

УДК 616.12-085.35

С.В. Білецький
М.І. ДемешкоБуковинська державна медична академія
м. Чернівці**ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРІВ
АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮВАЛЬНОГО
ФЕРМЕНТУ В КАРДІОЛОГІЧНІЙ
ПРАКТИЦІ****Ключові слова:** інгібітори ангіо-
тензинперетворюючого ферменту,
інфаркт міокарда**Резюме.** У роботі аналізуються результати численних досліджень, в тому числі 12 мега-трайлів з використанням інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту в кардіологічній практиці (ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда).

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) широко ввійшли в клінічну практику з середини 80-х років, у першу чергу, як препарати з вираженою антигіпертензивною дією [28], а також при серцевій недостатності [3,9].

Вважають, що створення групи препаратів ІАПФ є одним з найбільших успіхів сучасної медицини [15]. ІАПФ гальмують перетворення неактивного АТ I в АТ II, перериваючи, таким чином, ланку активації, як системної, так і локальної РАС [12,22].

За тривалістю клінічного ефекту ІАПФ поділяються на три групи: препарати короткої дії (каптоприл), середньої тривалості антигіпертензивного ефекту (еналаприл), препарати пролонгованої дії (моноприл, трандолаприл) [28].

Фармакологічна дія ІАПФ характеризується зменшенням адренергічної стимуляції [12], зниженням загального периферичного опору судин без розвитку рефлекторної тахікардії. Крім того, ці препарати сприяють збалансованому розширенню артерій (зменшення післянавантаження) і венул (зменшення переднавантаження), що зменшує повернення венозної крові до серця, а також напругу міокардіальної стінки. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту викликають підвищення екскреції натрію і води при затримці калію в організмі за зменшення синтезу альдостерону [10].

При застосуванні ІАПФ коронаророзширювальний ефект досягається не тільки за рахунок пригнічення коронарозвужуючих впливів АТ II, але й внаслідок гальмування інактивації брадикініну. Останній зв'язується з V_2 -рецепторами і збільшує синтез ендотеліязалежного фактора релаксації судин, стимулює NO-синтезу та підвищує утворення простагліцину [25]. Антиангінальні властивості ІАПФ, за даними інших авторів [8], зумовлені непрямым впливом на коронарний кровообіг і гемодинамічним розвантаженням серця.

Як встановлено, ІАПФ (каптоприл, еналаприл, раміприл, квинаприл та інш.) у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) викликали сприятливі клінічні зміни, що проявлялися антиангінальним та

антиішемічним ефектами, підвищенням толерантності до фізичного навантаження [8,20].

ІАПФ зменшують агрегацію тромбоцитів у хворих на ІХС внаслідок збільшення вмісту простагліцину та ендотеліального релаксаційного фактора [31]. Інгібітори АПФ блокують також індукцію секреції інгібітора активатора плазміногену клітинами ендотелію, а також збільшують синтез тканинного активатора плазміногену під впливом брадикініну [1].

Призначення каптоприлу хворим на ІХС зі стенокардією напруги і серцевою недостатністю (СН) сприяло суттєвому покращенню клінічного стану хворих, зниженню функціонального класу СН, показників перед- та післянавантаження, збільшенню скоротливої здатності міокарда [3]. ІАПФ за хронічної серцевої недостатності сприяють зменшенню об'єму лівого шлуночка (ЛШ), покращують показники систолічного об'єму та фракції викиду (ФВ), зменшують кінцевий діастолічний об'єм ЛШ серця та загальний периферійний судинний опір [26]. У хворих на ІХС за збереженої систолічної функції ЛШ і відсутності клінічних ознак СН еналаприл справляє нормалізуючу дію на початково порушені показники його діастолічного розслаблення, достовірно впливаючи на об'єми та ФВ ЛШ [9].

У літературі останніх років широко обговорюється обґрунтованість використання ІАПФ у лікування інфаркту міокарда (ІМ) [27,32]. Ефекти інгібіторів АПФ дозволяють використовувати їх для обмеження розмірів некрозу та ішемічного ушкодження міокарда при гострому ІМ [15]. ІАПФ використовують також для профілактики і лікування гострої серцевої недостатності, екstrasистолії і фібриляції шлуночків [23]. При ІМ ІАПФ лімітують адгезивно-агрегаційну функцію тромбоцитів, поліпшують реологічні властивості крові, здійснюють позитивний вплив на рівень ендотеліну -1 і показники системи простаноїдів [16].

ІАПФ здійснюють позитивний гемодинамічний ефект у хворих на інфаркт міокарда. Застосування каптоприлу в лікуванні хворих на гострий

ІМ призводило до корекції порушень діастолічної функції ЛШ [7], збільшення ФВ, досягнутого навантаження при велоергометрії, зменшення середньогемодинамічного тиску, частоти серцевих скорочень, загального периферійного опору судин, максимальної депресії сегмента ST ЕКГ та частоти розвитку шлуночкової екстрасистолії [19]. Еналаприл поліпшує систолічну функцію, зменшує масу міокарда ЛШ [7]. Встановлено, що покращання прогнозу при ІМ зумовлено не тільки здатністю ІАПФ запобігати ділятці порожнини ЛШ, але й впливати безпосередньо на вільні судини [47].

ІАПФ можуть здійснювати також антиаритмічний ефект при гострому ІМ [30]. При вивченні впливу еналаприлу на перебіг постінфарктного періоду ІМ встановлено зменшення вираженості проаритмічних факторів: порушень скоротливої функції міокарда, уповільнення шлуночкової активності і вегетативної дисфункції в регуляції ритму серця [2].

Рання та тривала терапія каптоприлом і еналаприлом хворих на ІМ, в тому числі й в післяінфарктному періоді, поліпшує перебіг процесів ремоделювання (expansion) ЛШ [17,23], що засвідчує зменшення таких гемодинамічних параметрів, як кінцевий систолічний та кінцевий діастолічний об'єми [5]. Найкращі результати отримано при комбінації еналаприлу з β -адреноблокаторами [5].

Використання інгібіторів АПФ різних класифікаційних груп сприяло зниженню госпітальної летальності [40], та смертності загалом у хворих на ІМ з хронічною дисфункцією ЛШ [46]. Найбільш ефективно використання ІАПФ (еналаприлу) у хворих з артеріальною гіпертензією, у яких під час гострого ІМ виникає СН, велика загроза появи серцевої астми чи набряку легень [16].

До числа найбільш складних належить питання про строки початку терапії ІАПФ при гострому ІМ. Офіційно рекомендовано застосовувати їх лише через 48 год після некрозу серцевого м'яза [11]. Раннє призначення ІАПФ скорочує розміри інфаркту, особливо у пацієнтів зі зниженою ФВ, а також у пацієнтів без дисфункції ЛШ [42]. Призначення каптоприлу пацієнтам із гострим ІМ в перші 12 год захворювання ефективно знижувало перед- і післянавантаження на серце, суттєво збільшувало серцевий викид при збереженні середнього артеріального тиску на постійному рівні [14]. При передній локалізації Q-ІМ, ускладненого блокадою пучка Гіса, вираженою лівошлуночковою дисфункцією і клінічною СН вважається доцільним термінове застосування ІАПФ [18]. Деякі автори, навпаки, рекомендують призначати ІАПФ (каптоприл) тільки після

гострого періоду ІМ, незначними дозами, які не володіють гіпотензивним ефектом, довготривало (три роки) [21]. Е.Н.Амосова и соавт. [6] рекомендують призначати еналаприл з першої, а не з четвертої доби захворювання, що забезпечує більш виражений клінічний і гемодинамічний ефекти.

За даними [15], ІАПФ слід призначати в першу добу ІМ тільки хворим з підйомом сегмента ST на ЕКГ. Відносними показаннями до призначення ІАПФ, за даними авторів, є: 1) передній ІМ у хворих, що не отримували тромболітичної терапії; 2) хворі з переднім ІМ з патологічним зубцем Q; 3) повторний ІМ; 4) жінки, літній вік, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет.

Найбільш достовірні результати впливу ІАПФ на прогноз захворювання при ІХС, ІМ, застійній СН отримано через проведення багатоцентрових рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень. У світі завершено 12 мультицентрових досліджень (т.з. мега-трайлів), якими охоплено більше 110 000 пацієнтів, і в яких оцінювали клінічну роль ІАПФ при систолічній дисфункції серця. При оцінці результатів вказаних досліджень головними критеріями ефективності ІАПФ були покращання виживання пацієнтів, попередження прогресуючих дисфункцій ЛШ, зменшення кількості госпіталізацій, зниження частоти коронарних "подій" (реінфаркт, інфаркт, нестабільна стенокардія) [15,22].

У дослідженні CONSENSUS-II (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study, 1992) еналаприл призначали у перші 24 год при ІМ, починаючи з одноразового внутрішньовенного введення, з наступним прийомом per os до 20 мг/добу від 40 до 180 діб. Дослідження були припинені через відсутність позитивного впливу еналаприлу на виживання в порівнянні з плацебо. Артеріальна гіпотензія упродовж перших шести годин після прийому препарату в чотири рази частіше спостерігалася в основній групі. При цьому, частота смертельних випадків в основній групі була вищою в пацієнтів, що реагували на прийом еналаприлу зменшенням систолічного АТ нижче за 90 мм рт.ст.

У мега-трайлі ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival, 1994), що охопив рекордну кількість пацієнтів (58050), призначення каптоприлу у перші 24 год ІМ (починаючи з 6,25 мг, у подальшому до 100 мг/доб) і його прийом впродовж чотирьох тижнів зумовлювало суттєво, порівнюючи з плацебо, зниження смертності. Найбільш виражений вплив справляв на виживання каптоприл у пацієнтів із Q-ІМ передньої локалізації, з раніше перенесеним ІМ за наявності СН, що передувала ІМ. Разом з цим, істотної різниці у 12-

місячному виживанні пацієнтів основної та контрольної груп не виявлено.

У дослідженні GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' infarto miocardico, 1994; 19394 хворих) шести-тижнева терапія лізіноприлом у дозі 10 мг/добу (призначення у перші 24 год ІМ) була асоційована з вірогідним (на 11%) покращанням виживання пацієнтів. У той же час, всупереч сподіванням, шести-місячний прийом лізіноприлу суттєво не впливав на смертність хворих.

У мега-дослідженні CCS (Chinese Cardiac Study, 1995; 13634 пацієнти) каптоприл призначали у перші 36 год ІМ, а далі протягом чотирьох тижнів. Не відмічено суттєвого впливу препарату на виживання та частоту розвитку СН.

Ранній вибірковий підхід до призначення ІАПФ у гострому періоді ІМ наведено багатоцентровими дослідженнями SMILE (Survival of Myocardial Infarction Longterm Evaluation, 1996; 1556 хворих) зофеноприл призначали у перші 24 год після появи симптомів хворим на ІМ передньої локалізації, що не отримували тромболітичної терапії, впродовж перших тижнів. В основній групі відмічено статистично невагоме зниження загальної смертності (на 25%) поряд з суттєвим зниженням частоти розвитку тяжкої СН (на 46%).

У дослідженнях CATS (Captopril and Thrombolysis Study, 1994; 298 пацієнтів) лікування каптоприлом поєднували з стандартною терапією ІМ і в подальшому контролювали протягом 3-х місяців. Продемонстровано суттєве зниження частоти розвитку застійної СН. Однак, каптоприл не запобігав розвитку постінфарктної дилатації ЛШ.

Відстрочений вибірковий підхід до призначення ІАПФ при ІМ вивчено у дослідженні SAVE (Survival and Ventricular Enlargement Trial, 1992), що охопило 2231 хворих на ІМ з фракцією ФВ ЛШ < 40% без помітних клінічних симптомів СН. У ньому передбачалося призначення каптоприлу на 3–16-й день захворювання (12,5–50 мг тричі на добу). Терміни прийому препарату становили 24–60 (у середньому 42) місяці. Прийом каптоприлу асоціювався зі статистично суттєвим зменшенням смертності на 19%, частоти розвитку тяжкої СН – на 37%, повторних ІМ – на 25%.

У дослідженні AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy, 1993) спостерігали 2006 пацієнтів із клінічними ознаками СН у гострому періоді ІМ. Раміприл призначали, починаючи з 3–10-го дня захворювання (у середньому 15 міс). Виявили суттєве (на 27%) зниження смертності (на 19%) і зменшення сумарної частоти серцево-судинних подій (реінфаркт, нестабільна стенокардія, розвиток хронічної застійної СН).

У дослідженні TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation, 1995) трандолаприл приєднували до стандартної терапії ІМ пацієнтам з ФВ < 35% на 3–7-й день від початку хвороби, і в подальшому контролювали його прийом протягом 2–4 років. Основним результатом було достовірне (на 22%) зниження смертності, асоційоване з прийомом препарату.

Відповідь на питання, чи спроможні ІАПФ попереджувати появу клінічних симптомів СН, була отримана у мега-трайлі SOLVD Preventson (1992; 4228 пацієнтів з ФВ < 35%, без ознак застійної СН). Прийом еналаприлу (до 10 мг/добу протягом, в середньому, 39 міс) зумовлював зниження частоти випадків розвитку клінічно маніфестованої СН (на 37%) поряд зі значним зменшенням частоти розвитку ІМ (на 24%).

На основі узагальнення досвіду названих багатоцентрових досліджень зроблено наступні висновки: 1) ІАПФ, що призначаються, починаючи з гострого періоду ІМ, спроможні поліпшити виживання та уповільнити прогресування дисфункцій ЛШ при передній локалізації інфаркту і ФВ < 40%; 2) неселективне призначення ІАПФ у першу добу ІМ асоційовано з ризиком вираженої артеріальної гіпотензії; 3) найбільш сприятливі клінічні результати отримані за відстроченого (більше двох діб) вибіркового (наявність систолічної дисфункції ЛШ) їх призначення; 4) показаннями до призначення ІАПФ при ІМ є: а) ІМ з клінічними ознаками СН і ФВ < 40%; б) гострий Q-ІМ зі стабільною гемодинамікою впродовж 24 год; в) безсимптомна дисфункція ЛШ (ФВ < 35–40% за відсутності клінічно вираженої СН). Тривале використання ІАПФ у цих пацієнтів дозволяє знизити ризик ІМ і появу клінічно маніфестованої СН.

На даний час проводяться великі контрольовані рандомізовані дослідження впливу ІАПФ на виживання хворих на ІХС без ознак СН. Серед них – програма PEACE (попередження коронарних “подій” гальмуванням АПФ), що підтримується Національним інститутом серця, легень і крові (США). Дослідження розпочато у 1996 році, його тривалість п'ять-сім років [36].

Останніми роками для попередження негативної дії надмірної кількості АТ II рекомендовано застосовувати принципово нові фармакологічні засоби – блокатори рецепторів АТ II [37]. Інгібітори рецепторів АТ II володіють рядом переваг порівняно з ІАПФ, а саме: відсутністю специфічних для ІАПФ побічних ефектів – кашлю, ангіоневротичного набряку та ін. [38].

У 1989 році розпочато клінічне використання першого непептидного блокатора АТ₁ рецепторів

АТ II лозартана (козаар). Перші клінічні дослідження блокаторів АТ II було присвячено вивченню використання цих препаратів (лозартан, ірбесартан) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та хронічною СН [45]. Встановлено, що блокада рецепторів АТ II лозартаном сприяє значному зменшенню гіпертрофії та ремоделюванню лівого шлуночка у хворих на есенціальну гіпертензію [33], ІХС (стенокардію) і хронічну СН [4]. Застосування лозартану у хворих на СН виявило суттєве зниження загальної смертності в порівнянні з хворими, які отримували каптоприл [35].

Ряд авторів вважають однаковою ефективність використання блокаторів рецепторів АТ II на тлі традиційного застосування ІАПФ [34,49]. Комбінована терапія ІАПФ та інгібіторами АТ II не призводить до збільшення числа побічних ефектів у порівнянні з групами терапії окремими препаратами [13]. Отримані дані про позитивний вплив ІАПФ (каптоприл, еналаприл) у поєднанні з ірбесартаном на клінічний перебіг гострого ІМ і процеси раннього постінфарктного ремоделювання ЛШ [6].

Таким чином, поєднане застосування препаратів, що впливають на різні ланки РАС, справляє більш виражену протекторну дію на міокард, ніж ізольоване призначення ІАПФ [16].

Отже, ІАПФ широко застосовують при артеріальній гіпертензії і СН. Однак, відносно фармакотерапевтичних можливостей ІАПФ при ІХС та ІМ, дані досить суперечливі [16]. Так, в окремих роботах повідомляється про відсутність антиангінального ефекту за призначення каптоприлу [44] чи еналаприлу [48] хворим на ІХС. Відмічено навіть парадоксальне збільшення частоти нападів стенокардії та погіршення фізичної витривалості через використання каптоприлу у хворих на ІХС із супутньою СН [29]. При використанні еналаприлу у 15% пацієнтів з ІХС помічено прогресування ішемії міокарда [43]. Антиангінальний ефект був відсутнім при призначенні еналаприлу хворим на гострий ІМ [41]. Окремі автори [24] у хворих на ІХС із ФВ > 50% не відмітили суттєвого зменшення об'єму порожнин серця разом із зростанням ФВ під впливом ІАПФ. Встановлено, що ефективність ІАПФ у хворих зі стабільною стенокардією залежить від ступеня сумарного ураження атеросклерозом вінцевого русла: при ураженні до 25% їх ефективність становить 90%, 50% – тільки 22%, причому у 22% хворих зафіксована парадоксальна ішемія з суттєвим клінічним погіршенням, можливо, внаслідок значного постстенокардитичного зниження перфузійного тиску через надлишкову вазодилатацію під впливом ІАПФ [39].

Отже, доцільність та ефективність застосування ІАПФ у хворих на ІХС, особливо на ІМ, потребує подальшого вивчення. Не уточненими залишаються питання про строки початку призначення ІАПФ при гострому ІМ, за яких типів ІМ доцільно їх призначати (в основному, вони застосовуються при Q-ІМ).

Література. 1. Амосова Е.П., Дыкун Я.В., Мишилов В.Г. Руководство по тромболи-тической терапии. – Киев, 1998. – 161 с. 2. Антиаритмическая эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / Барбараш О.Л., Карстникова В.Н., Бернс С.А. и др. // Кардиология. – 2000. – Т. 40, №4. – С.32–35. 3. Визир В.А., Березин А.Е. Применение тензиомина (каптоприла) у больных с хронической застойной сердечной недостаточностью, ассоциированной с ишемической болезнью сердца // Укр. кардіол. ж. – 1999. – №3. – С.34–38. 4. Визир А.Д., Визир В.А., Березин А.Е. Влияние ренигена и козаара на морфофункциональное состояние миокарда левого желудочка у больных симптоматической сердечной недостаточностью // Матеріали XIV з'їзду терапевтів України. Ч.П. – С.110–112. 5. Влияние длительной терапии ингибитором АПФ эналаприлом (Ренигеком) на течение постгоспитального периода инфаркта миокарда / Арутюнов Г.П., Вершинин А.А., Степанова Л.В., Розанов А.В. // Клиническая фармакология и терапия. – 1998. – №7. – С.36–39. 6. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла и блокатора рецепторов ангиотензина лозартана на раннее ремоделирование левого желудочка у больных с острым инфарктом миокарда и его клиническое течение / Амосова Е.П., Запорожец О.Б., Казаков В.Е. и др. // Укр. мед. альманах. – 1999. – №4(12). – С.91–96. 7. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на показатели внутрисердечной гемодинамики и функциональное состояние левого желудочка у больных с инфарктом миокарда / Сыволап В.Д., Михайловская Н.С., Сыволап В.В., Лашкул З.В. // Укр. кардіол. ж. – 1998. – №4. – С.10–12. 8. Влияние каптоприла на ишемию миокарда, внутрисердечную гемодинамику и регионарную сократимость левого желудочка у больных со стенокардией / Мазур Н.А., Зейналов Ф.И., Назаренко В.А. и др. // Кардиология. – 1992. – Т.32, №1. – С.47–49. 9. Воронков Л.Г., Образцова Г.Г. Влияние эналаприла на систолическую и диастолическую функции левого желудочка при ишемической болезни сердца // Укр. кардіол. ж. – 1999. – №4. – С.36–38. 10. Глезер Г.А., Шварц Г.Я. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертонии и недостаточности кровообращения // Кардиология. – 1991. – Т.31, №3. – С.105–110. 11. Дриновец И. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в профилактике и лечении кардиологических заболеваний // Укр. кардіол. ж. – 1998. – №6. – С.65–71. 12. Клинико-фармакодинамические эффекты рамиприла (Tritase) у больных хронической застойной сердечной недостаточностью / Воронков Л.Г., Мхитарян Л.С., Гунькова Г.В., Ильяш М.Г. // Укр. кардіол. ж. – 1997. – №3. – С.11–13. 13. Опыт длительного применения эналаприла, лозартана и их комбинации у больных с недостаточностью кровообращения в постинфарктном периоде / Арутюнов Г.П., Вершинин А.А., Розанов А.В. и др. // Кардиология. – 2000. – Т.40, №4. – С.46–52. 14. Пинзур С.В., Белоусов Ю.Б. Применение каптоприла в лечении недостаточности кровообращения в остром периоде инфаркта миокарда // Сов. медицина. – 1991. – №9. – С.41–43. 15. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при лечении острого инфаркта миокарда // Кардиология. – 1997. – Т.37, №3. – С.100–104. 16. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при остром инфаркте миокарда / Бондаренко И.П., Чернышов В.А., Ермакович И.И., Артан М. // Укр. кардіол. ж. – 2000. – №3. – С.27–29. 17. Середюк Н.М., Вакалюк І.П. Постинфарктное сердце: особенности лечения ингибиторами ангиотензинконвертирующего фермента // Журнал Акад. мед. наук Украины. – 1996. – Т.2, №1. – С.49–64. 18. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Савина Н.М. О современной классификации ингибиторов ангиотензин I-превращающего фермента // Кардиоло-

- гия. – 1998. – Т.38, №6. – С.82–85. 19. *Удовиченко А.П.* Влияние терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на показатели центральной гемодинамики у больных острым инфарктом миокарда // Материали XIV з'їзду терапевтів України. – Київ, 1998. – Ч. II. – С.262–263. 20. *Череватов Б.Г., Шелест А.И.* Антиангинальная активность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента // Лікарська справа. Врачебное дело. – 1997. – №5. – С.50–53. 21. *Юрах А.О., Вакалюк І.П., Бензар Р.М.* Деякі аспекти кардіопротекторної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця, що перенесли інфаркт міокарда // Збірник праць молодих вчених Івано-Франківської державної медичної академії: 29 а обласна наукова конференція молодих вчених-медиків. – Івано-Франківськ. 1997. – С.86–88. 22. *Яценський А.В.* Інгібітори ангиотензинперетворюючого ферменту в лікуванні та профілактиці серцевої недостатності // *Практ. мед.* – 1998. – №3–4. – С.107–111. 23. *Angiotensin-converting enzyme inhibition in myocardial infarction / Huckell V.F., Bernstein V., Cairns J.A. et al. // Can.J. Cardiology.* – 1997. – №13. – P.160–169. 24. *Beneficial effect of enalapril on left ventricular remodeling in patients with a severe residual stenosis after acute anterior wall infarction / Baur L.H., Schipperheyn J.J., Van der Wall E.E. et al. // Europ. Heart J.* – 1997. – V.18, №8. – P.1313–1321. 25. *Brown N.J., Vaughan D.E.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors // *Circulation.* – 1998. – V.97, №14. – P.1411–1420. 26. *Cheorghiane M., Hall V.B., Goldstein S.* Acute haemodynamic and neuroendocrine improvement to intravenous digoxin-captopril combination does not predict the long-term clinical response // *Europ. Heart J.* – 1991. – V.12, №6. – P.55. 27. *Chinese Cardiac Study Collaborative Group.* Oral captopril versus placebo among 13634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). – *Lancet.* – 1995. – V.345. – P.686–687. 28. *Differential effects of missed dose oftrandolapril and enalapril on blood pressure control in hypertensive patients / Vaur L., Dutrey-Dupague C., Boussac J. et al. // J. Cardiol. Pharmacol.* – 1995. – Vol.26. – P.127–131. 29. *Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the power spectrum of heart rate variability in postmyocardial infarction patients / Kontopoulos A.G., Athyros V.G., Papageorgion A.A. et al. // Coron. Artery Dis.* – 1997. – V.8, №8. – P.517–524. 30. *Effects of captopril on ventricular arrhythmias in the early and late phase of suspected acute myocardial infarction randomized placebo controlled substudy of ISIS-4 / Budaj A., Cybulski J., Cedro K., Karczmarewicz S., Maciejewicz J., Wisniewski M., Ceremuzynski L. // Europ. Heart J.* – 1996. – V.17, №10. – P.1506–1510. 31. *Effects of cilazapril on fibrinogen levels in hypertensive patients / Autonakodis H., Tsagadopoulos D., Vysoulis G. et al. // Blood Coag. Fibrinol.* – 1994. – №5. – P.21. 32. *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopra-Vvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI 3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction.* – *Lancet.* – 1994. – V.343. – P.1115–1122. 33. *Influence of the angiotensin II antagonist losartan on left-ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension / Thurmann P.A., Kenedi P., Schmidt A. et al. // Circulation.* – 1998. – V.98, №19. – P.2037–2042. 34. *Kirk J.K.* Angiotensin-II receptor antagonists: their place in therapy // *Am. Fam. Physician.* – 1999. – V.59, №11. – P.3140–3148. 35. *On behalf of ELITE Study Investigators.* Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE)/ Pitt B., Sigal R., Martinez F.A. et al. – *Lancet.* – 1997. – V.349. – P. 745–752. 36. *Pepine C.J.* Potential role of angiotensin-converting enzyme inhibition in myocardial ischemia and current clinical trials // *Clin. Cardiol.* – 1997. – V. 20, Suppl.11. – P. 1158–1164. 37. *Pharmacodynamics and pharmacokinetics of irbesartan in patients with mild to moderate hypertension / Marino M.R., Langenbacher K.M., Ford N.F. et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 1999. – V.4, №2. – P.67–75. 38. *Pouleur H.G.* Clinical overview of irbesartan: a new angiotensin II receptor antagonist // *Amer. J. Hypertens.* – 1997. – V.10, №2. – P.318S–324S. 39. *Prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition (the Peace study design) / Pfeffer M.A., Domanski M., Rosenberg Y. et al. // Amer. J. Cardiol.* – 1998. – V.82, №3A. – P.2511–3011. 40. *Shen W.F., Li M.Z., Gong L.S.* Beneficial effects of captopril on prognosis in patients with acute myocardial infarction // *Chinese Medical J.* – 1996. – V.109, №8. – P.588–591. 41. *Sogaard P., Thygesen K.* Potential proischemic effect of early enalapril in hypotension – prone patients with acute myocardial infarction. The CONSENSUS II Holter Substudy Group // *Cardiology.* – 1997. – V.88, №3. – P.285–291. 42. *Sum of ST-segment elevations on admission electrocardiograms in acute myocardial infarction predicts left ventricular dilation / Nixdorff U., Erbel R., Rupprecht H.J., Rill M., Spiecker H., Meyer J. // Amer. J. Cardiol.* – 1996. – V.77, №14. – P.1237. 43. *The effect of an angiotensin-converting inhibitor (enalapril) on patients with mild cardiac failure-evaluating cardiac function based on the relationship between daily walking pace and heart rate / Inocca E., Umceda S., Kurtsuwa Y. et al. // Clin. Cardiol.* – 1998. – V.21, №12. – P.893–898. 44. *The variable effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on myocardial ischaemia in chronic stable angina / Simon J., Gibbs R., Crean P.A. et al. // Br. Heart J.* – 1989. – V.62, №2. – P.112–117. 45. *Timmermans P.B.* Angiotensin II receptor antagonists: an emerging new class of cardiovascular therapeutics // *Hypertens. Res.* – 1999. – V.22, №2. – P.147–153. 46. *Torppedersen C., Kober L., Carlsen J.* Angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction thetrandolapril cardiac evaluation study // *Amer. Heart J.* – 1996. – V.132, №1. – P.235–243. 47. *Vasodilator Heart Failure Trial II / Cohn J.N., Johnston G., Zieshe S. et al. // N. Engl. J. Med.* – 1991. – №10. – P.325. 48. *Young J.B.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors postmyocardial infarction // *Cardiol. Clin.* – 1995. – V.13, №3. – P.379–390. 49. *Zusman R.M.* Are there differences among angiotensin receptor blockers? // *Amer. J. Hypertens.* – 1999. – V.12, №12. – P.231S–235S.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

С.В. Билецкий, М.И. Демешко

Резюме. В работе анализируются результаты многочисленных исследований, в том числе 12 мега-трайлов по использованию ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в кардиологической практике (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда).

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, инфаркт миокарда

APPLICATION OF THE ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS IN CARDIOLOGICAL PRACTICE

S.V. Biletsky, M.I. Demeshko

Abstract. The results of the application of the angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiological practice (ischemic heart disease, myocardial infarction) based on numerous investigations, including 12 mega-trials, were analyzed.

Key words: angiotensin-converting enzyme inhibitors, myocardial infarction

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. – 2002. – Vol.1, №1. – P.102–106.

Надійшла до редакції 01.04.2002