

# Ефективність інгібіторів АПФ у зниженні артеріального тиску при первинній гіпертензії

За матеріалами Кокранівського огляду

**Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) дуже широко використовуються в лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ), тому важливо визначити та порівняти їхній вплив на артеріальний тиск (АТ), частоту серцевих скорочень (ЧСС) і відмову від терапії через розвиток небажаних явищ. Цей огляд Кокранівської співпраці насамперед був присвячений кількісному визначенню ефекту різних інгібіторів АПФ щодо зниження систолічного та/або діастолічного АТ порівняно з плацебо при лікуванні первинної АГ.**

**Нагадаємо, що Кокранівська співпраця (англ. Cochrane Collaboration) – міжнародна некомерційна організація, котра вивчає ефективність лікарських засобів, методик діагностики та лікування шляхом проведення систематичних оглядів і метааналізів. Результати публікуються в базі даних, яка дістала назву «Кокранівська бібліотека». Організація налічує понад 28 тис. учених-добровольців зі 100 країн. Сьогодні систематичні огляди та метааналізи Кокранівської співпраці займають найвищий щабель у піраміді доказової медицини.**

## Методи

Пошук релевантних досліджень здійснювали в базах даних CENTRAL (The Cochrane Library 2007 р., випуск 1), MEDLINE (1966 – лютий 2007 р.), EMBASE (1988 – лютий 2007 р.) і списках літератури вже знайдених статей.

До аналізу включали подвійні сліпі рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), які оцінювали ефективність зниження АТ на тлі монотерапії фіксованою дозою інгібітора АПФ порівняно з плацебо в пацієнтів із первинною АГ та тривали від 3 до 12 тиж.

Учасники досліджень повинні були мати початковий систолічний АТ  $\geq 140$  мм рт. ст., діастолічний АТ  $\geq 90$  мм рт. ст. Критеріями виключення були: підвищення рівня креатиніну в  $>1,5$  рази (вторинна АГ через ниркову недостатність); прийом антигіпертензивних ліків, окрім досліджуваних. Не обмежувалися вік і стать пацієнтів, будь-які інші супутні захворювання та початковий серцево-судинний ризик.

## Результати

У 92 РКД за участю загалом 12954 учасників оцінили ефективність 14 різних інгібіторів АПФ у зниженні АТ порівняно з плацебо. Середній початковий АТ становив 157/101 мм рт. ст., середня тривалість лікування – 6 тиж.

Еналаприл виявився найретельніше вивченим інгібітором АПФ, адже дослідженню його антигіпертензивної

ефективності в добових дозах від 5 до 40 мг було присвячено 19 РКД (рис. 1).

Загалом інгібітори АПФ забезпечували помірне зниження АТ: систолічного АТ – на 8 мм рт. ст., діастолічного – на 5 мм рт. ст. Імовірно, це дещо менше, ніж очікують більшість клініцистів від цього класу препаратів. Однак слід зважати, що наведені цифри були отримані вже з урахуванням ефекту плацебо, що в середньому знижує АТ на 3/4 мм рт. ст. Крім того, в дослідженнях АТ вимірюють через 24 год після прийому останньої дози препарату, що нечасто відбувається в реальній практиці. У перші 12 год після прийому інгібіторів АПФ зниження рівня АТ було дещо вищим і становило в середньому 11,4/6,4 мм рт. ст.

## Чи існує різниця у величині ефекту зниження АТ між окремими препаратами класу інгібіторів АПФ?

Істотних переваг жодного з препаратів над іншими встановлено не було. Найкращий ефект у зниженні систолічного АТ дорівнював: для еналаприлу 20 мг/добу – -8,66 мм рт. ст. (95% довірчий інтервал (ДІ) від -10,48 до -6,84); лізиноприлу 10-80 мг/добу – -8,00 мм рт. ст. (95% ДІ від -10,14 до -5,85); раміприлу 5-10 мг/добу – -6,29 мм рт. ст. (95% ДІ від -9,26 до -3,32); периндоприлу 4-16 мг/добу – -7,09 мм рт. ст. (95% ДІ від -9,56 до -4,61).

Зниження діастолічного АТ становило: для еналаприлу 20 мг/добу – -4,80 мм рт. ст.

(95% ДІ від -5,81 до -3,79); лізиноприлу 10-80 мг/добу – -4,76 мм рт. ст. (95% ДІ від -5,92 до -3,60); раміприлу 5-10 мг/добу – -4,14 мм рт. ст. (95% ДІ від -5,81 до -2,48); периндоприлу 4-16 мг/добу – -5,02 мм рт. ст. (95% ДІ від -6,22 до -3,82).

## Чи є залежність ефекту зниження АТ від дози класовою особливістю інгібіторів АПФ?

Для 13 із 14 препаратів були доступні дані щодо впливу всього діапазону доз на АТ. У відповідному аналізі для всіх вивчених інгібіторів АПФ було встановлено подібний взаємозв'язок «доза – ефект».

Зокрема, більша частина ефекту (60-70%) була досягнута за допомогою найнижчих рекомендованих доз препаратів (1/4-1/8 від максимальної рекомендованої). Доза, що становить 1/2 від максимальної, забезпечувала 90% ефекту зниження АТ (рис. 2). Доза в 1/16 від максимальної не мала вимірюваного ефекту зниження АТ. Дози, вищі за максимальні рекомендовані, істотно не знижували АТ порівняно з максимальними.

## Чи збігаються рекомендації виробників щодо дозування інгібіторів АПФ із висновками цього аналізу?

Автори припустили, що найнижча ефективна доза має бути рекомендована виробником як початкова. Для 6 інгібіторів АПФ рекомендована початкова доза виробника

збіглася з найнижчою ефективною дозою в цьому аналізі. Для беназеприлу, моєксиприлу та раміприлу було визначено, що найнижчі ефективні дози перевищують рекомендовані виробником початкові дози. Три інгібітори АПФ (імідаприл, квінаприл і темокаприл) узагалі не мали клінічних даних стосовно ефективності менших доз для визначення найнижчої ефективною дози, тому неможливо було провести порівняння з рекомендаціями виробника. Для каптоприлу найнижча ефективна доза в цьому огляді виявилася меншою, ніж рекомендована виробником. Спіраприл узагалі не має рекомендованої виробником початкової дози.

## Яким є вплив інгібіторів АПФ на варіабельність АТ?

Порівняно з плацебо ці препарати не змінювали варіабельності АТ.

## Чи є докази взаємозв'язку «доза – відповідь» для ЧСС?

Менш ніж 20% випробувань повідомляли дані про вплив на ЧСС, тому є ризик вибіркового упередження. Наявні дані демонструють, що інгібітори АПФ у будь-яких дозах не впливають на ЧСС у стані спокою.

## Чи є докази взаємозв'язку «доза – відповідь» щодо відмови від лікування через небажані явища?

Лише близько половини випробувань повідомляли про кількість небажаних явищ і відмову від терапії через їх розвиток, а отже, існує ймовірність вибіркового упередження. До того ж короткотермінові випробування – не найкращий тип досліджень для оцінки несприятливих наслідків. Утім, наявні дані демонструють, що для всіх доз інгібіторів АПФ частота відмови від лікування внаслідок розвитку небажаних явищ істотно не відрізнялася від такої для плацебо.

## Висновки

Немає клінічно значущої різниці між різними інгібіторами АПФ щодо зниження АТ. Загалом препарати цього класу характеризуються помірним ефектом у зниженні АТ, який становить у середньому 8/5 мм рт. ст. При цьому 60-70% ефекту зниження АТ спостерігається в разі прийому рекомендованих початкових доз. Оцінка ризиків, пов'язаних із терапією інгібіторами АПФ, у цьому аналізі була складена через невелику тривалість випробувань і відсутність про несприятливі наслідки.

За матеріалами: Heran B.S. et al. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension (Review). Cochrane Database Syst. Rev. 2008 Oct 8; 2008 (4): CD003823.

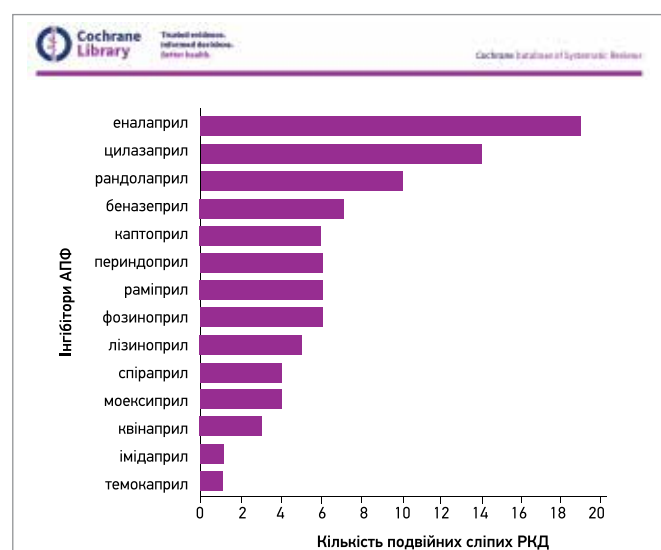


Рис. 1. Кількість досліджень щодо кожного інгібітора АПФ, включеного до аналізу

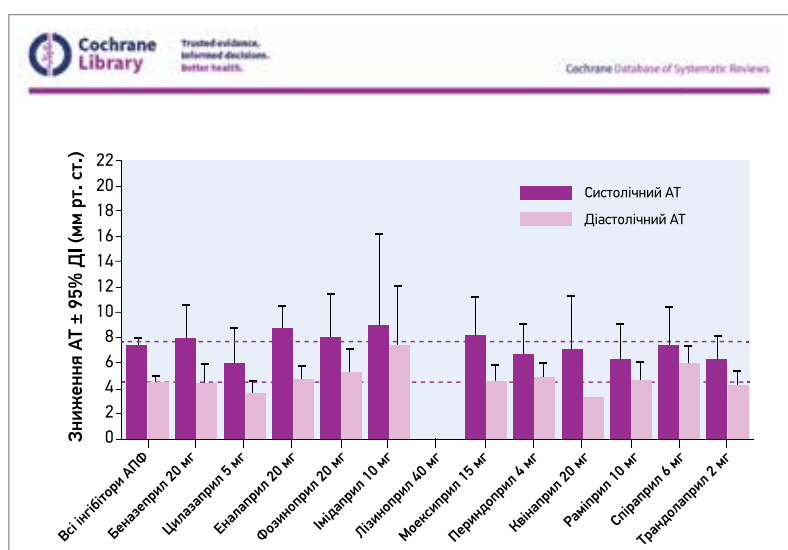


Рис. 2. Зниження АТ у разі прийому дози інгібітора АПФ, яка становить 1/2 від максимальної

Підготувала **Наталія Александрук**

# Берліприл®

еналаприлу малеат

- Лікування артеріальної гіпертензії<sup>1,2</sup>
- Лікування серцевої недостатності з наявними симптомами<sup>1,2</sup>
- Профілактика симптоматичної серцевої недостатності у хворих із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду  $\leq 35\%$ )<sup>1,2</sup>



#### Скорочена ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу БЕРЛІПРИЛ®

##### Склад.

1 таблетка містить еналаприлу малеату 5 мг, 10 мг, 20 мг;

##### Фармакотерапевтична група.

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, монокомпонентні. Код АТХ С09А А02.

##### Показання.

- Лікування артеріальної гіпертензії.
- Лікування серцевої недостатності з наявними симптомами.
- Профілактика симптоматичної серцевої недостатності у хворих із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду  $\leq 35\%$ ).

##### Протипоказання.

- Підвищена чутливість до еналаприлу малеату, до одного з інших компонентів препарату або інших інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ).
- Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, який розвинувся внаслідок призначення терапії інгібіторами ААПФ.
- Спадковий або ідіопатичний ангіонбрак.
- Протипоказано вагітним та жінкам, що планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Протипоказано призначати Берліприла одночасно з препаратами, що містять аліскрен, пацієнтам з цукровим діабетом та порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

##### Спосіб застосування та дози.

Прийом їжі не впливає на процес всмоктування Берліприлу®. При артеріальній гіпертензії легкого ступеня рекомендована початкова доза препарату становить 5-10 мг.

##### Побічні реакції.

Кашель, анемія, ортостатична гіпотензія, нудота, діарея, біль у животі, та інші.



**Еналаприл – єдиний ІАПФ в списку життєво необхідних препаратів  
для лікування артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності<sup>3, \*</sup>**

<sup>1</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Берліприл 5, Наказ № 2283 від 14.11.2019; <sup>2</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Берліприл 10, Берліприл 20 Наказ №1186 від 28.05.2019;  
<sup>3</sup> WHO Model List of Essential Medicines 21th List (2019) <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>; \* як монопрепарат

Виробник: Берлін-Хемі АГ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності: Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Адреса Представництва «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ» Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів у галузі охорони здоров'я. За додатковою інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Берліприл®. Р. П. МОЗ України № UA/7553/01/01, № UA/7553/01/02. Наказ № 1186 від 28.05.2019; № UA/7553/01/03. Наказ № 2283 від 14.11.2019.

UA\_Ber-01-2020\_V1\_press. Затверджено до друку 30.01.2020.

**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**