, G. Wuerzner // *Semin. Nephrol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 544-554.
19. Bakris G. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? / G. Bakris, M. Weir // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160. – P. 685-693.
20. Balon T.W. Evidence that nitric oxide increases glucose transport in skeletal muscle / T.W. Balon, J.L. Nadler // *J. Appl. Physiol.* – 1997. – Vol. 82. – P. 359-363.
21. Baltatzi M. Role of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in hypertension of chronic kidney disease and renoprotection. Study results / M. Baltatzi, C. Savopoulos, A. Hatzitolios // *Hippokratia.* – 2011. – Vol. 15, Suppl 1. – P. 27-32.
22. Bangalore S. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated cough: deceptive information from the Physicians' / S. Bangalore, S. Kumar, F. Masserli // *Am. J. Med.* – 2010. – V.123. – P.1016-1030.
23. Barnett A.H. Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) study / A.H. Barnett // *Acta Diabetol.* – 2005. – Vol. 42. Suppl 1. – P. S42- S49.
24. Bavishi C. Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis / C. Bavishi, A.R. Khan, S. Ather // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 188. – P. 99-101.
25. Becker R. Preservation of endothelial function by ramipril in rabbits on a long-term atherogenic diet / R. Becker, G. Wiemer, W. Linz // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1991. – Vol. 18. – P. S110-S115.
26. Benitah J.P. Aldosterone upregulates Ca<sup>2+</sup> current in adult rat cardiomyocytes / J.P. Benitah, G. Vassort // *Circ. Res.* – 1999. – Vol. 85. – P. 1139-1145.
27. Berdah J. Study of the efficacy and safety of fosinopril in general practice in 19,435 hypertensive patients (FLIGHT Study) / J. Berdah, M. Guest, M. Salvador // *Ann. Cardiol. Angeiol.* – 1998. – Vol. 47. – P. 169-175.
28. Bertocchio J.P. Mineralocorticoid receptor activation and blockade: an emerging paradigm in chronic kidney disease / J.P. Bertocchio, D.G. Warnock, F. Jaisser // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 79. – P. 1051-1060.
29. Böckmann S. Kinins and kinin receptors: importance for the activation of leukocytes / S. Böckmann, I. Paegelow // *J. Leukoc. Biol.* – 2000. – Vol. 68. – P. 587-592.
30. Boehm M. Angiotensin-converting enzyme 2 – a new cardiac regulator / M. Boehm, E.G. Nabel // *N. Eng. J. Med.* – 2004. – Vol. 347. – P. 1795-1797.
31. Bomback A.S. The incidence and implications of aldosterone breakthrough / A.S. Bomback, P.J. Klemmer // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* – 2007. – Vol. 3. – P. 486-492.
32. Boudina S. Diabetic cardiomyopathy revisited / S. Boudina, E.D. Abel / *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – P. 3213-3223.
33. Braszko J.J. Cognitive effects attributed to angiotensin II may result from its conversion to angiotensin IV / J.J. Braszko, A. Walesiuk, P. Wielgat // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2006. – Vol. 7. – P. 168-174.
34. Braun-Menendez E. Suggested Revision of Nomenclature – Angiotensin / E. Braun-Menendez, I.H. Page // *Science.* – 1958. – Vol. 127. – P. 242.
35. Brilla C.G. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease / C.G. Brilla, R.C. Funck, H. Rupp // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 1388-1393
36. Burnett J.C. The atrial peptide system in cardiac disease / J.C. Burnett // *Am. J. Hypertens.* – 1988. – Vol. 1. – P. S410–S420.
37. Calhoun D.A. The Role of Aldosteronism in Causing Obesity-Related Cardiovascular Risk / D.A. Calhoun, K. Sharma // *Cardiology Clinics.* – 2010. – Vol. 28. – P. 517-527.
38. Carey R.M. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation / R.M. Carey, H.M. Siragy // *Endocr. Rev.* – 2003. – Vol. 24. – P. 261-271.
39. Carlsson P. Angiotensin II and the endocrine pancreas: effects on islet blood flow and insulin secretion in rats / P. Carlsson, C. Berne, L. Jansson // *Diabetologia.* – 1998. – Vol. 41. – P. 127-133.
40. Carretero O.A. Novel mechanism of action of ACE and its inhibitors / O.A. Carretero // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 289. – P. H1796-H1797.



41. Cesari M. Biological properties of the angiotensin peptides other than angiotensin II: implications for hypertension and cardiovascular disease / M. Cesari, G.P. Rossi, A.C. Pessina // *J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 20. – P. 793-799.
42. Chappell M.C. Emerging evidence for a functional angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin-(1–7)-Mas receptor axis: More than regulation of blood pressure? / M.C. Chappell // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 50. – P. 596-599.
43. Chen H.H. The natriuretic peptides in heart failure: diagnostic and therapeutic potentials / H.H. Chen, J.C. Burnett Jr. // *Proc. Assoc. Am. Physicians.* – 1999. – Vol. 111. – P. 406-416.
44. Cheung B.M. Fosinopril reduces left ventricular mass in untreated hypertensive patients: a controlled trial / B.M. Cheung, C.P. Lau // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 47. – P. 179-187.
45. Cohn J.N. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure / J.N. Cohn, G. Tognoni // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 1667-1675.
46. Danser A.H.J. Prorenin and the (pro)renin receptor – An update / A.H. J. Danser, W.W. Batenburg, J.H. van Esch // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22. – P. 1288-1292.
47. Danser A.H.J. Renin, pro-renin and putative (Pro)renin receptor / A.H.J. Danser, J. Denium // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 46. – P. 1069-1076.
48. Dargie H.J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial / H.J. Dargie // *Lancet.* – 2001. – Vol. 357. – P. 1385-1390.
49. Das U.N. Is angiotensin-II an endogenous proinflammatory molecule? / U.N. Das // *Med. Sci. Monit.* – 2005 – Vol. 11. – P. RA155-RA162.
50. Daugherty A. Angiotensin II promotes atherosclerotic lesions and aneurysms in apolipoprotein E-deficient mice / A. Daugherty, M.W. Manning, L.A. Cassis // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 105. – P. 1605-1612.
51. Davis J. Mechanisms regulating the secretion and metabolism of aldosterone in experimental secondary hyperaldosteronism / J. Davis // *Recent Prog. Horm. Res.* – 1959. – Vol. 17. – P. 293-352.
52. Davis J.O. Some Aspects of the Physiology of Aldosterone / J.O. Davis // *J. Natl. Med. Assoc.* – 1957. – Vol. 49. – P. 42-50.
53. Davis L.K. Angiotensin II- and glucose-stimulated extracellular matrix production: mediation by the insulin-like growth factor (IGF) axis in a murine mesangial cell line / L.K. Davis, B.D. Rodgers, K.M. Kelley // *Endocrine.* – 2008. – Vol. 33. – P. 32-39.
54. De Zeeuw D. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease / D. de Zeeuw, H.-H. Parving, R.H. Henning // *JASN.* – 2006. – Vol. 17. – P. 2100-2105.
55. Delyani J.A. Mineralocorticoid receptor antagonists: the evolution of utility and pharmacology / J.A. Delyani // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 57. – P. 1408-1411.
56. Devereux R. Comparison of enalapril versus nifedipine to decrease LVH in systemic hypertension (the PRESERVE trial) / R. Devereux, B. Dahlof, D. Levi // *Am. J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 78. – P. 61-65.
57. Diczpinigaitis P.V. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. ACCP evidence-based clinical practice guidelines / P.V. Diczpinigaitis // *Chest.* – 2006. – Vol. 129. – P. 169S-173S.
58. Diczpinigaitis P.V. Use of baclofen to suppress cough induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors / P.V. Diczpinigaitis // *Ann. Pharmacother.* – 1996. – Vol. 30. – P. 1242-1245.
59. Doggrel S. Cardiac chymase: pathophysiological role and therapeutic potential of chymase inhibitors / S. Doggrel, J. Wanstall // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 83. – P. 123-130.
60. Doulton T.W. Systematic review of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension / T.W. Doulton, F.J. He, G.A. MacGregor // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 45. – P. 880-886.
61. Dzau V.J. Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis / V.J. Dzau // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 37. – P. 1047-1052.
62. Dzau V.J. Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure / V.J. Dzau // *Arch. Intern. Med.* – 1993. – Vol. 153. – P. 937-942.
63. Eddy A.A. Plasminogen activator inhibitor-1 and the kidney / A.A. Eddy // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2001. – Vol. 283. – P. F209-F220.

64. Epstein B.J. Recent changes in the landscape of combination RAS blockade / B.J. Epstein, S.M. Smith, R. Choksi // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2009. – Vol. 7. – P. 1373-1384.
65. Eveson D.J. Lisinopril for the treatment of hypertension within the first 24 hours of acute ischemic stroke and follow-up / D.J. Eveson, T.G. Robinson, J.F. Potter // *Am. J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 20. – P. 270-277.
66. Farquharson C. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure / C. Farquharson, A. Struthers // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 594-597
67. Farquharson C.A.J. Gradual reactivation over time of vascular AI to AII conversion during chronic lisinopril therapy in patients with chronic heart failure / C.A.J. Farquharson, A.D. Struthers // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 767-775.
68. Feldman R.D. Quinapril treatment enhances vascular sensitivity to insulin / R.D. Feldman, N.D. Schmidt // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 19. – P. 113-118.
69. Ferrari R. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome. Results of the Randomized Perindopril and Remodeling in Elderly With Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study / R. Ferrari for the PREAMI Investigators // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 166. – P. 659-666.
70. Ferrari R. Secondary prevention of CAD with ACE inhibitors: A struggle between life and death of the endothelium / R. Ferrari, G. Guardigli, C. Ceconi // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2010. – Vol. 24. – P. 331-339.
71. Ferrario C.M. ACE2: more of Ang-(1-7) or less Ang II? / C.M. Ferrario // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2011. – Vol. 20. – P. 1-6.
72. Ferrario C.M. Advances in biochemical and functional roles of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7) in regulation of cardiovascular function / C.M. Ferrario, A.J. Trask, J.A. Jessup // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 289. – P. H2281-H2290.
73. Ferrario C.M. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7): an evolving story in cardiovascular regulation / C. M. Ferrario // *Hypertension.* – 2006. – Vol. 47. – P. 515-521.
74. Ferrario C.M. Contribution of angiotensin-(1-7) to cardiovascular physiology and pathology / C.M. Ferrario // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2003. – Vol. 5. – P. 129-134.
75. Ferrario C. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease / C. Ferrario, W. Strawn // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 98. – P. 121-128.
76. Ford E. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence / E. Ford, G. Zhao, C. Li // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 1310-1317.
77. Fox K.M. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre trial (the EUROPA study) / K.M. Fox; The European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease Investigators // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 782-788.
78. Friedman J.M. ACE Inhibitors and Congenital Anomalies / J.M. Friedman // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 2498-2500.
79. Fullerton M.J. Aldosterone and cardiac fibrosis: in vitro studies / M.J. Fullerton, J.W. Funder // *Cardiovasc. Res.* – 1994. – Vol. 28. – P. 1863-1867.
80. Fyhrquist F. Renin-angiotensin system revisited / F. Fyhrquist, O. Saijonmaa // *J. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 264. – P. 224-236.
81. Garg R. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure / R. Garg, S. Yusuf // *JAMA.* – 1995. – Vol. 273. – P. 1450-1456.
82. Garty H. Mechanisms of aldosterone action in tight epithelia / H. Garty // *J. Membr. Biol.* – 1986. – Vol. 90. – P. 193-205.
83. Gendron L. The angiotensin type 2 receptor of angiotensin II and neuronal differentiation: from observations to mechanisms / L. Gendron, M.D. Payet, N. Gallo-Payet // *J. Mol. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 31. – P. 359-372.
84. Gradman A.H. Renin Inhibition in Hypertension / A.H. Gradman, R. Kad // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51. – P. 519-528.

85. Grassi G. Sympathetic overdrive and cardiovascular risk in the metabolic syndrome / G. Grassi // *Hypertens. Res.* – 2006. – Vol. 29. – P. 839-847.
86. Griendling K.K. Molecular biology of the renin-angiotensin system / K.K. Griendling, T.J. Murphy, R.W. Alexander // *Circulation* – 1993. – Vol. 87. – P. 1816-1828.
87. Griffin J.P. *The Textbook of Pharmaceutical Medicine* / J.P. Griffin // John Wiley & Sons, 2009. – 776 p.
88. Gross F. Renin und hypertensin, physiologische oder pathologische Wirkstoffe? / F. Gross // *Klin. Wochenschr.* – 1958. – Vol. 36. – P. 693-706.
89. Hall A.S. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) study / A.S. Hall, G.D. Murray, S.G. Ball // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349. – P. 1493-1497.
90. Hansen J.F. Congestive heart failure and ischaemic heart disease treated with trandolapril and verapamil. DAVIT Study Group. Danish Verapamil Infarction Trial / J.F. Hansen // *J. Hypertens. Suppl.* – 1998. – Vol. 16. – P.S71- S74.
91. Hansson L. Results of the STOP-Hypertension-2 trial / L. Hansson // *Blood Press.* – 2000. – Suppl. 2. – P. 17-20.
92. Hargreaves M.R. Inhaled sodium cromoglycate in angiotensin-converting enzyme inhibitor cough / M.R. Hargreaves, M.K. Benson // *Lancet.* – 1995. – Vol. 345. – P. 13-16.
93. Hayden M.R. Vasa vasorum in plaque angiogenesis, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and atheroscleropathy: a malignant transformation / M.R Hayden, S.C. Tyagi // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2004. – Vol. 3. – P. 1123-1136.
94. Hemmeler M.H. Antiproteinuric efficacy of verapamil in comparison to trandolapril in non-diabetic renal disease / M.H. Hemmeler, D. de Zeeuw, P.E. de Jong // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1999. – Vol. 14. – P. 98-104.
95. Henriksen E.J. The role of the renin-angiotensin system in the development of insulin resistance in skeletal muscle / E.J. Henriksen, M. Prasannarong // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2013. – Vol. 378. – P. 15-22.
96. Hermida R.C. Chronotherapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in essential hypertension: improved blood pressure control with bedtime dosing / R.C. Hermida, D.E. Ayala // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 54. – P. 40-46.
97. Hollenberg N.K. Aldosterone in the development and progression of renal injury / N.K. Hollenberg // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 66. – P. 1-9.
98. Hostetter T.H. Progression of renal disease and renal hypertrophy / T.H. Hostetter // *Annu. Rev. Physiol.* – 1995. – Vol. 57. – P. 263-278.
99. Houslay M.D. Keynote review: phosphodiesterase-4 as a therapeutic target / M.D. Houslay, P. Schafer, K.Y. Zhang // *Drug Discovery Today.* – 2005. – Vol. 10. – P. 1503-1519.
100. Houslay M.D. Underpinning compartmentalised cAMP signalling through targeted cAMP breakdown / M.D. Houslay // *Trends Biochem. Sci.* – 2009. – Vol. 35. – P. 91-100.
101. Hsueh W.A. Renin-angiotensin-aldosterone system in diabetes and hypertension / W.A. Hsueh, K. Wyne // *J. Clin. Hypertens.* – 2011. – Vol. 13. – P. 224-237.
102. Inomata N. Recent advances in drug-induced angioedema / N. Inomata // *Allergol. Int.* – 2012. – Vol. 61. – P. 545-557.
103. Israili Z.H. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology / Z.H. Israili, W.D. Hall // *Ann. Intern. Med.* – 1992. – Vol. 117. – P. 234-242.
104. Jaspard E. Differences in the properties and enzymatic specificities of the two active sites of angiotensin I-converting enzyme (kininase II). Studies with bradykinin and other natural peptides / E. Jaspard, L. Wei, F. Alhenc-Gelas // *J. Biol. Chem.* – 1993. – Vol. 268. – P. 9496-9503.
105. Kalantarina K. The renin-angiotensin system and its blockade in diabetic renal and cardiovascular disease / K. Kalantarina, M.D. Okusa // *Curr. Diab. Rep.* – 2006. – Vol. 6. – P. 8-16.
106. Kalberg B.E. Cough and inhibition of the rennin-angiotensin system / B.E. Kalberg // *J. Hypertens.* – 1993. – Vol. 11 (suppl). – P. S49-S52.
107. Kamei J. Antitussive effects of Ca<sup>++</sup> channel antagonists / J. Kamei, Y. Kasuya // *Eur. J. Pharmacol.* – 1992. – Vol. 212. – P. 61-66.

108. Kaplan N.M. The CARE Study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients / N.M. Kaplan; The Clinical Altace Real-World Efficacy (CARE) Investigators // *Clin Ther.* – 1996. – Vol. 18. – P. 658-670.
109. Kaufman M.B. ACE inhibitor-related angioedema: are your patients at risk? / M.B. Kaufman // *Pharmacy and Therapeutics.* – 2013. – Vol. 38. – P. 170-172.
110. Keidar S. Angiotensin II-modified LDL is taken up by macrophages via the scavenger receptor, leading to cellular cholesterol accumulation / S. Keidar, M. Kaplan, M. Aviram // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1996. – Vol. 16. – P. 97-105.
111. Kirpizidis H.G. Comparative effects of fosinopril and nifedipine on regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a double-blind study / H.G. Kirpizidis, G.S. Papazachariou // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 1995. – Vol. 9. – P. 141-143.
112. Kleber F.X. Impact of converting enzyme inhibition on progression of chronic heart failure: results of the Munich Mild Heart Failure Trial / F.X. Kleber, L. Niemöller, W. Doering // *Br. Heart. J.* – 1992. – Vol. 67. – P. 289-296.
113. Krop M. Circulating versus tissue renin-angiotensin system: on the origin of (pro)renin / M. Krop, A.H.J. Danser // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2008. – Vol. 10. – P. 112-118.
114. Krysiak R. Pleiotropic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in normotensive patients with coronary artery disease / R. Krysiak, B. Okopień // *Pharmacol. Rep.* – 2008. – Vol. 60. – P. 514-523.
115. Latini R. ACE inhibitor use in patients with myocardial infarction. Summary of evidence from clinical trials / R. Latini, A.P. Maggioni // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92. – P. 313-327.
116. Laurent S. Evidence for benefits of perindopril in hypertension and its complications / S. Laurent // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 18. – P. 155S-162S.
117. Lavoie J.L. Minireview: overview of the renin-angiotensin system-an endocrine and paracrine system / J.L. Lavoie, C.D. Sigmund // *Endocrinology.* – 2003. – Vol. 144. – P. 2179-2183.
118. Lee A.F. Neurohormonal reactivation in heart failure patients on chronic ACE inhibitor therapy: a longitudinal study / A.F. Lee, R.J. MacFadyen, A.D. Struthers // *Eur. J. Heart Fail.* – 1999. – Vol. 1. – P. 401-406.
119. Levis J.T. ECG Diagnosis: Hyperkalemia / J.T. Levis // *Perm J.* – 2013. – Vol. 17. – P. 69.
120. Levy B.I. How to explain the differences between renin-angiotensin system modulators / B.I. Levy // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 18. – P. S134-S141.
121. Li D. Antisense to LOX-1 inhibits oxidized-mediated upregulation of monocyte chemoattractant protein-1 and monocyte adhesion to human coronary artery endothelial cells / D. Li, J.L. Mehta // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 2889-2895.
122. Li D. Upregulation of endothelial receptor for oxidized LDL (LOX-1) by oxidized LDL and implications in apoptosis of human coronary artery endothelial cells: evidence from use of antisense LOX-1 mRNA and chemical inhibitors / D. Li, J.L. Mehta // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 1116-1122.
123. Libretti A. Lipid profile during antihypertensive treatment. The SLIP Study Group. Study on Lipids with Isoptin Press / A. Libretti, M. Catalano // *Drugs.* – 1993. – Vol. 46, suppl. 2. – P. 16-23.
124. Macaulay T.E. / [Electronic version] / Cross-reactivity of ACE inhibitor-induced angioedema with ARBs / T.E. Macaulay // *US Pharmacist.* – 2007. – Available at: [www.uspharmacist.com/content/d/featured%20articles/c/10394](http://www.uspharmacist.com/content/d/featured%20articles/c/10394).
125. Macia-Heras M. / [Electronic version] / The renin-angiotensin-aldosterone system in renal and cardiovascular disease and the effects of its pharmacological blockade / M. Macia-Heras, N. del Castillo Rodríguez, J.F. Navarro González // *J. Diabetes. Metab.* – 2012. – Vol. 3 – Available at: <http://dx.doi.org/10.4172/2155-6156.10001>.
126. MacIntrye I.M. Aspirin inhibits the acute arterial and venous vasodilator response to captopril in patients with chronic heart failure / I.M. MacIntrye, P.S. Jhund, J.J. McMurray // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2005. – Vol. 19. – P. 261-265.
127. Mahoney E.J. Angioedema and angiotensin-converting enzyme inhibitors: are demographics a risk? / E.J. Mahoney, A.K. Devaiah // *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* – 2008. – Vol. 139. – P. 105-108.

128. Mallion J.M. An evaluation of the initial and long-term antihypertensive efficacy of zofenopril compared with enalapril in mild to moderate hypertension / J.M. Mallion // *Blood Press. Suppl.* – 2007. – Vol. 2. – P. 13-18.
129. Mancini G.B.J. Role of angiotensin-converting enzyme inhibition in reversal of endothelial dysfunction in coronary artery disease / G.B.J. Mancini // *Am. J. Med.* – 1998. – Vol. 105, suppl. 1. – P. 40S-47S.
130. Marcus Y. Adipose tissue renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and progression of insulin resistance / Y. Marcus, G. Shefer, N. Stern // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 378. – P. 1-14.
131. Martling C.R. Occurrence and effects of multiple tachykinins; substance P, neurokinin A, neuropeptide K in lower human airways / C.R. Martling, E. Theodorsson-Norheim, J.M. Lunberg // *Life Sci.* – 1987. – Vol. 40. – P. 1633-1643.
132. McEwan J.R. The effect of sulindac on the abnormal cough reflex associated with dry cough / J.R. McEwan, N.B. Choudry, R.W. Fuller // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1990. – Vol. 255. – P. 161-164.
133. Mehta J.L. Identification, regulation and function of a novel lectin like oxidized low-density lipoprotein receptor / J.L. Mehta, D. Li // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 1429-1435.
134. Mehta J.L. Sulfhydryl group in angiotensin converting enzyme inhibitors and superoxide radical formation / J.L. Mehta, F.A. Nicolini, D.L. Lawson // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1990. – Vol. 16. – P. 847-849.
135. Michel J.B. Left ventricular remodelling following experimental myocardial infarction / J.B. Michel, A. Nicolletti, J.F. Arnal // *Eur. Heart J.* – 1995. – Vol. 16, Suppl. I. – P. 49-57.
136. Miyazaki M. Tissue angiotensin II generating system by angiotensin-converting enzyme and chymase / M. Miyazaki, S. Takai // *J. Pharmacol. Sci.* – 2006. – Vol. 100. – P. 391-397.
137. Morgan T. Renin, angiotensin, sodium and organ damage / T. Morgan // *Hypertens Res.* – 2003. – Vol. 26. – P. 349-354.
138. Muniyappa R. Metabolic actions of angiotensin II and insulin: a microvascular endothelial balancing act / R. Muniyappa, S. Yavuz // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2013. – Vol. 378. – P. 59-69.
139. Nakagami H. NADPH oxidase-derived superoxide anion mediates angiotensinII-induced cardiac hypertrophy / H. Nakagami, M. Takemoto, J.K. Liao // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2003– Vol. 35. – P. 851-859.
140. Nandeeshha H. Effect of antihypertensive therapy on serum lipids in newly diagnosed essential hypertensive men / H. Nandeeshha, P. Pavithran, T. Madanmohan // *Angiology.* – 2009. – Vol. 60. – P. 217-220.
141. Nappi J.M. Aldosterone and aldosterone receptor antagonists in patients with chronic heart failure / J.M. Nappi, A. Sieg // *Vascular Health and Risk Management.* – 2011. – Vol. 7. – P. 353-363.
142. Neves F.A. Cathepsin B is a prorenin processing enzyme / F.A. Neves, K.G. Duncan, J.D. Baxter // *Hypertension.* – 1996. – Vol. 27 (Pt. 2). – P. 514-517.
143. Nguyen G. Renin, (pro)renin and receptor: an update / G. Nguyen // *Clinical Science.* – 2011. – Vol. 120. – P. 169-178.
144. Nishizaka M.K. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension / M.K. Nishizaka, M.A. Zaman, D.A. Calhoun // *Am. J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 16. – P. 925-930.
145. Noble S. Spirapril. A preliminary review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of hypertension / S. Noble, E.M. Sorkin // *Drugs.* – 1995. – Vol. 49. – P. 750-766.
146. Nordrehaug J.E. A 3-month double-blind cross-over study of the effect of benazepril and hydrochlorothiazide on functional class in symptomatic mild heart failure / J.E. Nordrehaug, I.H. Omsjo, S.E. Vollset // *J. Intern. Med.* – 1992. – Vol. 231. – P. 589-594.
147. O'Donnell J.M. Antidepressant effects of inhibitors of cAMP phosphodiesterase (PDE4) / J.M. O'Donnell, H.T. Zhang // *Trends. Pharmacol. Sci.* – 2004. – Vol. 25. – P. 158-163.
148. O'Mara N.B. Delayed onset of angioedema with angiotensin-converting enzyme inhibitors: Case report and review of the literature / N.B. O'Mara, E.M. O'Mara // *Pharmacotherapy.* – 1996. – Vol. 16. – P. 675-679.
149. Oster J.R. Heparin-induced aldosterone suppression and hyperkalemia / J.R. Oster, I. Singer, L.M. Fishman // *Am. J. Med.* – 1995. – Vol. 98. – P. 575-586.

150. Packer M. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study / M. Packer // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 2194-2199.
151. Page C.P. Selective PDE inhibitors as novel treatments for respiratory diseases / C.P. Page, D. Spina // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 12. – P. 275-286.
152. Page I.H. A crystalline pressor substance (angiotonin) resulting from the reaction between renin and renin-activator / I.H. Page, O.M. Helmer // *J. Exp. Med.* – 1940. – Vol. 71. – P. 29-42.
153. Pal S. / [Electronic version] / Primary causes of End-Stage Renal Disease / S. Pal // *US Pharm.* – 2016. – Vol. 41. – Available at: <https://www.uspharmacist.com/article/primary-causes-of-endstage-renal-disease>.
154. Palmer B.F. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system / B.F. Palmer // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 585-592.
155. Parker W.A. Captopril-induced cholestatic jaundice / W.A. Parker // *Drug. Intell. Clin. Pharm.* – 1984. – Vol. 18. – P. 234-235.
156. Pines A. ACE inhibition with moexipril. A review of potential effects beyond blood pressure control / A. Pines, E.Z. Fisman // *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. – 2003. – Vol. 3. – P. 351-360.
157. Pratt J.H. Evidence that angiotensin-II and potassium collaborate to increase cytosolic calcium and stimulate the secretion of aldosterone / J.H. Pratt, J.K. Rothrock, J.H. Dominguez // *Endocrinology*. – 1989. – Vol. 125. – P. 2463-2469.
158. Prisant L. Angioneurotic edema / L. Prisant // *J. Clin. Hypertens.* – 2001. – Vol. 3. – P. 262-263.
159. Ranadive S.A. Relative lipophilicities and structural-pharmacological considerations of various angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors / S.A. Ranadive, A.X. Chen, A.T. Serajuddin // *Pharm. Res.* – 1992 – Vol. 9. – P. 1480-1486.
160. Reardon L. Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. How much should we worry? / L. Reardon, D. Macpherson. // *Arch. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 158. – P. 26-32.
161. Regoli D. Pharmacology of bradykinin and related kinins / D. Regoli, J. Barabe. // *Pharm. Rev.* – 1980. – Vol. 32. – P. 1-46.
162. Remes J. Neuroendocrine activation after myocardial infarction / J. Remes // *Br. Heart J.* – 1994. – Vol. 72. – P. S65-S69.
163. Remuzzi G. Overview of randomised trials of ACE inhibitors / G. Remuzzi, P. Ruggenti // *Lancet*. – 2006. – Vol. 368. – P. 555-556.
164. Ritz E. / [Electronic version] / Renal protection in diabetes: lessons from ONTARGET® / E. Ritz, R.E. Schmieder, C.A. Pollock // *Cardiovascular Diabetology*. – 2010. – Vol. 9. – Available at: <http://doi.org/10.1186/1475-2840-9-60>.
165. Rodriguez-Granillo G.A. Long-term effect of Perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the PERindopril's Prospective Effect on Coronary atherosclerosis by Angiography and IntraVascular Ultrasound Evaluation [PERSPECTIVE] Study) / G.A. Rodriguez-Granillo // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 100. – P. 159-163.
166. Ruster C. Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Progression of Renal Disease / C. Ruster, G. Wolf // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 2985-2991.
167. Rydén L. Glucose perturbations and cardiovascular risk: Challenges and opportunities / L. Rydén, L. Mellbin // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2012. – Vol. 9. – P. 170-176.
168. Sangole N.V. Adverse drug reaction monitoring with angiotensin converting enzyme inhibitors: A prospective, randomized, open-label, comparative study / N.V. Sangole, V.N. Dadkar // *Indian. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 42. – P. 27-31.
169. Santos R.A.S. Angiotensin-(1-7) and the reninangiotensin system / R.A.S. Santos, A.J. Ferreira // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2007. – Vol. 16. – P. 122-128.
170. Satchell S.C. What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for the glomerular endothelium? / S.C. Satchell, J.E. Tooke // *Diabetologia*. – 2008. – Vol. 51. – P. 714-725.
171. Sato A. Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy / A. Sato, T. Saruta // *J. Int. Med. Res.* – 2001. – Vol. 29. – P. 13-21.

172. Schlueter W. Metabolic effects of converting enzyme inhibitors: focus on the reduction of cholesterol and lipoprotein(a) by fosinopril / W. Schlueter, T. Keilani, D.C. Battle // *Am. J. Cardiol.* – 1993. – Vol. 72. – P. 37H-44H.
173. Schmidt-Ott K.M. The multiple actions of angiotensin II in atherosclerosis / K.M. Schmidt-Ott, S. Kagiya, M.I. Phillips // *Regul. Pept.* – 2000. – Vol. 93. – P. 65-77.
174. Schmieder R.E. The role of fixed-dose combination therapy with drugs that target the renin-angiotensin system in the hypertension paradigm / R.E. Schmieder // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2010. – Vol. 32. – P. 35-42.
175. Schölkens B.A. ACE inhibition and atherogenesis / B. A. Schölkens, W. Landgraf // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 80. – P. 354-359.
176. Schrier R.W. Additional follow-up from the ABCD trial in patients with type 2 diabetes and hypertension / R.W. Schrier, R.O. Estacio / *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1969.
177. Schrier R.W. Appropriate Blood Pressure Control in NIDDM (ABCD) Trial / R.W. Schrier, R.O. Estacio, B. Jeffers // *Diabetologia.* – 1996. – Vol. 39. – P. 1646-1654.
178. Schrijvers B.F. From hyperglycemia to diabetic kidney disease: the role of metabolic, hemodynamic, intracellular factors and growth factors/cytokines / B.F. Schrijvers, A.S. De Vriese, A. Flyvbjerg // *Endocr. Rev.* – 2004. – Vol. 25. – P. 971-1010.
179. Scott P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials / P. Scott, G.H. Kingsley, D.L. Scott // *Eur. J. Heart Fail.* – 2008. – Vol. 10. – P. 1102-1107.
180. Semple P.F. Putative mechanism of cough after treatment with angiotensin converting enzyme inhibitor / P.F. Semple // *J. Hypertens. Suppl.* – 1995. – Vol. 13. – P. S17-S21
181. Shah D.M. Role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of preeclampsia / D.M. Shah // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2005. – Vol. 288. – P. F614-625.
182. Sharman D.C. Gradual reactivation of vascular angiotensin I to angiotensin II conversion during chronic ACE inhibitor therapy in patients with diabetes mellitus / D.C. Sharman, A.D. Morris, A.D. Struthers // *Diabetologia.* – 2007. – Vol. 50. – P. 2061-2066.
183. Shlipak M. Diabetic nephropathy. Clinical Evidence Concise by BMJ Publishing Group / Shlipak M. // *Am. Fam. Physician.* – 2005. – Vol. 72. – P. 2299-2302.
184. Sica D.A. Pharmacology and clinical efficacy of angiotensin-receptor blockers / D.A. Sica // *Am. J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 14. – P. S242-S247.
185. Slagman M.C.J. Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiac and renal disease / M.C.J. Slagman, G. Navis, G.D. Laverman // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2010. – Vol. 19. – P. 140-152.
186. Snyder S. Detection and evaluation of Chronic Kidney Disease / S. Snyder, B. Pendergraph // *Am. Fam. Physician.* – 2005. – Vol. 72. – P. 1723-1732.
187. Solomon S.D. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren on left ventricular remodelling following myocardial infarction with left ventricular dysfunction: ASPIRE / S.D. Solomon // Presented at: American College of Cardiology 59th Annual Scientific Sessions; Atlanta, GA. Mar 13–16, 2010.
188. Stegbauer J. New insights into angiotensin receptor actions: from blood pressure to aging / J. Stegbauer, T.M. Coffman // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2011. – Vol. 20. – P. 84-88.
189. Stehouwer C. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease / C. Stehouwer, R. Henry, I. Ferreira // *Diabetologia.* – 2008. – Vol. 51. – P. 527-539.
190. Stimpel M. Antihypertensive treatment in postmenopausal women: results from a prospective, randomized, double-blind, controlled study comparing an ACE inhibitor (moexipril) with a diuretic (hydrochlorothiazide) / M. Stimpel, B. Koch, S. Oparil // *Cardiology.* – 1998. – Vol. 89. – P. 271-276.
191. Stumpe K.O. A new trial of the efficacy, tolerability, and safety of angiotensin-converting enzyme inhibition in mild systemic hypertension with concomitant diseases and therapies. Perindopril Therapeutic Safety Study Group (PUTS) / K.O. Stumpe, A. Overlack // *Am. J. Cardiol.* – 1993. – Vol. 71. – P. 32E-37E.
192. Tigerstedt R. Niere und Kreislauf / R. Tigerstedt, P.G. Bergman // *Scand. Arch. Physiol.* – 1898. – Vol. 4. – P. 223-271.

193. Tikellis C. Angiotensin-converting enzyme 2 is a key modulator of the renin-angiotensin system in cardiovascular and renal disease / C. Tikellis, S. Bernardi, W.C. Burns // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2011. – Vol. 20. – P. 62-68.
194. Tiryaki O. Plasma plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) and P-selectin levels in urgent hypertension: effect of single dose captopril and nifedipine on fibrinolytic activity / O. Tiryaki, H. Buyukhatipoglu, C. Usalan // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2010. – Vol. 32. – P. 347-351.
195. Toei M. Regulation and isoform function of the V-ATPases / M. Toei, R. Saum, M. Forgac // *Biochemistry.* – 2010. – Vol. 49. – P. 4715-4723.
196. Torp-Pedersen C. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation / C. Torp-Pedersen, L. Køber // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354. – P. 9-12.
197. Trimble M.A. Hemolytic anemia: a rare but potentially serious adverse effect of captopril / M.A. Trimble, M.H. Sketch Jr., R.H. Mehta // *Herz.* – 2007. – Vol. 32. – P. 62-64.
198. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials / F. Turnbull // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 1527-1535.
199. Unger T. Effect of converting enzyme inhibitors on tissue converting and angiotensin II: therapeutic implications / T. Unger, D. Ganten, R. Lang // *Am. J. Cardiology.* – 1987. – Vol. 59. – P. 18D-22D.
200. Urata H. Chymase-dependent angiotensin II forming system in humans / H. Urata, H. Nishimura, D. Ganten // *Am. J. Hypertens.* – 1996. – Vol. 9. – P. 277-284.
201. Vamos M. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature / M. Vamos, J.W. Erath, S.H. Hohnloser // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36. – P. 1831-1838.
202. Van der Meer I.M. / [Electronic version] / The role of renin angiotensin system inhibition in kidney repair / I.M. van der Meer, P. Cravedi, G. Remuzzi // *Fibrogenesis Tissue Repair.* – 2010. – Vol. 3. – Available at: <http://www.fibrogenesis.com/content/3/1/7>
203. Van Veen A.A. Cardiac gap junction channels: modulation of expression and channel properties / A.A. van Veen, H.V. van Rijen, T. Opthof // *Cardiovasc. Res.* – 2001. – Vol. 51. – P. 217-229.
204. Vanderheyden P.M. From angiotensin IV binding site to AT4 receptor / P.M. Vanderheyden // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 302. – P. 159-166.
205. Vetter W. Treatment of senile hypertension. The Fosinopril in the Old Patients Study (FOPS) / W. Vetter // *Am. J. Hypertens.* – 1997. – Vol. 10. – P. 255S-261S.
206. Vitovec J. First-dose hypotension after angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in chronic heart failure: a comparison of enalapril and perindopril / J. Vitovec, J. Spinar // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2000. – Vol. 2. – P. 299-304.
207. Weber K.T. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system / K.T. Weber, C.G. Brilla // *Circulation.* – 1991. – Vol. 83. – P. 1849-1865.
208. Weber M.A. Vasopeptidase inhibitors / M.A. Weber // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 1525-1532.
209. Webster A. Recognising signs of danger: EKG changes resulting from an abnormal serum potassium concentration / A. Webster, W. Brady, F. Morris // *Emerg. Med. J.* – 2002. – Vol. 19. – P. 74-77.
210. Weir M.R. Effects of renin-angiotensin system inhibition on end-organ protection: can we do better? M.R. Weir // *Clin. Ther.* – 2007. – Vol. 29. – P. 1803-1824.
211. Westlin W. Does captopril attenuate reperfusion-induced myocardial dysfunction by scavenging free radicals? / W. Westlin, K. Mullane // *Circulation.* – 1988. – Vol. 77 (Pt 2). – P. I30- I39.
212. Wiemer G. Endothelial protection by converting enzyme inhibitors / G. Wiemer, B.A. Schölkens, W. Linz // *Cardiovasc. Res.* – 1994. – Vol. 28. – P. 166-172.
213. Wolf G. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications / G. Wolf, E. Ritz // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 67. – P. 799-812.
214. Wolf G. The renin-angiotensin system and progression of renal disease: From hemodynamics to cell biology / G. Wolf, U. Butzmann, U.O. Wenzel // *Nephron. Physiol.* – 2003. – Vol. 93. – P. 3-13.
215. Wood J.M. Inhibitors of renin as potential therapeutic agents / J.M. Wood, J.L. Stanton, K.G. Hofbauer // *J. Enzyme Inhib.* – 1987. – Vol. 1. – P. 169-185.
216. Wright J. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease / J. Wright, A. Hutchison // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2009. – Vol. 5. – P. 713-722.



217. Wright J.W. Brain renin-angiotensin – a new look at an old system / J.W. Wright, J.W. Harding // *Prog. Neurobiol.* – 2011. – Vol. 95. – P. 49-67.
218. Young N. The management of antihypertensive-associated angioedema: when necessary, conventional tracheal intubation can be successful / N. Young, D. Clark, B. Cook // *J. Intens. Care Soc.* – 2012. – Vol. 13. – P. 25-27.
219. Zaman M.A. Drugs targeting the renin-angiotensinaldosteronesystem / M.A. Zaman, S. Oparil, D.A. Calhoun // *Nat. Rev.* – 2002. – Vol. 1. – P. 621-636.
220. Zanchetti A. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical re-appraisal / A. Zanchetti, G. Grassi, G. Mancia // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27. – P. 923-934.
221. Zannad F. Trough/peak ratios of once daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists / F. Zannad, A. Matzinger, J. Larché // *Am. J. Hypertens.* – 1997. – Vol. 10 (Pt. 1). – P.482.
222. Zhuo J.L. Perindopril alters vascular angiotensin-converting enzyme, AT(1) receptor, and nitric oxide synthase expression in patients with coronary heart disease / J.L. Zhuo, F.A. Mendelsohn, M. Ohishi // *Hypertension.* – 2002. – Vol. 39 (Pt. 2). – P. 634-638.
223. 2013 ESH/ESC 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) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 2159-2219.
224. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering et al. // *European Heart Journal.* – 2018. – Vol. 39 (33). – P. 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
225. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) / S. Windecker, P. Kolh, F. Alfonso [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – P. 2541-2619.
226. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – P. 2129-2200.
227. A 12-month comparison of ACE inhibitor and CA antagonist therapy in mild to moderate essential hypertension –The GLANT Study / Study Group on Long-term Antihypertensive Therapy // *Hypertens Res.* – 1995. – Vol. 18. – P. 235-244.
228. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitortrandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction / L. Kober, C. Torp-Pedersen, J. Carlsen [et al.]; Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 1670-1678.
229. A Comparison of Enalapril with Hydralazine–Isosorbide Dinitrate in the Treatment of Chronic Congestive Heart Failure / J.N. Cohn, G. Johnson, S. Ziesche [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 303-310.
230. A Comparison of Outcomes with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Diuretics for Hypertension in the Elderly / L. Wing, C. Reid, P. Ryan [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 583-592.
231. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. / G. Savarese, P. Costanzo, J.G. Cleland [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61 (2). – P. 131-142.
232. A myocardial Nox2 containing NAD(P)H oxidase contributes to oxidative stress in human atrial fibrillation / Y. Kim, T. Guzik, Y. Zhang [et al.] // *Circ. Res.* – 2005. – Vol. 97. – P. 629-636.
233. A new type of bradykinin B2 receptor antagonists: bradykinin analogs with N-alkyl amino acids at position 2 / S. Reissmann, G. Greiner, L.Seyfarth [et al.] // *Immunopharmacology.* – 1996. – Vol. 33. – P. 73-80.
234. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9 / M. Donoghue, F. Hsieh, E. Baronas [et al.] // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 87. – P. E1-E9.

235. A novel signal transduction cascade involving direct physical interaction of the renin/prorenin receptor with the transcription factor promyelocytic zinc finger protein / J.H. Scheffe, M. Menk, J. Reinemund [et al.] // *Circ. Res.* – 2006. – Vol. 99. – P. 1355-1366.
236. A novel vascular smooth muscle chymase is upregulated in hypertensive rats / C. Guo, H. Ju, D. Leung [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 107. – P. 703-715.
237. A postmarketing surveillance evaluation of quinapril in 3742 Canadian hypertensive patients: the ACCEPT Study. Accupril Canadian Clinical Evaluation and Patient Teaching / P. Larochelle, B. Haynes, N. Maron, S. Dugas // *Clin Ther.* – 1994. – Vol. 16. – P. 838-853.
238. A prospective open-label randomised trial of quinapril and/or amlodipine in progressive non-diabetic renal failure / M.S. MacGregor, C.J. Deighan, R.S. Rodger, J.M. Boulton-Jones // *Nephron Clin. Pract.* – 2005. – Vol. 101. – P. c139-c149.
239. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease / R. Marin, L.M. Ruilope, P. Aljama [et al.] // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 19. – P. 1871-1876.
240. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control / J. Wright, J. Williamson, P. Whelton [et al.]; SPRINT Research Group // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373. – P. 2103-2116.
241. A randomized, double-blind, controlled, parallel-group comparison of perindopril and candesartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus / G. Derosa, A.F. Cicero, L. Ciccarelli, R. Fogari // *Clin. Ther.* – 2003. – Vol. 25. – P. 2006-2021.
242. Abnormal glucose regulation is associated with lipid-rich coronary plaque. Relationship to insulin resistance / T. Amano, T. Matsubara, T. Uetani [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* – 2008. – Vol. 1. – P. 39-45.
243. ACE and non-ACE dependent AII generation in resistance arteries from patients with heart failure and coronary heart disease / M.C. Petrie, N. Padmanabhan, J.E. McDonald [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 1056-1061.
244. ACE inhibition and AT1 receptor blockade prevent fatty liver and fibrosis in obese Zucker rats / J.E. Toblli, M.C. Muñoz, G. Cao [et al.] // *Obesity.* – 2008. – Vol. 16. – P. 770-776.
245. ACE Inhibition and Endothelial Function: Main Findings of PERFECT, a Sub-Study of the EUROPA Trial / M.L. Bots, W.J. Remme, T.F. Lüscher [et al.]; EUROPA-PERFECT Investigators // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2007. – Vol. 21. – P. 269-279.
246. ACE inhibition and glucose transport in insulin-resistant muscle: roles of bradykinin and nitric oxide / E. Henriksen, S. Jacob, T. Kinnick [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1999. – Vol. 277. – P. R332-R336.
247. ACE inhibition attenuates sympathetic coronary vasoconstriction in patients with coronary artery disease / R. Perondi, A. Saino, R.A. Tio [et al.] // *Circulation.* – 1992. – Vol. 85. – P. 2004–2013.
248. ACE inhibition modulates endothelial apoptosis and renewal via endothelial progenitor cells in patients with acute coronary syndromes / E. Cangiano, J. Marchesini, G. Campo [et al.] // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2011. – Vol. 11. – P.189-198.
249. ACE inhibition with perindopril and biomarkers of atherosclerosis and thrombosis: Results from the PERTINENT study / C. Ceconi, K.M. Fox, W.J. Remme [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol. 204. – P. 273-275.
250. ACE inhibition with ramipril improves left ventricular function at rest and post exercise in patients with stable ischemic heart disease and preserved left ventricular systolic function / R. Willenheimer, E. Rydberg, L. Öberg [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1999. – Vol. 20. – P. 1647-1656.
251. ACE inhibitor ramipril is more effective than the beta-blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Results of the RACE (ramipril cardioprotective evaluation) study on behalf of the RACE study group / E. Agabiti-Rosei, E. Ambrosioni, C. Dal Palù [et al.] // *J. Hypertens.* – 1995. – Vol. 13. – P. 1325-1334.
252. ACE inhibitors to prevent end-stage renal disease: when to start and why possibly never to stop: a post hoc analysis of the REIN trial results. Ramipril Efficacy in Nephropathy / P. Ruggenenti, A. Perna, G. Remuzzi; Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 2832-2837.
253. ACE-inhibitor use and the long-term risk of renal failure in diabetes / S. Suissa, T. Hutchinson, J.M. Brophy, A. Kezouh // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 69. – P. 913-919.
254. Ac-SDKP reverses cardiac fibrosis in rats with renovascular hypertension / H. Peng, O.A. Carretero, D.R. Brigstock [et al.] // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 42. – P. 1164-1170.

255. Activation of glucose transport by AMP-activated protein kinase via stimulation of nitric oxide synthase / L. Fryer, E. Hajduch, F. Rencurel [et al.] // *Diabetes*. – 2000. – Vol. 49. – P. 1978-1985.
256. Acute blood pressure response to trandolapril and captopril in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction / S. Weber, L. Vaur, Z. Ounnoughene [et al.] // *Am. Heart J.* – 2002. – Vol. 143. – P. 313-318.
257. Acute intervention with captopril during thrombolysis in patients with first anterior myocardial infarction. Results from the Captopril and Thrombolysis Study (CATS) / J.H. Kingma, W.H. van Gilst, K.H. Peels [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1994. – Vol. 15. – P. 898-907
258. Adding aliskiren to ramipril improves 24-hour blood pressure control compared to ramipril alone in patients with diabetes and hypertension / A. Taylor, D. Tschope, C. Kilo [et al.] // *J. Hypertens.* – 2006. – Vol. 24 (Suppl 4). – P. 81-82.
259. Additive beneficial cardiovascular and metabolic effects of combination therapy with ramipril and candesartan in hypertensive patients / K.K. Koh, M.J. Quon, Y. Lee [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P.1440-1447.
260. Additive effect of ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade in type I diabetic patients with diabetic nephropathy / P. Jacobsen, S. Andersen, B.R. Jensen, H.H. Parving // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 992-999.
261. Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: a quantitative review of data from randomized clinical trials / C. Phillips, A. Kashani, D. Ko [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 167. – P. 1930-1936.
262. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals / H.C. Gerstein, J.F. Mann, Q. Yi [et al.] // *JAMA*. – 2001. – Vol. 286. – P. 421-426.
263. Aldosterone Antagonists for Preventing the Progression of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis / S.D. Navaneethan, S.U. Nigwekar, A.R. Sehgal, G.F.M. Strippoli // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 4. – P. 542-551.
264. Aldosterone breakthrough during therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in proteinuric patients with immunoglobulin A nephropathy / Y. Horita, K. Taura, T. Taguchi [et al.] // *Nephrology (Carlton)*. – 2006. – Vol. 11. – P. 462-466.
265. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy / R. Rocha, C.T. Stier Jr, I. Kifor [et al.] // *Endocrinology*. – 2000. – Vol. 141. – P. 3871-3878.
266. Aliskiren add-on therapy effectively reduces proteinuria in chronic kidney disease: An open-label prospective trial / M. Wu, S. Tung, K. Hsu, C. Lee // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2014. – Vol. 15. – P. 271-277.
267. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy / H.H. Parving, F. Persson, J.B. Lewis [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2433-2446.
268. Aliskiren in combination with valsartan provides superior 24-hour ambulatory blood pressure reductions compared with either agent alone in patients with hypertension / S.A. Yarows, S. Oparil, S. Patel [et al.] // *J. Clin. Hypertens.* – 2007. – Vol. 9 (Suppl. A) – P. 188-189.
269. Aliskiren, the first approved renin inhibitor: clinical application and safety in the treatment of hypertension / O. Riccioni, N. Vitulano, N. D'Orazio, F. Bellocchi // *Adv. Ther.* – 2009. – Vol. 26. – P. 700-710.
270. Amlodipine added to quinapril vs quinapril alone for the treatment of hypertension in diabetes: the Amlodipine in Diabetes (ANDI) trial / S. Tobe, K. Kawecka-Jaszcz, F. Zannad [et al.] // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. – 2007. – Vol. 9. – P. 120-127.
271. An effective approach for treating elderly patients with isolated systolic hypertension: results of an Italian multicenter study with fosinopril / G. Leonetti, B. Trimarco, S. Collatina, A. Tosetti // *Am. J. Hypertens.* – 1997. – Vol. 10 (Pt. 2). – P. 230S-235S.
272. Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: outcome after switching to a different treatment / M. Cicardi, L.C. Zingale, L. Bergamaschini, A. Agostoni // *Arch. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 164. – P. 910-913.
273. Angioedema of the small bowel due to an angiotensin-converting enzyme inhibitor / M.P. Chase, G.S. Fiarman, F.J. Scholz [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 31. – P. 254-257.
274. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells / A.M. Sharma, J. Janke, K. Gorzelniak [et al.] // *Hypertension*. – 2002. – Vol. 40. – P. 609-611.

275. Angiotensin converting enzyme inhibitors as oxygen free radical scavengers / M.L. Mira, M.M. Silva, M.J. Queiroz, C.F. Manso // *Free Radic. Res. Commun.* – 1993. – Vol. 19. – P. 173-181.
276. Angiotensin II activates NADPH oxidase in isolated rat hearts subjected to ischaemia-reperfusion / A. Oudot C. Vergely, A. Ecartot-Laubriet [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 462. – P. 145-154.
277. Angiotensin II activates the proinflammatory transcription factor nuclear factor- $\kappa$ B in human monocytes / R. Kranzhöfer, M. Browatzki, J. Schmidt, W. Kübler // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1999. – Vol. 257. – P. 826-828.
278. Angiotensin II atherogenicity in apolipoprotein E deficient mice is associated with increased cellular biosynthesis / A. Keidar, J. Attias, R. Heinrich [et al.] // *Atherosclerosis.* – 1999. – Vol. 146. – P. 249-257.
279. Angiotensin II formation in human vasculature after chronic ACE inhibition: A prospective, randomized, placebo-controlled study / M. Oosterga, A.A. Voors, Y.M. Buikema [et al.] // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2000. – Vol. 14. – P. 55-60.
280. Angiotensin II induces LOX-1, the human endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein // H. Morawietz, U. Rueckschloss, B. Niemann [et al.] // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100. – P. 899-902
281. Angiotensin II reactivation and aldosterone escape phenomena in renin-angiotensin-aldosterone system blockade: is oral renin inhibition the solution? / V.G. Athyros, D.P. Mikhailidis, A.I. Kakafika [et al.] // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2007. – Vol. 8. – P. 529-535.
282. Angiotensin II stimulates alpha3(IV) collagen production in mouse podocytes via TGF-beta and VEGF signaling: Implications for diabetic nephropathy / S. Chen, J.S. Lee, M.C. Iglesias-de la Cruz [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2005. – Vol. 20. – P. 1320-1328.
283. Angiotensin II stimulates macrophage-mediated oxidation of low density lipoproteins / S. Keidar, M. Kaplan, A. Hoffman, M. Aviram // *Atherosclerosis.* – 1995. – Vol. 115. – P. 201-215.
284. Angiotensin II type 1 receptor expression in human coronary arteries with variable degrees of atherosclerosis / C.M. Gross, S. Gerbault, C. Quensel [et al.] // *Basic Res. Cardiol.* – 2002. – Vol. 97. – P. 327-333.
285. Angiotensin II type 2 receptor stimulation: a novel option of therapeutic interference with the renin-angiotensin system in myocardial infarction? / E. Kaschina, A. Grzesiak, J. Li [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118. – P. 2523-2532.
286. Angiotensin IV elevates oxytocin levels in the rat amygdala and produces anxiolytic-like activity through subsequent oxytocin receptor activation / C.E. Beyer, J.M. Dwyer, B.J. Platt [et al.] // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 2010. – Vol. 209. – P. 303-311.
287. Angiotensin IV has mixed effects on left ventricle systolic function and speeds relaxation / B.K. Slinker, Y. Wu, A.J. Brennan [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 1999. – Vol. 42. – P. 660-669.
288. Angiotensin IV receptor-mediated activation of lung endothelial NOS is associated with vasorelaxation / J. Patel, J. Martens, Y. Li [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 275. – P. L1061- L1068.
289. Angiotensin receptor blockade decreases markers of vascular inflammation / M. Graninger, R. Reiter, C. Drucker [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 335-339.
290. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: systematic review / M.A. McDonald, S.H. Simpson, J.A. Ezekowitz [et al.] // *BMJ.* – 2005. – Vol. 331. – P. 873-878.
291. Angiotensin subtype-2 receptors inhibit renin biosynthesis and angiotensin II formation / R.M. Carey, C. Xue, P. Abadir, H.M. Siragy // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 45. – P. 133-137.
292. Angiotensin type 2 receptor in hypertensive cardiovascular disease / C. Savoia, M. D'Agostino, F. Lauri, M. Volpe // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2011. – Vol. 20. – P. 125-132.
293. Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion polymorphism and ACE inhibitor-related cough: a meta-analysis / Y. Li, X. Zhu, F. Liu [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – P. e37396.
294. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors modulate cellular retinol-binding protein 1 and adiponectin expression in adipocytes via the ACE-dependent signaling cascade / K. Kohlstedt, C. Gershon, C. Trouvain [et al.] // *Mol. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 75. – P. 685-692.
295. Angiotensin-converting enzyme expression in human carotid artery atherosclerosis / M. Fukuhara, R.L. Geary, D.I. Diz, [et al.] // *Hypertension* – 2000 – Vol. 35 (Part 2). – P. 353-359.
296. Angiotensin-converting enzyme inhibition as antiatherosclerotic therapy: no answer yet. QUIET Investigators. QUinapril Ischemic Event Trial / L. Cashin-Hemphill, G. Holmvang, R.C. Chan [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1999. – Vol. 83. – P. 43-47.

297. Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril / R. Ferrari, G. Pasanisi, P. Notarstefano [et al.] // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2005. – Vol. 3. – P. 15-29.
298. Angiotensin-converting enzyme inhibition in infarct-induced heart failure in rats: bradykinin versus angiotensin II / M. Stauss, Z. Yi-Chun, T.Redlich [et al.] // *J. Cardiovasc. Risk.* – 1994. – Vol. 1. – P. 255-262.
299. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) study / G. Mancini, G. Henry, C. Macaya [et al.] // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94. – P. 258-265.
300. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough: a prospective evaluation in hypertension and in congestive heart failure / D. Ravid, M. Lishner, R. Lang [et al.] // *J. Clin. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 34. – P. 1116-1120.
301. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and kidney protection: the AIPRI trial / G. Maschio, D. Alberti, F. Locatelli [et al.]; the ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency (AIPRI) Study Group // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 33, suppl. 1. – P. S16-S20.
302. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as adjunctivetherapy in patients with persistent atrial fibrillation / A. Zaman, M. Kearney, C. Schecter [et al.] // *Am. Heart J.* – 2004. – Vol. 147. – P. 823-827.
303. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers for Prevention of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials / H. Abuissa, P.G. Jones, S.P. Marso, J.H. O’Keefe Jr. // *J. Am. Coll. Cardiology.* – 2005. – Vol. 46. – P. 821-826.
304. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and combined therapy in patients with micro- and macroalbuminuria and other cardiovascular risk factors: a systematic review of randomized controlled trial / A. Maione, S.D. Navaneethan, G. Graziano [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – Vol. 26. – P. 2827-2847.
305. Angiotensin-converting enzyme inhibitory and antihypertensive activities of pivalopril (RHC 3659-(S)) / P.S. Wolf, W.S. Mann, J.T. Suh [et al.] // *Fed Proc.* – 1984. – Vol. 43. – Vol. 1322-1325.
306. Angiotensin-converting enzyme is involved in outsidein signaling in endothelial cells / K. Kohlstedt, R.P. Brandes, W. Muller-Esterl [et al.] // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 94. – P. 60-67.
307. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. / L. van Vark, M. Bertrand, K. Akkerhuis [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 2088-2097.
308. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials / G.R. Dagenais, J. Pogue, K. Fox [et al.] // *Lancet.* – 2006. –Vol. 368. – P. 581-588.
309. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure / J.J. McMurray, M. Packer, A.S. Desai [et al.]; PARADIGM-HF Investigators and Committees // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371. – P. 993-1004.
310. Antihypertensive efficacy of candesartan-lisinopril in combination vs. up-titration of lisinopril: the AMAZE trials / J.L. Izzo Jr, M.S. Weinberg, J.W. Hainer [et al.] // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* – 2004. – Vol. 6. – P. 485-493.
311. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk / S. Sciarretta, F. Palano, G. Tocci [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2011. – Vol. 171. – P. 384-394.
312. Antiremodelling effect of canrenone in patients with mild chronic heart failure (AREA IN-CHF study): final results / A. Boccanelli, G.E. Mureddu, O. Cacciatore [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 11. – P. 68-76.
313. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry / A.P. Maggioni, S.D. Anker, U. Dahlström [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 15. – P. 1173-1184.
314. Are There Unidentified Factors in the Control of Aldosterone Secretion? / J.O. Davis // *N. Engl. J. Med.* – 1972. – Vol. 286. – P. 100-101.
315. Arterial wall uptake of renal renin and blood pressure control / M. Loudon, R.F. Bing, H. Thurston, J.D. Swales // *Hypertension.* – 1983. – Vol. 5. – P. 629-634.

316. Assessment of the acute arterial effects of converting enzyme inhibitors in essential hypertension: a double-blind, comparative and crossover study / J. Topouchian, A.M. Brisac, B. Pannier [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 1998. – Vol. 12. – P. 181-187.
317. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study / H. Dokainish, J.S. Nguyen, J. Bobek [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2011. – Vol. 12. – P. 857-864.
318. Association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene among Malay male hypertensive subjects in response to ACE inhibitors / F. Heidari, R. Vasudevan, S. Z. M.Ali [et al.] // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2015. – Vol. 16. – P. 872-879.
319. AT1 receptor-activated signaling mediates angiotensin IV-induced renal cortical vasoconstriction in rats / X. Li, D. Campbell, M. Ohishi [et al.] // *Am J Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – P. F1024- F1033.
320. AT4 receptor activation increases intracellular calcium influx and induces a non-N-methyl-D-aspartate dependent form of long-term potentiation / C.J. Davis, E.A. Kramár, A. De [et al.] // *Neuroscience.* – 2006. – Vol. 137. – P. 1369-1379.
321. AT4 receptor is insulin-regulated membrane aminopeptidase: potential mechanisms of memory enhancement / A.L. Albiston, T. Mustafa, S.G. McDowall [et al.] // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 14. – P. 72-77.
322. Atorvastatin and quinapril inhibit blood coagulation in patients with coronary artery disease following 28 days of therapy / A. Undas, K.E. Brummel-Ziedins, D.P. Potaczek [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2006. – Vol. 4. – P. 2397-2404.
323. Atp6i-deficient mice exhibit severe osteopetrosis due to loss of osteoclast-mediated extracellular acidification / Y.P. Li, W. Chen, Y. Liang [et al.] // *Nat. Genet.* – 1999. – Vol. 23. – P. 447-451.
324. Benazepril causes in hypertension a greater reduction in left ventricular mass than does nitrendipine: a randomized study using magnetic resonance imaging / C. Gaudio, G. Tanzilli, F.M. Ferri [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 32. – P. 760-768.
325. Benazepril induced isolated visceral angioedema: a rare and under diagnosed adverse effect of angiotensin converting enzyme inhibitors / M.U. Khan, M.A. Baig, R.A. Javed [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 118. – P. 68-69.
326. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // K. Jamerson, M. Weber, G. Bakris [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 2417-2428.
327. Beneficial effect of lisinopril plus telmisartan in patients with type 2 diabetes, microalbuminuria and hypertension / A.M. Sengul, Y. Altuntas, A. Kurklu, L. Aydin // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2006. – Vol. 71. – P. 210-219.
328. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction / D.J. van Veldhuisen, A. Cohen-Solal, M. Böhm [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53. – P. 2150-2158.
329. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension / [Electronic version] / B.S. Heran, M.M. Wong, I.K. Heran, J.M. Wright // *The Cochrane Collaboration. Cochrane database of Systematic Reviews.* – 2008. – Issue 4. – Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003823.pub2/pdf>
330. Blood pressure lowering with fixed combination perindopril-indapamide: key findings from ADVANCE / J. Chalmers, R. Joshi, A.P. Kengne, S. MacMahon // *J. Hypertens. Suppl.* – 2008. – Vol. 26. – P. S11-S15.
331. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial / P. Ruggenenti, A. Perna, G. Loriga [et al.] // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365. – P. 939-946.
332. Bradykinin B2 receptor gene polymorphism is associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related cough / S. Mukae, S. Aoki, S. Itoh [et al.] // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 36. – P. 127-131.
333. Brain aminopeptidases and hypertension / I. Banegas, I. Prieto, F. Vives [et al.] // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2006. – Vol. 7. – P. 129-134.
334. Brief communication: ramipril markedly improves walking ability in patients with peripheral arterial disease: a randomized trial / A.A. Ahimastos, A. Lawler, C.M. Reid [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 144. – P. 660-664.

335. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy / G.L. Bakris, J.B. Copley, N. Vicknair [et al.] // *Kidney Int.* – 1996. – Vol. 50. – P. 1641-1650.
336. Can further benefit be achieved by adding flosequinan to patients with congestive heart failure who remain symptomatic on diuretic, digoxin, and an angiotensin converting enzyme inhibitor? Results of the flosequinan-ACE inhibitor trial (FACET) / B.M. Massie, M.R. Berk, S.C. Brozena [et al.] // *Circulation.* – 1993. – Vol. 88. – P. 492-501.
337. Captopril administration reduces thrombus formation and surface expression of platelet glycoprotein IIb/IIa in early postmyocardial infarction stage / M.J. Zurbano, I. Anguera, M. Heras [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1999. – Vol. 19. – P. 1791-1795.
338. Captopril-associated granulocytopenia in hypertension after renal transplantation / K. Shindo, F. Matsuya, T. Ura [et al.] // *Clin. Nephrol.* – 1984. – Vol. 22. – P. 314-316.
339. Captopril-induced skin eruptions / J.R. Luderer, D.P. Lookingbill, D.W. Schneck [et al.] // *J. Clin. Pharmacol.* – 1982. – Vol. 22. – P.151-159.
340. Carboxyl-terminal tripeptidyl hydrolysis of substance P by purified rabbit lung angiotensin converting enzyme and potentiation of substance P activity in vivo by captopril and MK 422 / M. Cascaeril, H. Bull, R. Munford [et al.] // *Mol. Pharmacol.* – 1983. – Vol. 25. – P. 287-293.
341. Cardiac autonomic tone during trandolapril-irbesartan low-dose combined therapy in hypertension: a pilot project / F. Franchi, C. Lazzeri, M. Foschi [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2002. – Vol. 16. – P. 597-604.
342. Cardiac contractile dysfunction in Lep/Lep obesity is accompanied by NADPH oxidase activation, oxidative modification of sarco(endo)plasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase and myosin heavy chain isozyme switch / S. Li, X. Yang, A. Ceylan-Isik [et al.] // *Diabetologia.* – 2006. – Vol. 49. – P. 1434-1446.
343. Cardiac-restricted angiotensin-converting enzyme overexpression causes conduction defects and connexin dysregulation / V.S. Kasi, H.D. Xiao, L.L. Shang [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2007. – Vol. 293. – P. H182–H192.
344. Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes / H. Parving, B. Brenner, J. McMurray [et al.]; ALTITUDE Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367. – P. 2204-2213
345. Cardiovascular and renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people at high renal risk: results from the ONTARGET and TRANSCEND studies / S.W. Tobe, C.M. Clase, P. Gao [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123. – P. 1098-1107.
346. Cardiovascular mortality in hypertensive patients newly prescribed perindopril vs. lisinopril: a 5-year cohort study of 15,622 Chinese subjects. / K.K. Tsoi, M.C. Wong, W.W. Tam [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 176(3). – P. 703-709.
347. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol / B. Dahlof, R.B. Devereux, S.E. Kjeldsen [et al.]; LIFE Study Group // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 995-1003.
348. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review / A.S. Bomback, A.V. Kshirsagar, M.A. Amamoo, P.J. Klemmer // *Am. J. Kidney Dis.* – 2008. – Vol. 51. – P. 199-211.
349. Changes in ventricular size and function in patients treated with valsartan, captopril, or both after myocardial infarction / S.D. Solomon, H. Skali, N.S. Anavekar [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 3411-3419.
350. Changes of matrix metalloproteinase-9 level is associated with left ventricular remodeling following acute myocardial infarction among patients treated with trandolapril, valsartan or both / S. Miyazaki, T. Kasai, K. Miyauchi [et al.] // *Circ. J.* – 2010. – Vol. 74. – P. 1158-1164.
351. Chemical informatics uncovers a new role for moexipril as a novel inhibitor of cAMP phosphodiesterase-4 (PDE4) / R.T. Cameron, R.G. Coleman, J.P. Day [et al.] // *Biochem. Pharmacology.* – 2013. – Vol. 85. – P. 1297-1305.
352. Chronic inhibition of endopeptidase 24.11 in essential hypertension: evidence for enhanced atrial natriuretic peptide and angiotensin II / A.M. Richards, G.A. Wittert, I.G. Crozier, [et al.] // *J. Hypertens.* – 1993. – Vol. 4. – P. 407-416.

353. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999 / R.N. Foley, A.M. Murray, S. Li [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 489-495.
354. Circulating renin angiotensin system in childhood chronic renal failure: Marked increase of angiotensin-(1–7) in end-stage renal disease / A.C. Simões e Silva, J.S. Diniz, R.M. Pereira [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2006. – Vol. 60. – P. 734-739.
355. Clinical consequences of angiotensin-converting enzyme inhibitor withdrawal in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of quinapril / P.W. Pflugfelder, M.G. Baird, M.J. Tonkon [et al.]; the Quinapril Heart Failure Trial Investigators // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1993. – Vol. 22. – P. 1557-1563.
356. Clinical effects of initial 6 months monotherapy with bisoprolol versus enalapril in the treatment of patients with mild to moderate chronic heart failure. Data from the CIBIS III Trial / D. Dobre, D.J. van Veldhuisen, M.A. Goulder [et al.] // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2008. – Vol. 22. – P. 399-405.
357. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure; a dose comparison / The NETWORK Investigators // *Eur. Heart. J.* – 1998. – Vol. 19. – P. 481-489.
358. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study / M.E. Bertrand, R. Ferrari, W.J. Remme [et al.]; EUROPA Investigators // *Am. Heart J.* – 2010. – Vol. 159. – P. 795-802.
359. Combination is better than monotherapy with ACE inhibitor or angiotensin receptor antagonist at recommended doses / J. Segura, M. Praga, C. Campo [et al.] // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2003. – Vol. 4. – P. 43-47.
360. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure / A.L. Taylor, S. Ziesche, C. Yancy [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 2049-2057.
361. Combination therapy in hypertension / A.H. Gradman, J.N. Basile, B.L. Carter, G.L. Bakris // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2010. – Vol. 4. – P. 42-50.
362. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial / N. Nakao, A. Yoshimura, H. Morita [et al.] // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361. – P. 117-124.
363. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy / L.F. Fried, N. Emanuele, J.H. Zhang [et al.]; VA NEPHRON-D Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369. – P. 1892-1903.
364. Comparative effects of candesartan and enalapril on LVH in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study / C. Cuspidi, M.L. Muiesan, L. Valagussa [et al.] // *J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 20. – P. 2293-2300.
365. Comparative effects of lisinopril and losartan on insulin sensitivity in the treatment of non diabetic hypertensive patients / R. Fogari, A. Zoppi, L. Corradi [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 46. – P. 467-471.
366. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure / M. Packer, P.A. Poole-Wilson, P.W. Armstrong [et al.]; ATLAS Study Group // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100. – P. 2312-2318.
367. Comparative free radical scavenging action of angiotensin-converting enzyme inhibitors with and without the sulfhydryl radical / S. Suzuki, H. Sato, H. Shimada [et al.] // *Pharmacology.* – 1993. – Vol. 47. – P. 61-65.
368. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study) / T.J. Anderson, E. Elstein, H. Haber, F. Charbonneau // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 60-66.
369. Comparative trial of quinapril versus captopril in mild to moderate congestive heart failure / A. Gavazzi, R. Marioni, C. Campana, C. Montemartini; Quinapril/Captopril Congestive Heart Failure Study Group // *J. Hypertens. Suppl.* – 1994. – Vol. 12. – P. S89-93.
370. Comparison between the effects of amlodipine and lisinopril on proteinuria in nondiabetic renal failure: a double-blind, randomized prospective study / J.J. Janssen, R.O. Gans, J. van der Meulen [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 1998. – Vol. 11. – P. 1074-1079.



371. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension / L. Liu, J.G. Wang, L. Gong, [et al.]; Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group // *J. Hypertens.* – 1998. – Vol. 16 (Pt 1). – P. 1823-1829.
372. Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of congestive heart failure / K. Tu, M. Mamdani, A. Kopp, D. Lee // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 95. – P.283-286.
373. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study / R.S. McKelvie, S. Yusuf, D. Pericak [et al.] // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100. – P. 1056-1064.
374. Comparison of candoxatril and atrial natriuretic factor in healthy men. Effects on hemodynamics, sympathetic activity, heart rate variability, and endothelin / S. Ando, M.A. Rahman, G.C. Butler [et al.] // *Hypertension.* – 1995. – Vol. 6. – P. 1160-1166.
375. Comparison of enalapril versus captopril on left ventricular function and survival three months after acute myocardial infarction (the “PRACTICAL” study) / S.G. Foy, I.G. Crozier, J.G. Turner [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1994. – Vol. 73. – P. 1180-1186.
376. Comparison of losartan and captopril on heart failure-related outcomes and symptoms from the losartan heart failure survival study (ELITE II) / M.A. Konstam, J.D. Neaton, P.A. Poole-Wilson [et al.] // *Am. Heart J.* – 2005. – Vol. 150. – P. 123-131.
377. Comparison of perindopril versus captopril for treatment of acute myocardial infarction / C.P. Lau, H.F. Tse, W. Ng [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 89. – P. 150-154.
378. Comparison of the effect of enalapril and losartan in conjunction with surgical coronary revascularisation versus revascularisation alone on systemic endothelial function / J. Trevelyan, E.W. Needham, A. Morris, R.K. Mattu // *Heart.* – 2005. – Vol. 91. – P. 1053-1057.
379. Comparison of the effect of pentoxifylline and captopril on proteinuria in patients with type 2 diabetes mellitus / A. Aminorroaya, M. Janghorbani, H. Rezvanian [et al.] // *Nephron Clin. Pract.* – 2005. – Vol. 99. – P. c73- c77.
380. Comparison of the effects of quinapril and losartan on carotid artery intima-media thickness in patients with mild-to-moderate arterial hypertension / Y. Uchiyama-Tanaka, Y. Mori, N. Kishimoto [et al.] // *Kidney Blood Press. Res.* – 2005. – Vol. 28. – P. 111-116.
381. Comparison of the first dose response of fosinopril and captopril in congestive heart failure: a randomized, double-blind, placebo controlled study / B. Eryonucu, L. Koldas, F. Ayan [et al.] // *Jpn. Heart J.* – 2001. – Vol. 42. – P. 185-191.
382. Comparison of the pharmacokinetics of fosinoprilat with enalaprilat and lisinopril in patients with congestive heart failure and chronic renal insufficiency / R. Greenbaum, P. Zucchelli, A. Caspi [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 49. – P. 23-31
383. Complement activation in angiotensin II-induced organ damage / E. Shagdarsuren, M. Wellner, J.-H. Braesen [et al.] // *Circ. Res.* – 2005. – Vol. 97. – P. 716-724.
384. Controlled study of the effect of angiotensin converting enzyme inhibition versus calcium-entry blockade on insulin sensitivity in overweight hypertensive patients: Trandolapril Italian Study (TRIS) / F. Galletti, P. Strazzullo, B. Capaldo [et al.] // *J. Hypertens.* – 1999. – Vol. 17. – P. 439-445.
385. Coronary artery remodeling is related to plaque composition / G.A. Rodriguez-Granillo, P.W. Serruys, H.M. Garcia-Garcia [et al.] // *Heart.* – 2006. – Vol. 92. – P. 388-391.
386. Cost-effectiveness analysis of early lisinopril use in patients with acute myocardial infarction. Results from GISSI-3 trial / M.G. Franzosi, A.P. Maggioni, E. Santoro [et al.] // *Pharmacoeconomics.* – 1998. – Vol. 13. – P. 337-346.
387. Cough during treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors: analysis of predisposing factors / E. Strocchi, P.L. Malini, G. Valtancoli [et al.] // *Drug Invest.* – 1992. – Vol. 4. – P. 69-72.
388. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle / C.-H.Wang, S.-H. Li, R.D.Weisel [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 1783-1790.
389. Crosstalk between insulin and angiotensin II signalling systems / F. Folli, M.J. Saad, L. Velloso [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 1999. – Vol. 107. – P. 133-139.
390. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials / R. Faris, M. Flather, H. Purcell [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 82. – P. 149-158.

391. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study / M. Mamdani, D.N. Juurlink, D.S. Lee [et al.] // *Lancet*. – 2004. – Vol. 363. – P. 1751-1756.
392. Czech and Slovak spirapril intervention study (CASSIS). A randomized, placebo and active-controlled, double-blind multicentre trial in patients with congestive heart failure / J. Widimský, H.J. Kremer, P. Jerie, O. Uhlír // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 49. – P. 95-102.
393. Death in heart failure: a community perspective / D.M. Henkel, M.M. Redfield, S.A. Weston [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2008. – Vol. 1. – P. 91-97.
394. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF Consultation / World Health Organization and International Diabetes Federation – Geneva, 2005. – 46 p.
395. Deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with increased plasma angiotensin-converting enzyme activity but not with increased risk for myocardial infarction and coronary artery disease / B.R Winkelmann, M. Nauck, B. Klein [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 125. – P. 19-25.
396. Development of diabetes is retarded by ACE inhibition in hypertensive patients--a subanalysis of the Captopril Prevention Project (CAPPP) / A. Niklason, T. Hedner, L. Niskanen [et al.] // *J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 22. – P. 645-652.
397. Diabetes and cardiovascular outcomes in elderly subjects treated with ACE-inhibitors or diuretics: findings from the 2nd Australian National Blood Pressure Study / C.M. Reid, C.I. Johnston, P. Ryan [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 16. – P. 11A.
398. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials / S. Bangalore, R. Fakheri, B. Toklu, F.H. Messerli // *BMJ*. – 2016. – Vol. 352. – P. i438.
399. Diabetic nephropathy: mechanisms of renal disease progression / Y.S. Kanwar, J. Wada, L. Sun [et al.] // *Exp. Biol. Med.* – 2008. – Vol. 233. – P. 4-11.
400. Diagnosis and classification of diabetes mellitus / American Diabetes Association // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33, suppl. 1. – P. S62-S69.
401. Diagnosis, evaluation and management of hypertensive disorders in pregnancy / SOGC // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2008. – Vol. 30. – P. S24-36.
402. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function / L. Ghiadoni, A. Magagna, D. Versari [et al.] // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 41. – P. 1281-1286.
403. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS – a randomized double-blind trial / A. Zanchetti, G. Crepaldi, M.G. Bond [et al.] // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35. – P. 2807-2812.
404. Different *in vivo* functions of the two catalytic domains of angiotensin converting enzyme (ACE) / K.E. Bernstein, X.Z. Shen, R.A. Gonzalez-Villalobos [et al.] // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 11. – P. 105-111.
405. Differential effects of fosinopril and enalapril in patients with mild to moderate chronic heart failure / F. Zannad, Z. Chati, M. Guest, F. Plat; Fosinopril in Heart Failure Study Investigators // *Am. Heart J.* – 1998. – Vol. 136 (Pt. 1). – P. 672-680.
406. Differential effects of RAS inhibitors associated with ACE gene polymorphisms in type 2 diabetic nephropathy / N. Seki, N. Hashimoto, Y. Suzuki [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2006. – Vol. 72. – P. 135-141.
407. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study / B. Williams, P.S. Lacy, S.M. Thom [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. 1213-1225.
408. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the ATRIA-CVRN Study / J.V. Freeman, K. Reynolds, M. Fang [et al.] // *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* – 2015. – Vol. 8. – P. 49-58.
409. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF) / J.B. Washam, S.R. Stevens, Y. Lokhnygina [et al.] // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385. – P. 2363-2370.

410. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group / R.E. Goldstein, S.J. Boccuzzi, D. Cruess, S. Nattel // *Circulation*. – 1991. – Vol. 83. – P. 52-60.
411. Distinct and combined vascular effects of ACE blockade HMG-CoA reductase inhibition in hypertensive subjects / G. Nickenig, A.T. Baumer, Y. Temur [et al.] // *Hypertension*. – 1999. – Vol. 33. – P. 719-725.
412. Diuretics for heart failure / [Electronic version] / R. Faris, M. Flather, H. Purcell [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2016. – Vol. 4. – Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003838.pub4/abstract>.
413. Double-blind, placebo-controlled study on the effect of the aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, with or without an angiotensin II receptor blocker / A. Chrysostomou, E. Pedagogos, L. MacGregor, G. Becker // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 1. – P. 256-262.
414. Dual blockade of angiotensin II with enalapril and losartan reduces proteinuria in hypertensive patients with type 2 diabetes / M. Igarashi, A. Hirata, Y. Kadomoto, M. Tominaga // *Endocr. J.* – 2006. – Vol. 53. – P. 493-501.
415. Dual blockade of the renin-angiotensin system: are two better than one? / R. Haynes, P. Mason, K. Rahimi, M.J. Landray // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24. – P. 3602-3607.
416. Dual blockade of the rennin-angiotensin system versus maximal recommended dose of angiotensin II receptor blockade in chronic glomerulonephritis / U. Mori-Takeyama, S. Minatoguchi, I. Murata [et al.] // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2008. – Vol. 12. – P. 33-40.
417. Dyslipidemia induced by drugs used for the prevention and treatment of vascular diseases / K. Tziomalos, V.G. Athyros, A. Karagiannis, D.P. Mikhailidis // *Open Cardiovasc. Med. J.* – 2011. – Vol. 5. – P. 85-89.
418. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study / G. Montalescot, B. Pitt, E. Lopez de Sa [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – P. 2295-2302.
419. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction. The healing and early afterload reducing therapy trial / M.A. Pfeffer, S.C. Greaves, J.M. Arnold [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95. – P. 2643-2651.
420. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study / L. Caballero, S. Kou, R. Dulgheru [et al.] // *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging*. – 2015. – Vol. 16. – P. 1031-1041.
421. Effect of 5-year enalapril therapy on progression of microalbuminuria and glomerular structural changes in type 1 diabetic subjects / J. Ahmad, S. Shafique, S.M. Abidi, I. Parwez // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2003. – Vol. 60. – P. 131-138.
422. Effect of ACE inhibitors on angiographic restenosis after coronary stenting (PARIS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / T. Meurice, C. Bauters, X. Hermant [et al.] // *Lancet*. – 2001. – Vol. 357. – P. 1321-1324.
423. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial / M. Gheorghide, M. Böhm, S.J. Greene [et al.]; ASTRONAUT Investigators and Coordinators // *JAMA*. – 2013. – Vol. 309. – P. 1125-1135.
424. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group / M. Packer, C.M. O'Connor, J.K. Ghali [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 1107-1114.
425. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition after acute myocardial infarction in patients with arterial hypertension. TRACE Study Group, Trandolapril Cardiac Event / F. Gustafsson, C. Torp-Pedersen, L. Kober, P. Hildebrandt // *J. Hypertens.* – 1997. – Vol. 15. – P. 793-798.
426. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor or beta blocker on glomerular structural changes in young microalbuminuric patients with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus / S. Rudberg, R. Osterby, H.J. Bangstad [et al.] // *Diabetologia*. – 1999. – Vol. 42. – P. 589-595.

427. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial / L. Hansson, L.H. Lindholm, L. Niskanen [et al.] // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 611-616.
428. Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension / N.K. Thybo, N. Stephens, A. Cooper [et al.] // *Hypertension*. – 1995. – Vol. 25. – P. 474-481.
429. Effect of benazepril amlodipine combination on fibrinolysis in hypertensive diabetic patients / R. Fogari, P. Preti, P. Lazzari [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 59. – P. 271-275.
430. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial / J.T Wright Jr, G. Bakris, T. Greene [et al.] // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288. – P. 2421-2431.
431. Effect of canrenone on left ventricular mechanics in patients with mild systolic heart failure and metabolic syndrome: the AREA-in-CHF study / G. de Simone, M. Chinali, G.F. Mureddu [et al.]; AREA-in-CHF Investigators // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2011. – Vol. 21. – P. 783-791.
432. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction / M.A. Pfeffer, E. Braunwald, L.A. Moyé [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 327. – P. 669-677.
433. Effect of captopril or imidapril on the progression of diabetic nephropathy in Japanese with type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled study (JAPAN-IDDM) / S. Katayama, R. Kikkawa, S. Isogai [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2002. – Vol. 55. – P. 113-121.
434. Effect of chronic treatment with lacidipine or lisinopril on intracellular partitioning of glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus / E. Bonora, G. Targher, M. Alberiche [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 84. – P. 1544-1550.
435. Effect of direct vasodilation vs angiotensin-converting enzyme inhibition on mortality in advanced heart failure: The Hy-C trial / G.C. Fonarow, C. Chelimsky-Fallick, L.W. Stevenson [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol. 19. – P. 842-850.
436. Effect of early treatment with captopril and metoprolol singly and together on postinfarction left ventricular remodeling / R. Ricci, C. Coletta, V. Ceci [et al.]; RIMA Researchers // *Am. Heart J.* – 2001. – Vol. 142. – P. E5.
437. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study / P. Jong, S. Yusuf, M.F. Rousseau [et al.] // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P. 1843-1848.
438. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions / The SOLVD Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 327. – P. 685-691.
439. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure / SOLVD Investigattors // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 293-302.
440. 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 / N. Chaturvedi, A. Sjolie, J. Stephenson [et al.] // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351. – P. 28-31.
441. Effect of long-term therapy with ramipril in high-risk women / E. Lonn, R. Roccaforte, Q. Yi; HOPE Investigators // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 693-702.
442. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II / B. Pitt, P.A. Poole-Wilson, R. Segal [et al.] // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355. – P. 1582-1587.
443. Effect of nebivolol on outcome in elderly patients with heart failure and atrial fibrillation: insights from SENIORS / B.A. Mulder, D.J. van Veldhuisen, H.J.G.M. Crijns [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14. – P. 1171-1178.
444. Effect of quinapril on in-stent restenosis and relation to plasma apoptosis signaling molecules / S. Deftereos, G. Giannopoulos, C. Kossyvakis [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 105. – P. 54-58.
445. Effect of quinapril or losartan alone and in combination on left ventricular systolic and diastolic functions in asymptomatic patients with diabetic autonomic neuropathy / T.P. Didangelos, G.A. Arsos, D.T. Karamitsos [et al.] // *J. Diabetes Complications*. – 2006. – Vol. 20. – P. 1-7.

446. Effect of ramipril in reducing sudden deaths and nonfatal cardiac arrests in high-risk individuals without heart failure or left ventricular dysfunction / K.K. Teo, L.B. Mitchell, J. Pogue [et al.]; HOPE Investigators // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 1413-1417.
447. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from the AIRE Study Investigators / J.G. Cleland, L. Erhardt, G. Murray [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1997. – Vol. 18. – P. 41-51.
448. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure / The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators // *Lancet*. – 1993. – Vol. 342. – P. 821-828.
449. Effect of ramipril on the incidence of diabetes / J. Bosch, S. Yusuf, H.C. Gerstein [et al.]; DREAM Trial Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 1551-1562.
450. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group / G. Maschio, D. Alberti, G. Janin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 939-945.
451. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction / I. Gustafsson, C. Torp-Pedersen, L. Kober [et al.]; Trace Study Group // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 34. – P. 83-89.
452. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group / J. Cohn, S. Ziesche, R. Smith [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 856-863.
453. Effect of the direct Renin inhibitor aliskiren, the Angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy / S.D. Solomon, E. Appelbaum, W.J. Manning [et al.]; Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy (ALLAY) Trial Investigators // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – P. 530-537.
454. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure / J.N. Cohn, D.G. Archibald, S. Ziesche [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1986. – Vol. 314. – P. 1547-1552.
455. Effect of verapamil, trandolapril and their combination on vascular function and structure in essential hypertensive patients / D. Versari, A. Viridis, L. Ghiadoni [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol. 205. – P. 214-220.
456. Effect on insulin sensitivity of angiotensin converting enzyme inhibitors with or without a sulphydryl group: bradykinin may improve insulin resistance in dogs and humans / M. Uehara, H. Kishikawa, S. Isami [et al.] // *Diabetologia*. – 1994. – Vol. 37. – P. 300-307.
457. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence. Results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III / R. Willenheimer, D.J. van Veldhuisen, B. Silke [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 2426-2435.
458. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy / A. Sato, K. Hayashi, M. Naruse, T. Saruta // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 41. – P. 64-68.
459. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease / H.J. Heerspink, T. Ninomiya, V. Perkovic [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2888-2896.
460. 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 / A. Patel, ADVANCE Collaborative Group, S. MacMahon [et al.] // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 829-840.
461. Effects of ACE inhibition on circulating endothelial progenitor cells, vascular damage, and oxidative stress in hypertensive patients / F. Cacciatore, G. Bruzzese, D.F. Vitale [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 67. – P. 877-883.
462. Effects of ACE inhibition on myocardial apoptosis in an ischemia-reperfusion rat heart model / M. Kobara, T. Tatsumi, D. Kambayashi [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 41. – P.880-889.

463. Effects of ACE inhibitors on cardiac angiotensin II and aldosterone in humans: "Relevance of lipophilicity and affinity for ACE" / M. Ruzicka, E. Coletta, R. White [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 23. – P. 1179-1182.
464. Effects of ACE inhibitors on oxidation of human low density lipoprotein / E.G. Godfrey, J. Stewart, H.J. Dargie [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 37. – P. 63-66.
465. Effects of ACE-inhibition on IGF-1 and IGFBP-3 concentrations in older adults with high cardiovascular risk profile / S. Giovannini, M. Cesari, E. Marzetti [et al.] // *J. Nutr. Health Aging.* – 2010. – Vol. 14. – P. 457-460.
466. Effects of aldosterone on transient outward K<sup>+</sup> current density in rat ventricular myocytes / J.P. Benitah, E. Perrier, A.M. Gomez [et al.] // *J. Physiol.* – 2001. – Vol. 537. – P. 151-160.
467. Effects of aliskiren in diabetic and non-diabetic patients with coronary artery disease: Insights from AQUARIUS / R. Puri, S.E. Nissen, V. Menon [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2015. – Vol. 243. – P. 553-559.
468. Effects of amlodipine fosinopril combination on microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients / R. Fogari, P. Preti, A. Zoppi [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 15. – P. 1042-1049.
469. Effects of amlodipine, nifedipine GITS, and indomethacin on angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: a randomized, placebocontrolled, double-masked, crossover study / R. Fogari, A. Zoppi, A. Mugellini [et al.] // *Curr. Ther. Res.* – 1999. – Vol. 60. – P. 121-128.
470. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients / S. Yusuf, P. Sleight, J. Pogue [et al.]; The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 145-153.
471. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in low-risk patients early after coronary artery bypass surgery / J.L. Rouleau, W.J. Warnica, R. Baillot [et al.]; IMAGINE (Ischemia Management with Accupril post-bypass Graft via Inhibition of the coNverting Enzyme) Investigators // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 24-31.
472. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on transient ischemia: the Quinapril Anti-Ischemia and Symptoms of Angina Reduction (QUASAR) trial / C.J. Pepine, J.L. Rouleau, K. Annis [et al.]; QUASAR Study Group // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 2049-2059.
473. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on glucose and lipid metabolism in essential hypertension / A. Oksa, M. Gajdos, V. Fedelesova [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 23. – P. 79-86.
474. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids / B.L. Kasiske, J.Z. Ma, R.S. Kalil, T.A. Louis // *Ann. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 122. – P. 133-141.
475. Effects of antihypertensive treatment on ultrasound measures of myocardial fibrosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: results of a randomized trial comparing the angiotensin receptor antagonist, candesartan and the angiotensin-converting enzyme inhibitor, enalapril / M.M. Ciulla, R. Paliotti, A. Esposito [et al.] // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27. – P. 626-632.
476. Effects of benazepril and nifedipine on microalbuminuria in normotensive and hypertensive patients with diabetes / R. De Cesaris, G. Ranieri, A. Andriani [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1996. – Vol. 60. – P. 472-478.
477. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial / S. Yusuf, M.A. Pfeffer, K. Swedberg [et al.] // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 777-781.
478. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial / J.J. V. McMurray, J. Ostergren, K. Swedberg [et al.] // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 767-771.
479. Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial / J.D. Rutherford, M.A. Pfeffer, L.A. Moyé [et al.]; SAVE Investigators // *Circulation.* – 1994. – Vol. 90. – P. 1731-1738
480. Effects of captopril related to increased levels of prostacyclin and angiotensin-(1-7) in essential hypertension / M. Luque, P. Martin, N. Martell [et al.] // *J. Hypertens.* – 1996. – Vol. 14. – P. 799-805.
481. Effects of combination treatment with losartan and trandolapril on office and ambulatory blood pressures in non-diabetic renal disease: a COOPERATE-ABP substudy / N. Nakao, H. Seno, H. Kasuga [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 543-548.

482. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and wellbeing in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF) / A. Hjalmarson, S. Goldstein, B. Fagerberg [et al.] // *JAMA*. – 2000. – Vol. 283. – P. 1295-1302.
483. Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria: results of the GUARD (Gauging Albuminuria Reduction With Lotrel in Diabetic Patients With Hypertension) study / G.L. Bakris, R.D. Toto, P.A. McCullough [et al.] // *Kidney Int*. – 2008. – Vol. 73. – P. 1303-1309.
484. Effects of enalapril and neuroendocrine activation on prognosis in severe congestive heart failure (follow-up of the CONSENSUS trial) / K. Swedberg, P. Eneroth, J. Kjekshus, S. Snapinn // *Am. J. Cardiol*. – 1990. – Vol. 66. – P. 40D-45D.
485. Effects of enalapril, candesartan or both on neurohumoral activation and LV volumes and function in patients with heart failure not treated with a beta-blocker / M. White, J.L. Rouleau, R. Afzal [et al.] // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis*. – 2009. – Vol. 3. – P.113-121.
486. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study / B. Pitt, N. Reichek, R. Willenbrock [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 1831-1838.
487. Effects of fosinopril on cardiac function in patients with hypertension. Radionuclide assessment of left ventricular systolic and diastolic performance / R.M. Zusman, D.M. Christensen, J. Higgins, C.A. Boucher // *Am. J. Hypertens*. – 1992. – Vol. 5 (Pt. 1). – P. 219-223.
488. Effects of lisinopril and nifedipine on the progression to overt albuminuria in IDDM patients with incipient nephropathy and normal blood pressure // G. Crepaldi, Q. Carta, G. Deferrari [et al.]; the Italian Microalbuminuria Study Group in IDDM // *Diabetes Care*. – 1998. – Vol. 21. – P. 104-110.
489. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction: results of the SOLVD echocardiography substudy / B. Greenberg, M.A. Quinones, C. Koilpillai [et al.] // *Circulation*. – 1995. – Vol. 91. – P. 2573-2581.
490. Effects of losartan and captopril on left ventricular systolic and diastolic function after acute myocardial infarction: results of the Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan (OPTIMAAL) echocardiographic substudy / J.E. Moller, U. Dahlstrom, O. Gotzsche [et al.] // *Am. Heart J*. – 2004. – Vol. 147. – P. 494-501.
491. Effects of losartan and nitrendipine on plasma fibrinogen and platelet aggregation in hypertensive patients [Abstract] / R. Pan, M. Sun, H. Zhou, Z. Jia // *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao*. – 1998. – Vol. 23. – P. 87-89.
492. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study) / M. Marre, M. Lieve, G. Chatellier [et al.] // *BMJ*. – 2004. – Vol. 328. – P. 495.
493. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy: the randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot study / *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P. 378-384.
494. Effects of once-daily benazepril therapy on exercise tolerance and manifestations of chronic congestive heart failure / H.T. Colfer, H.S. Ribner, A. Gradman [et al.]; The Benazepril Heart Failure Study Group // *Am. J. Cardiol*. – 1992. – Vol. 70. – P. 354-358.
495. Effects of perindopril on aldosterone production in the failing human heart / Y. Mizuno, H. Yasue, M. Yoshimura [et al.] // *Am. J. Cardiol*. – 2002. – Vol. 89. – P. 1197-1200.
496. Effects of perindopril on cardiac remodelling and prognostic value of pre-discharge quantitative echocardiographic parameters in elderly patients after acute myocardial infarction: the PREAMI echo sub-study / G. Nicolosi, S. Golcea, C. Ceconi [et al.] // *Eur. Heart J*. – 2009. – Vol. 30. – P. 1656-1665.
497. Effects of perindopril on cardiac sympathetic nerve activity in patients with congestive heart failure: comparison with enalapril / S. Kasama, T. Toyama, H. Kumakura [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2005. – Vol. 32. – P. 964-971.
498. Effects of perindopril on renal histomorphometry in diabetic subjects with microalbuminuria: a 3-year placebo-controlled biopsy study / A. Nankervis, K. Nicholls, G. Kilmartin [et al.] // *Metabolism*. – 1998. – Vol. 47. – P. 12-15.

499. Effects of quinapril on clinical outcome after coronary artery bypass grafting (The QUO VADIS Study). QUinapril on Vascular Ace and Determinants of Ischemia / M. Oosterga, A.A. Voors, Y.M. Pinto [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 87. – P. 542-546.
500. Effects of quinapril on left atrial structural remodeling and arterial stiffness / T.S. Tsang, M.E. Barnes, W.P. Abhayaratna [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 97. – P. 916-920.
501. Effects of Ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE) / E.M. Lonn, S. Yusuf, V. Dzavik [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 919-925.
502. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy / Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 253-259.
503. Effects of ramipril on left ventricular mass and function in cardiovascular patients with controlled blood pressure and with preserved left ventricular ejection fraction: a substudy of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Trial / E. Lonn, R. Shaikholeslami, Q. Yi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 2200-2206.
504. Effects of ramipril on serum monocyte chemoattractant protein 1, interleukin-18, and interleukin-10 in elderly patients with acute coronary syndrome / H.Q. Chen, H.Y. Tan, Y.W. Yang [et al.] // *Heart Vessels.* – 2010. – Vol. 25. – P. 77-81.
505. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II) / K. Swedberg, P. Held, J. Kjekshus [et al.] // *NEJM.* – 1992. – Vol. 327. – P. 678-684.
506. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure / J.J. McMurray, B. Pitt, R. Latini [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2008. – Vol. 1. – P. 17-24.
507. Effects of the renin-angiotensin system on the current Ito in epicardial and endocardial ventricular myocytes from the canine heart / H. Yu, J. Gao, H. Wang [et al.] // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 86. – P. 1062–1068.
508. Effects of treatment on flow-dependent vasodilation of the brachial artery in essential hypertension / M.L. Muijsan, M. Salvetti, C. Monteduro, [et al.] // *Hypertension* – 1999. – Vol. 33. – P. 575-580.
509. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: The Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) / R. Latini, S. Masson, I. Anand [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 2454-2458.
510. Effects of verapamil added-on trandolapril therapy in hypertensive type 2 diabetes patients with microalbuminuria: the BENEDICT-B randomized trial / P. Ruggenenti, A. Fassi, A.P. Ilieva [et al.] // *J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 29. – P. 207-216.
511. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency / F.F. Hou, X. Zhang, G.H. Zhang [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 131-140.
512. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: A randomized, double-blind trial / S. Oparil, S.A. Yarows, S. Patel [et al.] // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – P. 221-229.
513. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension / Y. Uresin, A.A. Taylor, C. Kilo [et al.] // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2007. – Vol. 8. – P. 190-198.
514. Efficacy and safety of two dosages of canrenone as add-on therapy in hypertensive patients taking ace-inhibitors or angiotensin II receptor blockers and hydrochlorothiazide at maximum dosage in a randomized clinical trial: The ESCAPE-IT trial / G. Derosa, P. Maffioli, M. D'Avino [et al.]; the ESCAPE-IT Trial Investigators group // *Cardiovasc. Ther.* – 2017. – Vol. 35. – P. 47-54.
515. Efficacy and tolerability of moexipril and nitrendipine in postmenopausal women with hypertension. MADAM study group. Moexipril as Antihypertensive Drug After Menopause / E. Agabiti-Rosei, E. Ambrosioni, A. Pirelli [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 55. – P. 185-189.
516. Efficacy of b-blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis / D. Kotecha, J. Holmes, H. Krum [et al.] // *Lancet.* – 2014. – Vol. 384. – P. 2235-2243.
517. Efficacy of combination therapy for systolic blood pressure in patients with severe systolic hypertension: the Systolic Evaluation of Lotrel Efficacy and Comparative Therapies (SELECT) study



- / J.M. Neutel, D.H. Smith, M.A. Weber [et al.] // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. – 2005. – Vol. 7. – P. 641-646.
518. Efficacy of zofenopril compared with placebo and other angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with acute myocardial infarction and previous cardiovascular risk factors: a pooled individual data analysis of 4 randomized, double-blind, controlled, prospective studies / C. Borghi, S. Omboni, G. Reggiardo [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 69. – P. 48-54.
519. Electrocardiographic manifestations: electrolyte abnormalities / D.B. Diercks, G.M. Shumaik, R.A. Harrigan [et al.] // *J. Emerg. Med.* – 2004. – Vol. 27. – P. 153-160.
520. Elevated levels of oxidized low-density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes / S. Ehara, M. Ueda, T. Naruka [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 1955-1960.
521. Emerging role of ACE inhibitors in vascular protection / C.J. Pepine, B. Pitt, M.E. Bertrand, A. Timmis // *J. Myocard. Ischemia*. – 1995. – Vol. 7 (Suppl. 1). – P. 50-58.
522. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection / E.M. Lonn, S. Yusuf, P. Jha [et al.] // *Circulation*. – 1994. – Vol. 90. – P. 2056-2069
523. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes / B. Zinman, C. Wanner, J.M. Lachin, [et al.]; EMPA-REG OUTCOME Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373. – P. 2117-2128.
524. Enalapril and moexipril protect from free radical-induced neuronal damage in vitro and reduce ischemic brain injury in mice and rats / A. Ravati, V. Junker, M. Kouklei [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 373. – P. 21-33.
525. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials / E. Vermes, J.C. Tardif, M.G. Bourassa [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 2926-2931.
526. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) / E. Vermes, A. Ducharme, M.G. Bourassa [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 1291-1296.
527. Enalapril suppresses ventricular remodeling more effectively than losartan in patients with acute myocardial infarction / H. Onodera, T. Matsunaga, Y. Tamura [et al.] // *Am. Heart J.* – 2005. – Vol. 150. – P. 689.
528. Enhancement of collecting duct renin in angiotensin II-dependent hypertensive rats / M. Prieto-Carrasquero, L. Harrison-Bernard, H. Kobori [et al.] // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 44. – P. 223-229.
529. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms / E. Zannad, J.J. McMurray, H. Krum [et al.]; EMPHASIS-HF Study Group // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 11-21
530. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction / B. Pitt, W. Remme, F. Zannad [et al.]; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 1309-1321
531. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1635-1701.
532. Evaluation of amlodipine, lisinopril, and a combination in the treatment of essential hypertension / M.U. Naidu, P.R. Usha, T.R. Rao, J.C. Shobha // *Postgrad. Med J.* – 2000. – Vol. 76. – P. 350-353.
533. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism / G.I. Rice, D.A. Thomas, P.J. Grant [et al.] // *Biochem. J.* – 2004. – Vol. 383. – P. 45-51.
534. Evaluation of the effect of the sublingually administered nifedipine and captopril via transcranial doppler ultrasonography during hypertensive crisis / K. Gemici, I. Baran, M. Bakar [et al.] // *Blood Press.* – 2003. – Vol. 12. – P. 46-48.
535. Evaluation on the effect of Benazepril for hypertension through postmarketing surveillance / W. Cao, L. Li, Y. Hu [et al.] // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. – 2000. – Vol. 21. – P. 190-193.

536. Evidence of a partial escape of renin-angiotensin-aldosterone blockade in patients with acute myocardial infarction treated with ACE inhibitors / C. Borghi, S. Boschi, E. Ambrosioni [et al.] // *J. Clin. Pharmacol.* – 1993. – Vol. 33. – P. 40-45.
537. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis / K.G. Reddy, R.N. Nair, H.M. Sheehan, J.M. Hodgson // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1994. – Vol. 23. – P. 833-843.
538. Expansion of cortical interstitium is limited by converting enzyme inhibition in type 2 diabetic patients with glomerulosclerosis / D.J. Cordonnier, N. Pinel, C. Barro [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1999. – Vol. 10. – P. 1253-1263.
539. Expert consensus on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease // *Europ. Heart. J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 1454-1470.
540. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability / B. Schieffer, E. Schieffer, D. Hilfiker-Kleiner [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 1372-1378.
541. Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease / A. Boldt, U. Wetzel, J. Weigl [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 1785-1792.
542. Failure of aldosterone suppression despite angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor administration in chronic heart failure is associated with ACE DD genotype / M. Cicoira, L. Zanolla, A. Rossi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 1808-1812.
543. Feasibility of combined treatment with enalapril and candesartan in advanced chronic kidney disease / M. Fridmodt-Moller, A. Hoj Nielsen, S. Strandgaard, A.L. Kamper // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010 – Vol. 25. – P. 842-847.
544. Feasibility of conducting cardiovascular outcome research in Australian general practice: results from the ANBP2 pilot study / C.M. Reid, M. Nelson, P. Beckinsale [et al.]. // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 1997. – Vol. 24. – P. 370-373.
545. Fixed dose combination of perindopril and indapamide improves peripheral vascular function in essential hypertensive patients / L. Ghiadoni, A. Magagna, I. Kardasz [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 22. – P. 506-512.
546. Foam cells in atherosclerosis / X.H. Yu, Y.C. Fu, D.W. Zhang [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2013. – Vol. 424. – P. 245-252.
547. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. / S. Zoungas, J. Chalmers, B. Neal [et al.]; ADVANCE-ON Collaborative Group // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371. – P. 1392-1406.
548. Fosinopril attenuates clinical deterioration and improves exercise tolerance in patients with heart failure. Fosinopril Efficacy / Safety Trial (FEST) Study Group; L. Erhardt, A. MacLean, J. Ilgenfritz [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1995. – Vol. 16. – P. 1892-1899.
549. Fosinopril versus amlodipine comparative treatments study: a randomized trial to assess effects on plasminogen activator inhibitor-1 / M. Pahor, L.V. Franse, S.R. Deitcher [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 457-461.
550. Genetic determinants of treatment benefit of the angiotensin-converting enzyme-inhibitor perindopril in patients with stable coronary artery disease / J.J. Brugts, A. Isaacs, E. Boersma [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 1854-1864.
551. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus. A prospective study / A. Norhammar, A. Tenerz, G. Nilsson [et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 2140-2144.
552. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic association diagnostic criteria / The DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354 – P. 617-621.
553. Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine / C.D. Agardh, J. Garcia-Puig, B. Charbonnel [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 1996. – Vol. 10. – P. 185-192.
554. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of European Society of Cardiology (ESC), European

- Association for the study of Diabetes (EASD) / L. Ryden, E. Standl, M. Bartnik [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28 (Suppl. I). – P. 88-136.
555. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial / M. Komajda, J. McMurray, H. Beck-Nielsen [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 824-831.
556. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology / W.J. Paulus, C. Tschope, J.E. Sanderson [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 2539-2550.
557. Hyperinsulinemia and the aldosterone and pressor responses to angiotensin II / A.P. Rocchini, C. Moorehead, S. DeRemer [et al.] // *Hypertension.* – 1990. – Vol. 15. – P. 861-866.
558. Hyperkalemia in hypertensive patients undergoing regular hemodialysis during enalapril and fosinopril therapy / N. Dimković, T. Djordjević, J. Popović [et al.] // *Srp. Arh. Celok. Lek.* – 2006. – V.134. – P.44-48.
559. Hypertension and hypercholesterolemia differentially affect the function and structure of pig carotid artery / D. Versari, M. Gossel, D. Mannheim, [et al.] // *Hypertension.* – 2007. – V. 50. – P. 1063-1068.
560. Identification and characterization of a functional mitochondrial angiotensin system / P.M. Abadir, D.B. Foster, M. Crow [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2011. – Vol. 108. – P. 14849-14854.
561. Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin-forming enzyme in the human heart / K. Urata, A. Kinoshita, K. Misono [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1990. – Vol. 265. – P. 22348-22357.
562. Identifying patients with chronic kidney disease from general practice computer records / S. de Lusignan, T. Chan, P. Stevens [et al.] // *Fam. Pract.* – 2005. – Vol. 22. – P. 234-241.
563. Idrapril, A Novel ACE Inhibitor / R. Latini, S. Masson, G. Luvarà [et al.] // *Cardiovascular. Drug Reviews.* – 1996. – Vol. 14. – P. 351-363.
564. Impact of an ACE inhibitor and calcium antagonist on microalbuminuria and lipid subfractions in type 2 diabetes: A randomised, multi-centre pilot study / G.L. Bakris, A.C. Smith, D.J. Richardson [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2002. – Vol. 16. – P. 185-191.
565. Impact of antihypertensive therapy on postmenopausal osteoporosis: effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor moexipril, 17beta-estradiol and their combination on the ovariectomy-induced cancellous bone loss in young rats / M. Stimpel, W.S. Jee, Y. Ma [et al.] // *J. Hypertens.* – 1995. – Vol. 13 (Pt. 2). – P. 1852-1856.
566. Impact of antihypertensive therapy on the skeleton: effects of moexipril and hydrochlorothiazide on osteopenia in spontaneously hypertensive ovariectomized rats / Y.F. Ma, M. Stimpel, H. Liang [et al.] // *J. Endocrinol.* – 1997. – Vol. 154. – P. 467-474.
567. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure / A.P. Guerin, J. Blacher, B. Pannier [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 987-992.
568. Impact of blood pressure control and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on new-onset microalbuminuria in type 2 diabetes: a post hoc analysis of the BENEDICT trial / P. Ruggenenti, A. Perna, M. Ganeva [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol.17. – P. 3472-3481.
569. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction / S. Ather, W. Chan, B. Bozkurt [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 59. – P. 998-1005.
570. Impact of ramipril on the incidence of atrial fibrillation: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation study / O. Salehian, J. Healey, B. Stambler [et al.]; HOPE Investigators // *Am. Heart J.* – 2007. – Vol. 154. – P. 448-453.
571. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes. The Telmisartan versus Ramipril in renal ENdothelium DYsfunction study / R.E. Schmieder, C. Delles, A. Mimran [et al.] // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30. – P. 1351-1356.
572. Impaired fasting glucose with or without impaired glucose tolerance: progressive or parallel states of prediabetes? / L. Perreault, B.C. Bergman, M.C. Playdon [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 295. – P.428-435.
573. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patients. A comparison with atenolol / R. Asmar, G. London, M. O'Rourke [et al.] // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 38. – P. 922-926.

574. Improvement of lipid abnormalities associated with proteinuria using fosinopril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor / T. Keilani, W.A. Schlueter, M.L. Levin, D.C. Batlle // *Ann. Intern. Med.* – 1993. – Vol. 118. – P. 246-254.
575. In chronic nephropathies prolonged ACE inhibition can induce remission: dynamics of time-dependent changes in GFR. Investigators of the GISEN Group. Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Nefrologia / P. Ruggenti, A. Perna, G. Gherardi [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1999. – Vol. 10. – P. 997-1006.
576. In women with symptoms of cardiac ischemia, nonobstructive coronary arteries, and microvascular dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with improved microvascular function: A double-blind randomized study from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) / D.F. Pauly, B.D. Johnson, R.D. Anderson [et al.] // *Am. Heart J.* – 2011. – Vol. 162. – P. 678-684.
577. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril / J.B. Kostis, H.J. Kim, J. Rusnak [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 165. – P. 1637-1642.
578. Increased accumulation of tissue ACE in human atherosclerotic coronary artery disease / F. Diet, R.E. Prat, G.H. Berry [et al.] // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94. – P. 2756-2767.
579. Increased activity of vascular ACE related to atherosclerosis lesions in hyperlipidemic rabbits / H. Mitanchi, T. Bandoh, M. Kumura [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1996. – Vol. 271. – P. H1065-H1071.
580. Increased angiotensin II type 1 receptor expression in hypercholesterolemic atherosclerosis in rabbits / B.C. Yang, M.I. Phillips, D. Mohuczy [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1998. – Vol. 18. – P. 1433-1439
581. Increased NADH-oxidase-mediated superoxide production in the early stages of atherosclerosis: evidence for involvement of the rennin-angiotensin system / A. Warnholtz, G. Nickenig, E. Schulz [et al.] // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 2027-2033.
582. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction / ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 2202-2212.
583. Individualized Angiotensin-Converting Enzyme (ACE)-Inhibitor Therapy in Stable Coronary Artery Disease Based on Clinical and Pharmacogenetic Determinants: The PERindopril GENETic (PERGENE) Risk Model / [Electronic version] / R. Oemrawsingh, K. Akkerhuis, L. Van Vark [et al.] // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2016. – Vol. 5. – Available at: <http://jaha.ahajournals.org/content/5/3/e002688>.
584. Influence of oxidized low-density lipoprotein on vascular angiotensin II receptor expression / G. Nickenig, A. Sachinidis, S. Seewald [et al.] // *J. Hypertens.* – 1997. – Vol. 15 (Suppl.). – P. S27-S30.
585. Inhibition of angiotensin II signaling and recurrence of atrial fibrillation in AFFIRM / K.T. Murray, J.N. Rottman, P.G. Arbogast [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2004. – Vol. 1. – P. 669-675.
586. Inhibition of arterial thrombogenesis by quinapril but not losartan / A.A. Bavry, D. Li, D.S. Zander [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2000. – Vol. 5. – P. 121-127.
587. Inhibition of renin-angiotensin system (RAS) reduces ventricular tachycardia risk by altering connexin43 / S. Iravanian, A.A. Sovari, H.A. Lardin [et al.] // *J. Mol. Med. (Berl.).* – 2011. – Vol. 89. – P. 677-687.
588. Insulin stimulates endogenous angiotensin II production via a mitogen-activated protein kinase pathway in vascular smooth muscle cells / M.L. Tuck, F. Bounoua, P. Eslami [et al.] // *J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 22. – P. 1779-1785.
589. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study / B.M. Scirica, D.A. Morrow, C.P. Cannon [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 2326-2331.
590. Interaction of angiotensin II with the angiotensin type 2 receptor inhibits the cardiac transient outward potassium current / R. Caballero, R. Gomez, I. Moreno [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2004. – Vol. 62. – P. 86-95.
591. Interactions between angiotensin-I converting enzyme insertion/deletion polymorphism and response of plasma lipids and coronary atherosclerosis to treatment with fluvastatin: The lipoprotein and coronary atherosclerosis study / A.J. Marian, F. Safavi, L.Ferlic [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 89-95.

592. Intermediate but not low doses of aspirin can suppress angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough / A. Tenenbaum, E. Grossman, J. Shemesh [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2000. – Vol. 13. – P. 776-782.
593. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors / M. de Gasparo, K.J. Catt, T. Inagami [et al.] // *Pharmacol. Rev.* – 2000. – Vol. 52. – P. 415-472.
594. Intracoronary enalaprilat during angioplasty for acute myocardial infarction: alleviation of postischemic neurohumoral and inflammatory stress? / U. Schaefer, T. Kurz, H. Bonnemeier [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 261. – P. 188-200.
595. Intrarenal aminopeptidase N inhibition augments natriuretic responses to angiotensin III in angiotensin type 1 receptor-blocked rats / S.H. Padia, B.A. Kemp, N.L. Howell [et al.] // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 49. – P. 625-630.
596. Iron supplementation inhibits cough associated with ACE inhibitors / S-C. Lee, S.W. Park, D-K. Kim [et al.] // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 38. – P. 166-170.
597. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? / The DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26. – P. 688-696.
598. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction / ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group // *Lancet.* – 1995. – Vol. 345. – P. 669-685.
599. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study / K. Swedberg, M. Komajda, M. Böhm [et al.] // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 875-885.
600. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group KDIGO 2012. Clinical practice guideline for the evaluation and management of Chronic Kidney Disease (CKD) / *Kidney Int. Suppl.* – 2013. – Vol. 3. – P. 1-150.
601. Kinins contribute to the improvement of insulin sensitivity during treatment with angiotensin converting enzyme inhibitor / H. Tomiyama, T. Kushiro, H. Abeta [et al.] // *Hypertension.* – 1994. – Vol. 23. – P. 450-455.
602. LDL-cholesterol and angiographic progression in the QUIET trial / L. Cashin-Hemphill, R. Dinsmore, R. Chan [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 29 (suppl. A). – P. 85A (Abstract 725-1).
603. Left ventricular mass and volume with telmisartan, ramipril, or combination in patients with previous atherosclerotic events or with diabetes mellitus (from the ONgoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial [ONTARGET]) / B.R. Cowan, A.A. Young, C. Anderson [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 1484-1489.
604. Lisinopril improves arterial function in hyperlipidaemia / A.F. Lee, J.B. Dick, C.E. Bonnar, A.D. Struthers // *Clin. Sci. (Lond).* – 1999. – Vol. 96. – P. 441-448.
605. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial / E. Reisin, M.R. Weir, B. Falkner [et al.]; Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group // *Hypertension.* – 1997. – Vol. 30 (Pt. 1). – P. 140-145.
606. Liver fibrosis: a balance of ACEs? / F.J. Warner, J.S. Lubel, G.W. McCaughan [et al.] // *Clin. Sci. (Lond).* – 2007. – Vol. 113. – P. 108-118.
607. Local renin-angiotensin systems in cardiovascular tissues: localization and functional role / P. Stock, L. Liefeldt, M. Paul, D. Ganten // *Cardiology.* – 1995. – Vol. 86. – P. 2-8.
608. Locally administered perindopril improves healing in an ovariectomized rat tibial osteotomy model / [Electronic version] / X. Zhao, Z. Wu, Y. Zhang [et al.] // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7. – Available at: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0033228>.
609. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients / M. Flather, S. Yusuf, L. Kober [et al.]; ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 1575-1581.
610. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: the CALM II study / N.H. Andersen, P.L. Poulsen, S.T. Knudsen [et al.] // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28. – P. 273-277.
611. Long-term effect of captopril on plasma lipids in acute myocardial infarction: Possible mechanism of antiatherosclerotic effect of ace inhibition / Z. Vasiljević, A. Bošković, M. Ostojić [et al.] // *Facta universitatis: Medicine and Biology.* – 1999. – Vol. 6. – P. 69-72.

612. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: the Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT) / K.K. Teo, J.R. Burton, C.E. Buller [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 1748-1754.
613. Long-term effects of clinical outcome with low and high dose in the Captopril in Heart Insufficient Patients Study (CHIPS) / D.L. Clement, M. De Buyzere, M. Tomas, G. Vanavermaete // *Acta Cardiol*. – 2000. – Vol. 55. – P. 1-7.
614. Long-term effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria: Ten years of follow-up of Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) / F.P. Brouwers, F.W. Asselbergs, H.L. Hillege [et al.] // *Am. Heart J.* – 2011. – Vol. 161. – P. 1171-1178.
615. Long-term effects of perindopril on left ventricular structure and function in patients with stable coronary artery disease: a conventional and Doppler tissue echocardiographic pilot study / G. Pela, P. Pattoneri, M. Passera [et al.] // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. – 2009. – Vol. 10. – P. 781-786.
616. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension / J. Bosch, E. Lonn, J. Pogue [et al.]; HOPE/HOPE-TOO Study Investigators // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 1339-1346.
617. Long-term effects on plasma lipids of diet and drugs to treat hypertension / R.H. Grimm Jr, J.M. Flack, G.A. Grandits [et al.]; Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) Research Group // *JAMA*. – 1996. – Vol. 275. – P. 1549-1556.
618. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction / J.M. Al Suwaidi, S. Hamasaki, S.T. Higano [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P. 948-954.
619. Long-term renoprotection by perindopril or nifedipine in non-hypertensive patients with Type 2 diabetes and microalbuminuria / G. Jerums, T.J. Allen, D.J. Campbell [et al.]; Melbourne Diabetic Nephropathy Study Group // *Diabet. Med.* – 2004. – Vol. 21. – P.1192-1199.
620. Low doses of losartan and trandolapril improve arterial stiffness in hemodialysis patients / A. Ichihara, M. Hayashi, Y. Kaneshiro [et al.] // *Am. J. Kidney. Dis.* – 2005. – Vol. 45. – P. 866-874.
621. Low-dose dual blockade of the renin-angiotensin system in patients with primary glomerulonephritis / P. Rutkowski, L. Tylicki, M. Renke [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2004. – Vol. 43. – P. 260-268.
622. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT) / ALLHAT Collaborative Research Group // *JAMA*. – 2000. – Vol. 283. – P. 1967-1975.
623. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors / W. Cooper, S. Sonia Hernandez-Diaz, P. Arbogast [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 2443-2451.
624. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) / ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288. – P. 2981-2997.
625. Male fertility is dependent on dipeptidase activity of testis ACE / S. Fuchs, K. Frenzel, C. Hubert [et al.] // *Nat. Med.* – 2005. – Vol. 11. – P. 1140-1142.
626. Mannose 6-phosphate receptor-mediated internalization and activation of prorenin by cardiac cells / C. van Kesteren, A. Danser, F. Derkx [et al.] // *Hypertension*. – 1997. – Vol. 30. – P. 1389-1396.
627. Mechanism of increased angiotensin II levels in glomerular mesangial cells cultured in high glucose / R. Singh, A. Singh, N. Alavi, D. Leehey // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 873-880.
628. Mechanisms of apoptosis after ischemia and reperfusion: role of the renin-angiotensin system / P. Kossmehl, E. Kurth, S. Faramarzi [et al.] // *Apoptosis*. – 2006. – Vol. 11. – P. 347-358.
629. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation / A-J. Ouyang, Y-N. Lv, H-L. Zhong [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 115. – P. 901-906.
630. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and highrisk acute myocardial infarction / V. Lee, D. Rhew, M. Dylan [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 141. – P. 693-704.
631. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease / R. Kunz, C. Friedrich, M. Wolbers, J.F. Mann // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 148 – P. 30-48.

632. Microalbuminuria in nondiabetic adults: relation of blood pressure, body mass index, plasma cholesterol levels, and smoking: The Gubbio Population Study / M. Cirillo, L. Senigalliesi, M. Laurenzi [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 158. – P. 1933-1939.
633. Moexipril shows a long duration of action related to an extended pharmacokinetic half-life and prolonged ACE inhibition / W. Cawello, H. Boekens, J. Waitzinger, U. Miller // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 40. – P. 9-17.
634. Molecular recognition and regulation of human angiotensin-I converting enzyme (ACE) activity by natural inhibitory peptides / [Electronic version] / G. Masuyer, S.L.U. Schwager, E.D. Sturrock [et al.] // *Scientific Reports.* – 2012. – Vol. 2. – Available at: [www.nature.com/scientificreports](http://www.nature.com/scientificreports).
635. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction / S. Haffner, S. Lehto, T. Rönnemaa [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 229-234.
636. Myocardial infarction increases ACE2 expression in rat and humans / L.M. Burrell, J. Risvanis, E. Kubota [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 369-375.
637. Myocardial perfusion during long-term angiotensin-converting enzyme inhibition or  $\beta$ -blockade in patients with essential hypertension / N.H. Buus, M. Bottcher, C.G. Jorgensen [et al.] // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 44. – P. 465-470.
638. Myocardial protection with enalaprilat in patients unresponsive to ischemic preconditioning during percutaneous coronary intervention / I. Ungi, A. Palinkas, A. Nemes [et al.] // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 86. – P. 827-834.
639. N-acetyl-serylalanyl-proline attenuates renal injury and dysfunction in hypertensive rats with reduced renal mass: council for high blood pressure research / T.D. Liao, X.P. Yang, M. D'Ambrosio [et al.] // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 55. – P. 459-467.
640. NADPH oxidase and heart failure / C.E. Murdoch, D.J. Grieve, A.C. Cave [et al.] // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 6. – P.148-153.
641. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification / A.S. Levey, J. Coresh, E. Balk [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 139. – P. 137-147.
642. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 39, Suppl 1. – P. S1–S266.
643. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial / M. Ledwidge, J. Gallagher, C. Conlon // *JAMA.* – 2013. – Vol. 310. – P. 66-74.
644. Nephilysin inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a clinical review / J. King, A. Bress, A. Reese, M. Munger // *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.* – 2015. – Vol. 35. – P. 823-837.
645. Neurohormonal and clinical responses to high- versus low-dose enalapril therapy in chronic heart failure / W. Tang, R. Vagelos, Y. Yee [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 70-78.
646. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics / S. Mangiafico, L.C. Costello-Boerrigter, I.A. Andersen [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 886-893.
647. NF- $\kappa$ B-dependent transcriptional regulation of the cardiac *scn5a* sodium channel by angiotensin II / L. Shang, S. Sanyal, A. Pfahnl [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2008. – Vol. 294. – P. C372- C379.
648. Novel angiotensin peptides regulate blood pressure, endothelial function, and natriuresis / C. Ferrario, M. Chappell, R. Dean, S. Iyer // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1998. – Vol. 9. – P.1716-1722.
649. Novel mode of action of angiotensin I converting enzyme inhibitors / T. Ignjatovic, F. Tan, V. Brovkovich [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 16847-16852.
650. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs Enalapril (OCTAVE) trial / J.B. Kostis, M. Packer, H.R. Black [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 17. – P. 103-111.
651. Oral captopril versus placebo among 13634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-I) / Chinese Cardiac Study Collaborative Group // *Lancet.* – 1995. – Vol. 345. – P. 686-687.

652. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM / P. Tatti, M. Pahor, R.P. Byington [et al.] // *Diabetes Care*. – 1998. – Vol. 21. – P. 597-603.
653. Oxidative stress markers are associated with persistent atrial fibrillation / R.B. Neuman, H.L. Bloom, I. Shukrullah [et al.] // *Clin. Chem*. – 2007. – Vol. 53. – P. 1652-1657.
654. Oxidized LDL upregulates angiotensin II type 1 receptor expression in cultured human coronary artery endothelial cells: the potential role of transcription factor NF-kappa B / D. Li, T. Saldeen, F. Romeo, J.L. Mehta // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 1970-1976.
655. Patients with acute coronary syndromes and elevated levels of natriuretic peptides: the results of the AVANT GARDE-TIMI 43 Trial / B. Scirica, D. Morrow, C. Bode [et al.] // *Eur. Heart J*. – 2010. – Vol. 31. – P. 1993-2005.
656. Perindopril improves six minute walking distance in older patients with left ventricular systolic dysfunction: a randomised double blind placebo controlled trial / S.D. Hutcheon, N.D. Gillespie, I.K. Crombie [et al.] // *Heart*. – 2002. – Vol. 88. – P. 373-377.
657. PERTINENT – perindopril-thrombosis, inflammation, endothelial dysfunction and neurohormonal activation trial: a sub-study of the EUROPA study / Scientific Committee of the PERTINENT Sub-Study, EUROPA-PERTINENT Investigators // *Cardiovasc. Drugs Ther*. – 2003. – Vol. 17. – P. 83-91.
658. Pharmacogenetic interactions between angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure / D. McNamara, R. Holubkov, L. Postava [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2004. – Vol. 44. – P. 2019-2026.
659. Pharmacogenetics of ACE inhibitor-induced angioedema and cough: a systematic review and meta-analysis / S.H. Mahmoudpour, M. Leusink, L. van der Putten [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2013. – Vol. 14. – P. 249-260.
660. Physiology of the (pro)renin receptor: Wnt of change? / G. Sihn, A. Rousselle, L. Vilianovitch [et al.] // *Kidney Int*. – 2010. – Vol. 78. – P. 246-256.
661. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin / G. Nguyen, F. Delarue, C. Burcklé [et al.] // *J. Clin. Invest*. – 2002. – Vol. 109. – P. 1417-1427.
662. Plasma endothelin in congestive heart failure: effect of the ACE inhibitor, fosinopril / S. Galatius-Jensen, H. Wroblewski, C. Emmeluth [et al.] // *Cardiovasc Res*. – 1996. – Vol. 32. – P. 1148-1154.
663. Plasma prorenin response to human chorionic gonadotropin in ovarian-hyperstimulated women: correlation with the number of ovarian follicles and steroid hormone concentrations / J. Itskovitz, J. Sealey, N. Glorioso, Z. Rosenwaks // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1987. – Vol. 84. – P. 7285-7289.
664. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial / M. Huelsmann, S. Neuhold, M. Resl [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2013. – Vol. 62. – P. 1365-1372.
665. Post acute myocardial infarction: The Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study (FAMIS) / C. Borghi, P. Marino, P. Zardini [et al.] // *Am. J. Hypertens*. – 1997. – Vol. 10 (Pt 2). – P. 247S-254S.
666. Potential vascular mechanisms of ramipril induced increases in walking ability in patients with intermittent claudication / A.A. Ahimastos, C. Latouche, A.K. Natoli, [et al.] // *Circ. Res*. – 2014. – Vol. 114. – P. 1144-1155.
667. Potentiation of adrenaline-induced platelet aggregation by angiotensin II / Y.A. Ding, D.E. MacIntyre, C.J. Kenyon, P.F. Semple // *Thromb. Haemost*. – 1985. – Vol. 54. – P. 717-720.
668. Potentiation of endothelium-dependent relaxation to bradykinin by angiotensin-I converting enzyme inhibitors in canine coronary artery involves both endothelium-derived relaxing and hyperpolarizing factors / J. Mombouli, S. Illiano, T. Nagao [et al.] // *Circul. Res*. – 1992. – Vol. 71. – P. 137-144.
669. Practice bulletin no. 125: chronic hypertension in pregnancy / ACOG // *Obstet. Gynecol*. – 2012. – Vol. 119 (Pt. 1) – P. 396
670. Pregnancy outcome after in utero exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers / O. Diav-Citrin, S. Shechtman, Y. Halberstadt [et al.] // *Reproductive Toxicology*. – 2011. – Vol. 31. – P. 540-545.
671. Pressure independent and dose-dependent remodeling of the carotid artery after perindopril in diabetic hypertensive patients (abstract) / A.I. Tropeano, P. Boutouyrie, B. Pannier [et al.] // *J. Hypertens*. – 2005. – Vol. 23 (Suppl 2). – P. 5225.



672. Prevention of aortic fibrosis by N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline in angiotensin II-induced hypertension / C.X. Lin, N.E. Rhaleb, X.P. Yang, [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2008. – Vol. 295. – P. H1253-H1261.
673. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial / B. Dahlof, P.S. Sever, N.R. Poulter [et al.]; ASCOT Investigators // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 895-906.
674. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension / J.B. Kostis, B.R. Davis, J. Cutler [et al.]; SHEP Cooperative Research Group // *JAMA.* – 1997. – Vol. 278. – P. 212-216.
675. Prevention of recurrent lone atrial fibrillation by the angiotensin-II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients / F. Belluzzi, L. Sernesi, P. Preti [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53. – P. 24-29.
676. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients / E.J. Mills, B. Rachlis, P. Wu, [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52. – P. 1769-1781.
677. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients / F. Perticone, R. Ceravolo, A. Pujia [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 191-196.
678. PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 1033-1041.
679. Proinflammatory actions of angiotensins / M. Ruiz-Ortega, O. Lorenzo, Y. Suzuki [et al.] // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2001. – Vol. 10. – P. 321-329.
680. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy / A. Kadish, A. Dyer, J.P. Daubert [et al.]; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 2151-2158.
681. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study / H. Schrader, L.J. Stovner, G. Helde [et al.] // *BMJ.* – 2001. – Vol. 322. – P. 19-22.
682. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction / S.H. Hohnloser, K.H. Kuck, P. Dorian [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 2481-2488.
683. Prorenin accumulation and activation in human endothelial cells. Importance of mannose 6-phosphate receptors / M.M.E.D. van den Eijnden, J.J. Saris, R.J.A. de Bruin [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2001. – Vol. 21. – P. 911-916.
684. Prorenin receptor is essential for normal podocyte structure and function / Y. Oshima, K. Kinouchi, A. Ichihara [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – Vol. 22. – P. 2203-2212.
685. Prorenin receptor is essential for podocyte autophagy and survival / F. Riediger, I. Quack, F. Qadri [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – Vol. 22. – P. 2193-2202.
686. Prorenin-induced myocyte proliferation: no role for intracellular angiotensin II / J.J. Saris, M.M. van den Eijnden, J.M. Lamers [et al.] // *Hypertension.* – 2002. – Vol. 39 (Pt. 2). – P. 573-577.
687. Protective effects of sulfhydryl-containing angiotensin converting enzyme inhibitors against free radical injury in endothelial cells / I.T. Mak, A.M. Freedman, B.F. Dickens, W.B. Weglicki // *Biochem. Pharmacol.* – 1990. – Vol. 40. – P. 2169-2175.
688. Proteolytic processing of human prorenin in renal and non-renal tissues / T.L. Reudelhuber, D. Ramla, L. Chiu [et al.] // *Kidney Int.* – 1994. – Vol. 46. – P. 1522-1524.
689. Pulse pressure and isolated systolic hypertension: association with microalbuminuria / M. Cirillo, D. Stellato, M. Laurenzi [et al.]; the GUBBIO Study Collaborative Research Group // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 58. – P. 1211-1218.
690. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study / R.G. Asmar, J. Topouchian, B. Pannier [et al.] // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 19. – P. 813-818.
691. Quinapril in patients with congestive heart failure: controlled trial versus captopril / D. Acanfora, G. Furgi, L. Trojano [et al.] // *Am. J. Ther.* – 1997. – Vol. 4. – P. 181-188.

692. Quinapril treatment increases insulin-stimulated endothelial function and adiponectin gene expression in patients with type 2 diabetes / T.S. Hermann, W. Li, H. Dominguez [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 1001-1008.
693. Ramipril prior to thrombolysis attenuates the early increase of PAI-1 in patients with acute myocardial infarction / A. Wagner, H. Herkner, W. Schreiber [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2002. – Vol. 88. – P. 180-185.
694. Ramipril-induced agranulocytosis confirmed by a lymphocyte cytotoxicity test / N. Horowitz, M. Molnar, Y. Levy [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* – 2005. – Vol. 329. – P. 52-53.
695. Randomised comparison of losartan vs. captopril on quality of life in elderly patients with symptomatic heart failure: the losartan heart failure ELITE quality of life substudy / A.J. Cowley, B.L. Wiens, R. Segal [et al.]; ELITE Investigators // *Qual. Life Res.* – 2000. – Vol. 9. – P. 377-384.
696. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study / C.E. Mogensen, S. Neldam, I. Tikkanen [et al.] // *BMJ.* – 2000. – Vol. 321. – P. 1440-1444.
697. Randomised controlled trial of enalapril and beta blockers in non-diabetic chronic renal failure / T. Hannedouche, P. Landais, B. Goldfarb [et al.] // *BMJ.* – 1994. – Vol. 309. – P. 833-837.
698. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria / The EUCLID Study Group // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349. – P. 1787-1792.
699. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack / PROGRESS Collaborative Group // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 1033-1041.
700. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE) / B. Pitt, R. Segal, F.A. Martinez [et al.] // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349. – P. 747-752.
701. Randomised trial of ramipril in repaired tetralogy of Fallot and pulmonary regurgitation: the APPROPRIATE study (Ace inhibitors for Potential PRevention Of the deleterious effects of Pulmonary Regurgitation In Adults with repaired TEtralogy of Fallot) / S.V. Babu-Narayan, A. Uebing, P.A. Davlouros [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 154. – P. 299-305.
702. Randomised, double blind, multicentre comparison of hydrochlorothiazide, atenolol, nitrendipine, and enalapril in antihypertensive treatment: results of the HANE study / T. Philipp, M. Anlauf, A. Distler [et al.] // *BMJ.* – 1997. – Vol. 315. – P. 154-159.
703. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in Swedish Trial of Old Patients with Hypertension-2 study / L. Hansson, L.H. Lindholm, T. Ekbom [et al.] // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354. – P. 1751-1756.
704. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) / M.D. Flather, M.C. Shibata, A.J.S. Coats [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 215-225.
705. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. / S. MacMahon, N. Sharpe, G. Gamble [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36. – P. 438-443.
706. Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: a prospective clinical study / K. Gaddam, C. Corros, E. Pimenta [et al.] // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 55. – P. 1137-1142.
707. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. Lang, L. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* – 2015. – Vol. 16. – P. 233-270.
708. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S. Nagueh, C. Appleton, T. Gillebert [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 10. – P. 165-193.
709. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis

- of the Captopril Prevention Project (CAPP) / L. Niskanen, T. Hedner, L. Hansson [et al.] // *Diabetes Care*. – 2001. – Vol. 24. – P. 2091-2096.
710. Reduction of QT and QTc dispersion during long-term treatment of systemic hypertension with enalapril / J.R. Gonzales-Juanately, J.M. Caria-Acuna, A. Pose [et al.] // *Am. J. Card.* – 1998. – Vol. 81. – P. 170-174.
711. Reflex sympathetic activation induces acute insulin resistance in the human forearm / K.A. Jamerson, S. Julius, T. Gudbrandsson [et al.] // *Hypertension*. – 1993. – Vol. 21. – P. 618-662.
712. Regression of left ventricular hypertrophy with ramipril, independently of blood pressure reduction: the HYCAR study / M. Lièvre, P. Guéret, C. Gayet [et al.] // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* – 1995. – Vol. 88, Special issue 2. – P. 35-42.
713. Regression of radial artery wall hypertrophy and improvement of carotid artery compliance after long term antihypertensive treatment: the PERICLES study / X. Girerd, C. Giannattasio, C. Moulin [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 31. – P. 1064-1073.
714. Regulation by aldosterone of Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase mRNAs, protein synthesis, and sodium transport in cultured kidney cells / F. Verrey, E. Schaerer, P. Zoerkler [et al.] // *J. Cell. Biol.* – 1987. – Vol. 104. – P. 1231-1237.
715. Relation of aldosterone "escape" despite angiotensin-converting enzyme inhibitor administration to impaired exercise capacity in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy / M. Ciccoira L. Zanolla, L. Franceschini [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 89. – P. 403-407.
716. Relationships of quality-of-life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension Study / R.H. Grimm Jr., G.A. Grandits, J.A. Cutler [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 157. – P.638-648.
717. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes / M. Mauer, B. Zinman, R. Gardiner [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 40-51.
718. Renal angiotensin type 2 receptors mediate natriuresis via angiotensin III in the angiotensin II type 1 receptor-blocked rat / S.H. Padia, N.L. Howell, H.M. Siragy [et al.] // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 47. – P. 537-544.
719. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy / P. Ruggenenti, A. Perna, G. Gherardi [et al.] // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 1252-1256.
720. Renal hemodynamic and natriuretic effects of concomitant angiotensin-converting enzyme and neutral endopeptidase inhibition in men / F. Regamey, M. Maillard, J. Nussberger [et al.] // *Hypertension*. – 2002. – Vol. 40. – P. 266-272.
721. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial / G.L. Bakris, P.A. Sarafidis, M.R. Weir [et al.]; ACCOMPLISH Trial investigators // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375. – P. 1173-1181.
722. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (theONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial / J.F. Mann, R.E. Schmieder, M. McQueen [et al.] // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372. – P. 547-553.
723. Renal vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase / C.A. Wagner, K.E. Finberg, S. Breton [et al.] // *Physiol. Rev.* – 2004. – Vol. 84. – P. 1263-1314.
724. Renin release / F. Schweda, U. Friis, C. Wagner [et al.] // *Physiology*. – 2007. – Vol. 22. – P. 310-319.
725. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade for cardiovascular diseases: current status / T.K. Ma, K.K. Kam, B.P. Yan, Y-Y. Lam // *Br. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 160. – P. 1273-1292.
726. Renin-containing Müller cells of the retina display endocrine features / J.L. Berka, A.J. Stubbs, D.Z. Wang [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1995. – Vol. 36. – P. 1450-1458.
727. Repair of coronary arterioles after treatment with perindopril in hypertensive heart disease / B. Schwartzkopff, M. Brehm, M. Mundhenke, B. Strauer // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 36. – P. 220-225.
728. Reproducibility and clinical value of the trough-to-peak ratio of the antihypertensive effect: evidence from the SAMPLE study / S. Omboni, R. Fogari, P. Palatini [et al.] // *Hypertension*. – 1998. – Vol. 32. – P. 424-429.

729. Requirement of prorenin receptor and vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase-mediated acidification for Wnt signaling / C. Cruciat, B. Ohkawara, S. Acebron [et al.] // *Science*. – 2010. – Vol. 327. – P. 459-463.
730. Restenosis, reocclusion and adverse cardiovascular events after successful balloon angioplasty of occluded versus nonoccluded coronary arteries. Results from the Multicenter American Research Trial With Cilazapril After Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (MARCATOR) / P.B. Berger, D.R. Holmes Jr, E.M. Ohman [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 27. – P. 1-7.
731. Retraction-Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial // *Lancet*. – 2009. – Vol. 374. – P. 1226.
732. Reversible inhibitory effects and absence of toxicity of the tetrapeptide acetyl-N-Ser-AspLys-Pro (AcSDKP) in human long-term bone marrow culture / D. Bonnet, F.M. Lemoine, E. Khoury [et al.] // *Exp. Hematol.* – 1992. – Vol. 20. – P. 1165-1169.
733. Role of angiotensin converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms in angiotensin converting enzyme inhibitor-mediated antiproteinuric action in type 2 diabetic nephropathy patients / N. Aggarwal, P. K. Kare, P. Varshney [et al.] // *World J. Diabetes*. – 2017. – Vol. 8. – P. 112-119.
734. Role of angiotensin II in glucose-induced inhibition of mesangial matrix degradation / R. Singh, N. Alavi, A.K. Singh, D.J. Leehey // *Diabetes*. – 1999. – Vol. 48. – P. 2066-2073.
735. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system beyond blood pressure regulation: molecular and cellular mechanisms involved in end-organ damage during arterial hypertension / [Electronic version] / N. Muñoz-Durango, C.A. Fuentes, A.E. Castillo [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17. – Available at: <http://doi.org/10.3390/ijms17070797>.
736. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure / J. Kjekshus, E. Apetrei, V. Barrios [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 2248-2261.
737. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data / O.J. Ziff, D.A. Lane, M. Samra [et al.] // *BMJ*. – 2015. – Vol. 351. – P. h4451.
738. Short- and long-term effects of early fasinopril administration in patients with acute anterior myocardial infarction undergoing intravenous thrombolysis: results from the Fasinopril in Acute Myocardial Infarction Study. FAMIS Working Party / C. Borghi, P. Marino, P. Zardini // *Am. Heart J.* – 1998. – Vol. 136. – P. 213-225.
739. Short-term metabolic effects of the ACE-inhibitor benazepril in type 2 diabetes mellitus associated with arterial hypertension / P. De Feo, E. Torlone, G. Perriello [et al.] // *Diabetes Metab.* – 1992. – Vol. 18. – P. 283-288.
740. Six-month effects of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together withdrawn six weeks after acute myocardial infarction: the GISSI-3 trial / Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 27. – P. 337-344.
741. Specific prorenin/renin binding (ProBP). Identification and characterization of a novel membrane site / J. Sealey, D. Catanzaro, T. Lavin [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 1996. – Vol. 9. – P. 491-502.
742. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction / B. Pitt, M.A. Pfeffer, S.F. Assmann [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 370. – P. 1383-1392.
743. Standards of Medical Care in Diabetes –2017 / American Diabetes Association // *Diabetes Care*. – 2017. – Vol. 40, suppl 1. – P. S1-S142.
744. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice / A. Maisel, C. Mueller, K. Adams [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2008. – Vol. 10. – P. 824-839.
745. Stimulation of irritant receptors and C fibres in the lungs by prostaglandins / H.M. Coleridge, J.C. Coleridge, M. Ginzl [et al.] // *Nature*. – 1976. – Vol. 264. – P. 451-453.
746. *Stockley's Drug Interactions* / [Electronic version] / Edited by C.L. Preston. – 2016. – Available at: [http://www.pharmpress.com/product/MC\\_STOCK/stockleys-drug-interactions](http://www.pharmpress.com/product/MC_STOCK/stockleys-drug-interactions).
747. Structure of recombinant human renin, a target for cardiovascular-active drugs, at 2.5 Å resolution / A.R. Sielecki, K. Hayakawa, M. Fujinaga [et al.] // *Science*. – 1989. – Vol. 243. – P. 1346-1351.
748. Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor / J.M. Wood, J. Maibaum, J. Rahuel [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2003. – Vol. 308. – P. 698-705.

749. Studies on experimental hypertension. I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia / H. Goldblatt, J. Lynch, R.F. Hanzal, W.W. Summerville // *J. Exp. Med.* – 1934. – Vol. 59. – P. 347-379.
750. Systematic review: Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension / D.B. Matchar, D.C. McCrory, L.A. Orlando [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 148. – P. 16-29.
751. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events / ONTARGET Investigators; S. Yusuf, K. Teo, J. Pogue [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 1547-1559.
752. Teratogenicity of first trimester ACE inhibitors // *Arch. Dis. Child.* – 2006. – Vol. 91. – P. 840.
753. TGF-beta impairs renal autoregulation via generation of ROS / K. Sharma, A. Cook, M. Smith [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2005. – Vol. 288. – P. F1069-F1077.
754. The (pro)renin receptor. A decade of research: what have we learned? / M. Krop, X. Lu, A.H. Jan Danser, M. E. Meima // *Pflugers Arch.* – 2013. – Vol. 465. – P. 87-97.
755. The (pro)renin receptor/ATP6AP2 is essential for vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase assembly in murine cardiomyocytes / K. Kinouchi, A. Ichihara, M. Sano [et al.] // *Circ Res.* – 2010. – Vol. 107. – P. 30-34.
756. The Aliskiren Trial to Minimize OutcomeS in Patients with HEart failure trial (ATMOSPHERE): revised statistical analysis plan and baseline characteristics / H. Krum, J. McMurray, W. Abraham; ATMOSPHERE Committees and Investigators // *Eur J Heart Fail.* – 2015. – Vol. 17. – P. 1075-1083.
757. The amino acid sequence of hypertensin II / L.T. Skeggs, Jr, K.E. Lentz, J.R. Kahn [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1956. – Vol. 104. – P. 193-197.
758. The angiotensin IV/AT4 receptor / S.R. Chay, R. Fernando, G. Peck [et al.] // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2004. – Vol. 61. – P. 2728-2737.
759. The angiotensin-converting enzyme inhibitor, fosinopril, and the angiotensin II receptor antagonist, losartan, inhibit LDL oxidation and attenuate atherosclerosis independent of lowering blood pressure in apolipoprotein E deficient mice / T. Hayek, J. Attias, R. Coleman [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 1999. – Vol. 44. – P. 579-587.
760. The biochemistry of the renin-angiotensin system and its role in hypertension / L.T. Skeggs, Jr, F.E. Dorer, J.R. Kahn [et al.] // *Am. J. Med.* – 1976. – Vol. 60. – P. 737-748.
761. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial / CIBIS-II Investigators and Committees // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353. – P. 9-13.
762. The COOPERATE trial: a letter of concern / R. Kunz, M. Wolbers, T. Glass, J.F. Mann // *Lancet.* – 2008. – Vol. 371. – P. 1575-1576.
763. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting / E. Roberts, A.J. Ludman, K. Dworzynski [et al.] // *BMJ.* – 2015. – Vol. 350. – P. h910.
764. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy / E.J. Lewis, L.G. Hunsicker, R.P. Bain, R.D. Rohde // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329. – P. 1456-1462.
765. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure / Digitalis Investigation Group // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 525-533.
766. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy / C.A. Daly, K.M. Fox, W.J. Remme [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 1369-1378.
767. The effect of prostaglandins E1, E2 and F2 alpha and indomethacin on the sensitivity of glycolysis and glycogen synthesis to insulin in stripped soleus muscles of the rat / B. Leighton, L. Budohoski, F.J. Lozeman [et al.] // *Biochem. J.* – 1985. – Vol. 227. – P. 337-340.
768. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure / B. Pitt, F. Zannad, W.J. Remme [et al.]; Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 709-717.
769. The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials / D. Preiss, R.T. Campbell, H.M. Murray [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36. – P. 1536-1546.
770. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction / E. Ambrossioni, C. Borghi, B. Magnani [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 332. – P. 80-85.

771. The effect of trandolapril and its fixed-dose combination with verapamil on proteinuria in normotensive adults with type 2 diabetes / A.F. Rubio-Guerra, A. Arceo-Navarro, G. Vargas-Ayala [et al.] // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27. – P. 1688-1691.
772. The effect of treatment based on a diuretic (indapamide) +/- ACE inhibitor (perindopril) on fractures in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) / R. Peters, N. Beckett, L. Burch [et al.] // *Age Ageing*. – 2010. – Vol. 39. – P. 609-616.
773. The effect of treatment with bisoprolol-first versus enalapril-first on cardiac structure and function in heart failure / L.L. van de Ven, D.J. van Veldhuisen, M. Goulder [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 144. – P. 59-63.
774. The effect of valsartan, captopril, or both on atherosclerotic events after acute myocardial infarction: an analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) / J. McMurray, S. Solomon, K. Pieper [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 726-733.
775. The efficacy of telmisartan compared with perindopril in patients with mild-to-moderate hypertension / I. Nalbantgil, S. Nalbantgil, F. Ozerkan [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* – 2004. – Suppl. 145. – P. 50-54.
776. The existence of two forms of hypertensin / L.T. Skeggs, Jr., W.H. Marsh, J.R. Kahn, N.P. Shumway // *J. Exp. Med.* – 1954. – Vol. 99. – P. 275-282.
777. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients / L. Liu, Y. Zhang, G. Liu [et al.] // *J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 23. – P. 2157-2172.
778. The Hazards of Dual Renin-Angiotensin Blockade in Chronic Kidney Disease / E. Ku, J. Park, J. Vidhun, V. Campese // *Arch. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 169. – P. 1015-1018.
779. The hemodynamic effects of long-term ACE inhibition with fosinopril in patients with heart failure / S. Sharma, D. Deitchman, J.S. Eni [et al.]; Fosinopril Hemodynamics Study Group // *Am. J. Ther.* – 1999. – Vol. 6. – P. 181-189.
780. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up / T. Almdal, H. Scharling, J.S. Jensen, H. Vestergaard // *Arch. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 164. – P. 1422-1426.
781. The long-term impact of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and hospital admissions in patients with left ventricular dysfunction after a myocardial infarction: follow-up to 12 years / P. Buch, S. Rasmussen, S.Z. Abildstrom [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 26. – P. 145-152.
782. The P.I.C.X.E.L study: benefits of Preterax on LVH reduction / B. Dahlof, P. Gosse, O. Gueret [et al.] // *J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 22 (Suppl. 2). – P. S410, Abstract S9.
783. The past, present and future of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition / R.J. Mentz, G.L. Bakris, B. Waeber [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 167. – P. 1677-1687.
784. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study / J.G.F. Cleland, M. Tendera, J. Adamus [et al.] // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 2338-2345.
785. The pregnancy-induced increase of plasma angiotensin-(1-7) is blunted in gestational diabetes / A.I. Nogueira, R.A.S. Santos, A.C. Simões e Silva [et al.] // *Regul. Pep.* – 2007. – Vol. 141. – P. 55-60.
786. The preparation, purification, and amino acid sequence of a polypeptide renin substrate / L.T. Skeggs, Jr., J.R. Kahn, K. Lentz, N.P. Shumway // *J Exp. Med.* – 1957. – Vol. 106. – P. 439-453.
787. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart / M. Bartnik, L. Rydén, R. Ferrari [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 1880-1890.
788. The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function / B. Pitt, B. O'Neill, R. Feldman [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 87. – P. 1058-1063.
789. The rapidity of drug dose escalation influences blood pressure response and adverse effects burden in patients with hypertension: the Quinapril Titration Interval Management Evaluation (ATIME) Study. ATIME Research Group. / J.M. Flack, C. Yunis, J. Preisser [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160. – P. 1842-1847.
790. The role of aldosterone receptor blocker therapy in hypertension and heart failure / G. Santese, C. Stefano, G. Belletti [et al.] // *IJC Metabolic & Endocrine.* – 2015. – Vol. 8. – P. 34-37.

791. The role of angiotensin AT1 receptor-associated protein in reninangiotensin system regulation and function / K. Tamura, Y. Tanaka, Y. Tsurumi, [et al.] // *Current Hypertension Reports*. – 2007. – Vol. 9. – P. 121-127.
792. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial / H. Lithell, L. Hansson, I. Skoog [et al.] // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21. – P. 875-886.
793. The substance causing renal hypertension / E. Braun-Menendez, J.C. Fasciolo, L.F. Leloir, J.M. Muñoz // *J. Physiol.* – 1940. – Vol. 98. – P. 283-298.
794. The therapeutic potential of Angiotensin-(1-7) as a novel Renin Angiotensin System mediator / A.C. Simões e Silva, S.V.B. Pinheiro, R.M. Pereira [et al.] // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 6. – P. 603-609.
795. The ubiquitous mineralocorticoid receptor: clinical implications / U.A. Hawkins, E.P. Gomez-Sanchez, C.M. Gomez-Sanchez, C.E. Gomez-Sanchez // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2012. – Vol. 4. – P. 573-580.
796. Theophylline in the inhibition of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough / M. Cazolla, M.G. Matera, G. Liccardi [et al.] // *Respiration.* – 1993. – Vol. 60. – P. 212-215.
797. Therapeutic resistance to angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition is related to pharmacodynamic and -kinetic factors in 5/6 nephrectomized rats / W.A. Windt, R.P. van Dokkum, C.A. Kluppel [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 580. – P. 231-240.
798. Therapeutic targeting of insulin-regulated aminopeptidase: heads and tails? / A.L. Albiston, G.R. Peck, H.R. Yeatman [et al.] // *Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 116. – P. 417-427.
799. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials / A.V. Hernandez, A. Usmani, A. Rajamanickam, A. Moheet // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2011. – Vol. 11. – P. 115-128.
800. Three candidate genes and angiotensin converting enzyme inhibitor-related cough / R. Zee, V. Rao, R. Paster [et al.] // *Hypertension.* – 1998. – Vol. 31. – P. 925-928.
801. Thrombo-embolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm. A joint consensus document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis / G.Y.H. Lip, P. Ponikowski, F. Andreotti [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14. – P. 681-695.
802. Thromboxane antagonism and cough induced by angiotensin-convertingenzyme inhibitor / P.L. Malini, E. Strocchi, M. Zanardi [et al.] // *Lancet.* – 1997. – Vol. 350. – P.15-18.
803. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38) / R. Turner, R. Holman, I. Stratton [et al.] // *BMJ.* – 1998. – Vol. 317. – P. 703-713.
804. Toxicity study of the angiotensin converting enzyme inhibitor rentiapril in rats / K. Takase, T. Ikuse, H. Aono, A. Okahara // *Arzneimittelforschung.* – 1995. – Vol. 45. – Vol. 15-18.
805. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction / O.D. Pedersen, H. Bagger, L. Kober [et al.] // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100. – P. 376-380.
806. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older / N.S. Beckett, R. Peters, A.E. Fletcher [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 1887-1898.
807. Treatment with verapamil and trandolapril in patients with congestive heart failure and angina pectoris or myocardial infarction. The DAVIT Study Group. Danish Verapamil Infarction Trial / J.F. Hansen, L. Hagerup, B. Sigurd [et al.] // *Am. Heart J.* – 1997. – Vol. 134 (Pt. 2). – P. S48-52.
808. Two-year time course and significance of neurohumoral activation in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study / P. Vantrimpont, J.L. Rouleau, A. Ciampi [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1998. – Vol. 19. – P. 1552-1563.
809. Type 2 diabetes mellitus worsens arterial stiffness in hypertensive patients through endothelial dysfunction / R. Bruno, G. Penno, G. Daniele [et al.] // *Diabetologia.* – 2012. – Vol. 55. – P. 1847-1855.
810. Unique case of presumed lisinopril-induced hepatotoxicity / S.K. Zalawadiya, S. Sethi, S. Loe [et al.] // *Am. J. Health. Syst. Pharm.* – 2010. – Vol. 67. – P.1354-1356.
811. Upregulation of vascular angiotensin II receptor gene expression by low-density lipoprotein in vascular smooth muscle cells / G. Nickenig, A. Sachinidis, F. Michaelsen [et al.] // *Circulation.* – 1997. – Vol. 95. – P. 473-478.

812. Urine albumin/creatinine ratio and echocardiographic left ventricular structure and function in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. Losartan Intervention for Endpoint Reduction / K. Wachtell, V. Palmieri, M.H. Olsen [et al.] // *Am. Heart J.* – 2002. – Vol. 143. – P. 319-326.
813. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus / M. Ravid, D. Brosh, Z. Levi [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 128. – P. 982-988.
814. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study / K.C. Ueng, T.P. Tsai, W.C. Yu [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 2090-2098.
815. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial / J. Bosch, S. Yusuf, J. Pogue [et al.] // *BMJ.* – 2002. – Vol. 324. – P. 699-702.
816. Usefulness of losartan, captopril, and furosemide in preventing nitrate tolerance and improving control of unstable angina pectoris / G. Cotter, E. Metzkor-Cotter, E. Kaluski [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 82. – P. 1024-1029.
817. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. / M.T. Cooney, A.L. Dudina, I.M. Graham [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. – Vol. 54. – P. 1209-1227.
818. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both / M.A. Pfeffer, J.J. McMurray, E.J. Velazquez [et al.]; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 1893-1906.
819. Vascular actions of brain natriuretic peptide: modulation by atherosclerosis and neutral endopeptidase inhibition / J.A. Schirger, J.A. Grantham, I.J. Kullo [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000 – Vol. 35. – P. 796-801.
820. Vasodilator therapy of hypertensive acute left ventricular failure: comparison of captopril-prazosin with hydralazine-isosorbide dinitrate / A.Q. Adigun, O.E. Ajayi, G.G. Sofowora, A.A. Ajayi // *Int. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 67. – P. 81-86.
821. Vasopeptidase inhibitors: a new therapeutic concept in cardiovascular disease? / R. Corti, J.C. Burnett, J.L. Rouleau [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 1856-1862.
822. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm / S. Homma, J.L.P. Thompson, P.M. Pullicino [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366. – P. 1859-1869.
823. Which markers of subclinical organ damage to measure in individuals with high normal blood pressure? / T. Sehestedt, J. Jeppesen, T.W. Hansen [et al.] // *J. Hypertens.* – 2009 – Vol. 27. – P. 1165-1171.