

А.Н. Беловол, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., профессор, И.И. Князькова, д.м.н., кафедра госпитальной терапии и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

# Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при хронической сердечной недостаточности: от результатов исследований к клиническим рекомендациям

Продолжение.

Начало в № 1, 2010 г.

## ИАПФ при бессимптомной дисфункции ЛЖ

В профилактическую ветвь исследования SOLVD Prevention, проводившегося параллельно с лечебной ветвью исследования SOLVD Treatment, вошли пациенты с бессимптомной дисфункцией ЛЖ. Во многих отношениях SOLVD Prevention можно рассматривать совместно с исследованиями у постинфарктных больных, поскольку большинство из них в анамнезе имели указания на перенесенный инфаркт миокарда и у них допускалось ремоделирование ЛЖ и развитие клинических симптомов СН. В этом исследовании установлено, что лечение эналаприлом приводило к достоверному уменьшению прогрессирования СН на 43% и значительному снижению риска госпитализаций в связи с декомпенсацией СН. Это ассоциировалось с меньшей дилатацией ЛЖ в популяции с серийными измерениями объемов ЛЖ. Отмечена также незначительная тенденция к улучшению выживаемости. К 12 годам наблюдения выявлено достоверное снижение риска смерти в группе лечения эналаприлом на 14% в сравнении с плацебо ( $p=0,001$ ). Продемонстрировано, что терапия эналаприлом пациентов со сниженной фракцией выброса ЛЖ (менее 35%) без признаков СН через 12 лет привела к увеличению средней продолжительности жизни на 9,2 мес в сравнении с плацебо ( $p=0,05$ ).

## ИАПФ у больных с высоким риском развития дисфункции ЛЖ

Учитывая доказанные преимущества терапии ИАПФ у больных с СН, последующие исследования были направлены на изучение эффектов блокады АПФ при первичной профилактике систолической дисфункции ЛЖ. Первым крупным исследованием, посвященным этой проблеме, было рандомизированное двойное слепое исследование HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), в котором принял участие 9541 пациент в возрасте старше 55 лет с клиническими проявлениями атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов (ИБС, перенесенные инсульты или транзиторная ишемическая атака; болезнь периферических артерий) или сахарным диабетом и по крайней мере с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия: систолическое артериальное давление  $>160$  мм рт. ст. или диастолическое  $>90$  мм рт. ст.; дислипидемия: уровень общего холестерина в сыворотке крови  $>5,2$  ммоль/л, уровень холестерина липопротеидов высокой плотности  $<0,9$  ммоль/л; курение, микроальбуминурия). Больных рандомизировали на две группы, одна из которых принимала рамиприл 10 мг/сут, другая – плацебо. Исследование прекратили досрочно из-за значительного (23%) снижения ОР развития СН в группе, получавшей рамиприл (9,2% против 11,7%,  $p=0,002$ ). В этой группе также наблюдалось 22% снижение первичной конечной точки, включающей сердечную смерть, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт.

В исследовании EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) также изучали влияние ингибирования АПФ у больных со стабильной ИБС без указаний на наличие в анамнезе СН. В данном исследовании приняли участие 12 218 больных с перенесенным инфарктом миокарда, коронарной реваскуляризацией в анамнезе, позитивной пробой с физической нагрузкой или ангиографически подтвержденной ИБС, рандомизированных на прием периндоприла или плацебо. Длительность исследования составила в среднем 4,2 года. Только у 8% пациентов, получавших периндоприл, по сравнению с 10% в группе

плацебо отмечена первичная конечная точка, включавшая сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда или остановку сердечной деятельности (снижение ОР – 20%, 95% ДИ от 9% до 29%,  $p=0,0003$ ). Результаты исследования EUROPA в комбинации с данными HOPE привели к широкому использованию ИАПФ у пациентов с ИБС или лиц высокого риска даже при отсутствии систолической дисфункции ЛЖ.

В исследовании PEACE (Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme inhibition), включавшем пациентов низкого риска с известной ИБС и фракцией выброса ЛЖ более 40%, рандомизированных на прием трандолаприла или плацебо, не удалось повторить результаты, полученные в исследованиях HOPE и EUROPA. В ходе 5-летнего наблюдения у 8100 пациентов не отметили существенных различий по объединенной первичной конечной точке, включавшей случаи смерти от сердечно-сосудистых причин, развития повторного инфаркта миокарда или коронарной реваскуляризации между двумя группами, хотя смертность от всех причин была подобна отмеченной в исследованиях HOPE и EUROPA. Вместе с тем отметили достоверное снижение развития новой ХСН на 39%. Отсутствие выраженного благоприятного эффекта ИАПФ, по-видимому, связано с низким уровнем риска в исследованной популяции больных (средняя фракция выброса ЛЖ составила 58%, а артериальное давление – 134/78 мм рт. ст.) и более агрессивной медикаментозной терапией по сравнению с предыдущими исследованиями. Так, 90% больных получали антитромбоцитарные препараты, 60% –  $\beta$ -адреноблокаторы и 70% – липидоснижающую терапию. Таким образом, дополнительные благоприятные эффекты ИАПФ могут быть меньше у пациентов низкого риска, получающих также максимальную антиишемическую терапию и препараты, замедляющие ремоделирование ЛЖ. Тем не менее ИАПФ остаются основной группой лекарственных средств для предупреждения СН у пациентов высокого риска, как правило, их назначают совместно с другими препаратами, подтвердившими свою эффективность.

## ИАПФ при диастолической дисфункции ЛЖ

Исследование PER-CHF (Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure) посвящено изучению возможностей ИАПФ в лечении одной из форм ХСН – диастолической дисфункции, поскольку оптимальная медикаментозная терапия этой категории больных остается неясной. Изучалось влияние периндоприла в дозе 4 мг на заболеваемость и качество жизни у пожилых людей с клиническими признаками СН на фоне диастолической дисфункции ЛЖ. В проспективное рандомизированное исследование вошло 850 пациентов, средний возраст которых составил 75 лет, с клиническими признаками СН, получающих лечение диуретиками, и с эхокардиографическими признаками диастолической дисфункции. В рамках двойного слепого метода их разделили на две группы: периндоприла (424 человека) и плацебо (426). В течение одного года наблюдения в группе плацебо 65 (15,3%) больных умерли или были госпитализированы в связи с ухудшением течения СН, в группе периндоприла – 46 (10,8%) пациентов. Терапия периндоприлом привела к снижению на 31% риска общей смертности и госпитализаций в связи с ухудшением состояния здоровья больных с диастолической СН. На фоне лечения периндоприлом у пациентов с СН различной этиологии в течение года наблюдения достоверно реже возникала необходимость внеплановых госпитализаций из-за ухудшения показателей гемодинамики на 37%, часто наблюдалось улучшение ФК СН по классификации NYHA ( $p<0,03$ ); достоверно большей была толерантность к физическим

нагрузкам по результатам теста 6-минутной ходьбы по сравнению с группой плацебо и уменьшилась длительность госпитализаций.

Таким образом, по данным исследования PER-CHF, ИАПФ периндоприл уменьшает выраженность клинических проявлений недостаточности кровообращения и улучшает способность к нагрузкам, уменьшает необходимость в внеплановых госпитализациях в связи с СН, что можно рассматривать как ценную терапевтическую опцию в лечении диастолической СН.

## Дозировки ИАПФ у больных с СН

Дозировки ИАПФ, применяемые в обычной клинической практике, как правило, ниже, чем используемые в клинических исследованиях, возможно, из-за вероятности развития почечной недостаточности или артериальной гипотензии при лечении высокими дозами.

В ходе исследований NETWORK и ATLAS сравнивали эффективность и безопасность высоких и низких доз ингибиторов АПФ у больных с ХСН. В исследовании NETWORK (Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure; a dose comparison) изучали эффективность и переносимость различных доз эналаприла у 1532 пациентов с ХСН II-III ФК по NYHA. В дополнение к базисной терапии в течение 6 мес больные получали эналаприл в дозе 5 мг, 10 мг и 20 мг в сутки в два приема. В этом исследовании анализировали только комбинированную первичную конечную точку – смерть, госпитализацию по поводу ХСН и обострение ХСН. Отмечена тенденция к снижению смертности в группе пациентов, принимавших эналаприл в высокой дозе – 2,9% против 3,3% при 10 мг/сут и 4,2% при 5 мг/сут. При этом частота обострений ХСН в трех группах была одинаковой (7,8% – 7,8% – 7,7%), а частота госпитализаций по поводу ХСН колебалась от 5,1% при примененной эналаприла в дозе 5 мг/сут до 7,0% у больных на терапии высокими дозами препарата (20 мг/сут). Количество больных, у которых ФК ХСН улучшился хотя бы на один уровень, было сопоставимо в трех группах (31%, 33% и 34%). Однако переход к более высокому ФК ХСН выявлен в два раза реже у пациентов, принимавших высокие дозы эналаприла. При этом развитие побочных эффектов не имело дозозависимого характера. В группе пациентов с ХСН, принимавших 20 мг эналаприла, наблюдался наименьший процент повышения уровня креатинина и калия.

Таким образом, больные хорошо переносят как высокие дозы эналаприла, так и низкие. Однако не было существенных различий между тремя группами в частоте таких неблагоприятных исходов, как смерть от прогрессирующей СН и госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН.

В рандомизированном исследовании ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) сравнивали эффективность и переносимость длительной терапии низкими и высокими дозами лизиноприла у 3164 больных с ХСН II-IV ФК по классификации NYHA с фракцией выброса ЛЖ  $<30\%$ . До рандомизации в течение 2-4 нед все больные получали лизиноприл в дозе 12,5-15 мг/сут. После рандомизации в одной группе пациентов дозу лизиноприла постепенно увеличивали до 32,5-35 мг/сут, а в другой – уменьшали до 2,5-5 мг/сут. Наблюдали за больными от 39 до 56 мес.

За период наблюдения в группе пациентов, получавших высокие дозы лизиноприла, была более низкая смертность от всех причин (на 8%;  $p=0,126$ ) и от сердечно-сосудистых причин (на 10%;  $p=0,068$ ). Риск комбинированной конечной точки, включавшей смертность и госпитализацию, был достоверно меньше в группе больных, леченных высокими дозами лизиноприла, по сравнению с получавшими



А.Н. Беловол

низкие дозы (на 12%;  $p=0,002$ ). Особенно значительным было превосходство высоких доз лизиноприла у пациентов с ХСН II ФК по NYHA. В то же время у больных с ХСН IV ФК по NYHA эффективность высоких и низких доз лизиноприла была одинаковой. Возможно, это связано с тем, что при лечении пациентов с ХСН IV ФК по NYHA врачи вынуждены были использовать вместо низких средние и высокие дозы лизиноприла. Терапия высокими дозами лизиноприла привела к значительному снижению необходимости в госпитализации в связи с декомпенсацией СН (на 24%;  $p=0,002$ ).

Наряду с отмеченной эффективностью в исследовании ATLAS также продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость режима высоких доз ИАПФ. Более 90% больных в обеих ветвях исследования при титровании успешно достигли целевой дозы препарата. Анализ частоты развития побочных эффектов показал, что при приеме высоких и низких доз препарата процент больных, прекративших лечение из-за развития побочных эффектов, оказался примерно одинаковым (17% и 18%). Несмотря на более высокую распространенность артериальной гипотензии (31% против 21%) и нарушение функции почек в группе высоких дозировок, в обеих группах было одинаковое количество случаев серьезных побочных эффектов, требующих отмены препарата. Следовательно, назначение высоких доз ИАПФ лизиноприла позволяет значительно уменьшить потребность в госпитализации, а также снизить риск смерти пациентов с ХСН.

Фармакоэкономический анализ показал, что общая сумма затрат при лечении высокими дозами лизиноприла меньше, чем при лечении низкими дозами. Это обусловлено уменьшением расходов на повторные госпитализации, вызванные ухудшением течения СН. Необходимо отметить, что дозу лизиноприла не удалось повысить только у 4,3% больных, которые до конца исследования оставались на начальной дозе (2,5 мг/сут). При попытке повысить дозу у 2% пациентов развилась артериальная гипотензия, а у 2,3% – гиперкалиемия.

Таким образом, стратегия титрования дозы ИАПФ до высоких доз (предпочтительно целевой дозы) в клинических исследованиях продемонстрировала эффективность и безопасность.

## Применение ИАПФ

В рекомендациях Европейского общества кардиологов, Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации кардиологов (ACC/AHA) подчеркивается, что ИАПФ, как и  $\beta$ -адреноблокаторы, являются препаратами первой линии для лечения ХСН. Применению этих препаратов и европейских, и американские рекомендации присваивают урвень доказательности A и I класс рекомендаций.

Продолжение на стр. 62.



**А.Н. Беловол**, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., профессор,  
**И.И. Князькова**, д.м.н., кафедра госпитальной терапии и клинической фармакологии Харьковского  
национального медицинского университета

## Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при хронической сердечной недостаточности: от результатов исследований к клиническим рекомендациям

Продолжение. Начало на стр. 61.

Основные позиции по применению ИАПФ в лечении ХСН:

- ИАПФ показаны всем больным ХСН (при любой этиологии и стадии);
- ИАПФ улучшают клиническую симптоматику, качество жизни, замедляют прогрессирование болезни, снижают заболеваемость и улучшают прогноз пациентов с ХСН, а также предотвращают наступление клинически выраженной декомпенсации;
- эти препараты эффективны при ХСН начальных стадий, включая бессимптомную дисфункцию ЛЖ, и поздних стадий декомпенсации;
- чем раньше начинается лечение, тем больше шансов на успех и продление жизни пациентов;
- терапия ИАПФ является наиболее обоснованным способом лечения ХСН с сохраненной систолической функцией сердца (степень доказанности В);
- неназначение ИАПФ не может считаться оправданным и ведет к сознательному повышению риска смерти декомпенсированных больных;
- ИАПФ в меньшей степени способны снижать смертность у женщин, особенно с бессимптомной дисфункцией ЛЖ, а при наличии клинических признаков ХСН оказывают положительный эффект, несколько менее выраженный, чем у мужчин (метаанализ исследований SAVE, SOLVD, CONSENSUS, SMILE, TRACE).

Лечение не следует откладывать у пациентов высокого риска без симптомов СН в связи с доказанным существенным влиянием на смертность терапии ИАПФ. У больных с одышкой или другими симптомами или признаками перегрузки объемом ИАПФ необходимо назначать наряду с мочегонными средствами. В этой ситуации ИАПФ не предупреждают задержку жидкости, и не нужно их заменять диуретиками.

Как было отмечено, накоплен большой объем данных, подтверждающих целесообразность рутинного применения ИАПФ у больных с легкой, умеренной и тяжелой ХСН. В настоящее время имеется достаточно доказательств, полученных в клинических исследованиях, что благоприятные эффекты при лечении ИАПФ являются классовыми. Однако уровень доказательности их эффективности при лечении ХСН различен. Максимальная степень доказанности эффективности в лечении всех стадий ХСН у «классических» ИАПФ – каптоприла и эналаприла, которым следует отдавать предпочтение в терапии ХСН (уровень доказательности А, класс рекомендаций I). Один из первых ИАПФ лизиноприл также исследовали в качестве средства профилактики и лечения ХСН. При этом по влиянию на толерантность к физическим нагрузкам и величину фракции выброса

Для профилактики ХСН у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, можно применять каптоприл, рамиприл, трандолаприл, фозиноприл и зофеноприл (уровень доказательности А). Периндоприл в исследовании PRE-AMI продемонстрировал способность достоверно блокировать процессы постинфарктного ремоделирования ЛЖ, что является основным механизмом в предотвращении развития ХСН.

Для профилактики ХСН у пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (в частности ИБС) возможно использование трех ИАПФ – периндоприла, рамиприла и трандолаприла (класс рекомендаций I, уровень доказательности А). Причем степень доказанности профилактики ХСН при ИБС максимальна для периндоприла.

Кроме ИАПФ с полностью доказанной эффективностью в крупных международных многоцентровых исследованиях, квинаприл и спираприл продемонстрировали свою эффективность в лечении ХСН на меньшем количестве пациентов.

Американская коллегия кардиологов и Американская ассоциация кардиологов (ACC/АНА) в своих рекомендациях указывают те же ИАПФ, кроме спираприла. Европейское общество кардиологов рекомендует использовать определенные ИАПФ (эналаприл, каптоприл, лизиноприл, рамиприл, трандолаприл) в тех дозах, которые доказали влияние на смертность и частоту госпитализаций в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях.

Лечение ИАПФ следует начинать с малых доз (табл. 4) при их постепенном (не чаще одного раза в 2–3 дня, а при системной гипотонии еще реже – не чаще одного раза в неделю) титровании до оптимальных (средних терапевтических).

При хорошей переносимости терапии ИАПФ дозировку препарата следует постепенно увеличивать, однако не стремясь достигнуть максимальной дозы, так как при этом на фоне снижения количества обострений ХСН (уровень доказательности В) растет число осложнений. Вместе с тем не следует останавливаться на минимальных дозах ИАПФ, если пациент их хорошо переносит и у него не снижается артериальное давление, так как при этом врач лишает своего больного дополнительных шансов на уменьшение обострений болезни.

ИАПФ можно назначать пациентам с ХСН при уровне САД выше 90 мм рт. ст. Имеются данные о начале терапии указанной группой лекарственных средств при САД выше 85 мм рт. ст. У пациентов с исходно низким систолическим артериальным давлением 85–100 мм рт. ст. эффективность ИАПФ сохраняется, поэтому их всегда и обязательно следует назначать, снижая стартовую дозу в два раза (для всех ИАПФ) (табл. 4).

Таблица 4. Дозировки ИАПФ для лечения ХСН (в мг × кратность приема)

Препарат	Стартовая доза	Терапевтическая доза	Максимальная доза	Стартовая доза при артериальной гипотонии
Эналаприл	2,5×2	10×2	20×2	1,25×2
Каптоприл	6,25×3(2)**	25×3(2)	50×3(2)	3,125×3(2)
Фозиноприл	5×1(2)	10–20×1(2)	20×1(2)	2,5×1(2)
Лизиноприл	2,5×1	10×1	20×1*	1,25×1
Периндоприл	2×1	4×1	8×1	1×1
Рамиприл	2,5×2	5×2	5×2	1,25×1
Спираприл	3×1	3×1	6×1	1,5×1
Трандолаприл	1×1	2×1	4×1	0,5×1

\* В исследовании ATLAS лизиноприл назначали в дозах до 35 мг, но дополнительный эффект был минимальным, поэтому такие дозы не могут быть рекомендованы; \*\* цифры в скобках показывают возможность различной кратности назначения ИАПФ при ХСН.

лизиноприл не уступал каптоприлу. Лечебная эффективность фозиноприла и периндоприла при ХСН соответствует уровню доказательности В, классу рекомендаций I. Причем способность периндоприла достоверно уменьшать количество госпитализаций была доказана в группе пожилых пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ.

Риск артериальной гипотонии возрастает при:

- тяжелой ХСН (IV ФК по NYHA);
- назначении после обильного диуреза;
- сниженной концентрации натрия в сыворотке крови;
- сочетании ИАПФ с периферическими вазодилататорами (нитраты, блокаторы медленных кальциевых каналов);

• высокоренинной форме ХСН, клиническими признаками которой являются низкое пульсовое артериальное давление (< 30 мм рт. ст.), набухшие шейные вены даже в положении стоя (высокое центральное венозное давление), холодные на ощупь конечности.

Для избегания гипотонии первую дозу ИАПФ следует назначать не менее чем через 24 ч после обильного диуреза, предварительно отменив вазодилатирующие средства.

Следует помнить, что при снижении скорости почечной фильтрации ниже 60 мл/мин дозы всех ИАПФ должны быть уменьшены вдвое, а ниже 30 мл/мин на 3/4, это же относится и к лечению пожилых больных с ХСН, у которых почечная функция, как правило, нарушена. Исключением из представленного списка является фозиноприл, дозу которого не нужно адаптировать при почечной недостаточности, а также для пожилых больных, так как он имеет два взаимокомпенсирующихся пути выведения из организма – почки и желудочно-кишечный тракт (уровень доказательности В). Сбалансированный двойной путь выведения из организма имеет и спираприл, что позволяет рекомендовать его больным с почечной недостаточностью (уровень доказательности С). Рамиприл выводится преимущественно почками (70:30), а трандолаприл большей частью через желудочно-кишечный тракт (30:70), что также облегчает их использование у пожилых больных и при нарушении функции печени и/или почек в сравнении с классическими ИАПФ с одним путем выведения.

При лечении ИАПФ проводится мониторинг:

- клинического состояния, артериального давления – регулярно во время титрования;
- функции почек: уровень креатинина и калия в сыворотке крови – на протяжении двух недель после начала лечения;
- нежелательных явлений (головокружение, симптомы гипотонии, кашля).

### Взаимодействие с аспирином

Аспирин обычно назначают пациентам с СН в связи с высокой распространенностью в этой популяции ИБС. Вместе с тем эффекты ИАПФ могут ослабляться одновременным применением аспирина. Это может быть связано с блокадой синтеза вазодилатирующих простаноидов в результате блокады фермента циклооксигеназы.

Негативное взаимодействие аспирина и ИАПФ при ХСН отмечено и в ретроспективных анализах крупных плацебо-контролируемых исследований, и в специально спланированных проспективных протоколах. В таблице 5 представлены результаты метаанализа трех исследований, где проанализировано сочетание аспирина с ИАПФ.

Таблица 5. Влияние длительного лечения ИАПФ на риск смертности больных с ИБС и ХСН в зависимости от приема аспирина\*

Протокол	Препарат	+ Аспирин	- Аспирин	p
SOLVD	Эналаприл	+10% (n=3147)	-23% (n=3649)	0,009
HOPE	Рамиприл	-15% (n=4264)	-40% (n=5033)	0,007
BIP	Различные	-27% (n=618)	-19% (n=629)	нд
Итого	все	-6,1% (n=8029)	-31,9% (n=9311)	0,03

\* Лечение начиналось не ранее чем через 3 мес после острого инфаркта миокарда.

В протоколе SOLVD эффект эналаприла на суммарную конечную точку (снижение риска на 23%) после присоединения аспирина полностью исчезал. В лечебной ветви этого исследования SOLVD Treatment (у пациентов с ХСН II ФК и выше) риск сердечно-сосудистых осложнений на эналаприле снижался на 20,5%, а при присоединении к нему аспирина увеличивался на 12,9% (p=0,001). В профилактической ветви исследования SOLVD Prevention (среди пациентов с дисфункцией ЛЖ и риском ХСН) эффект эналаприла по снижению смертности составлял 10,5%, а после присоединения аспирина исчезал (+0,3%, p=0,09). В исследовании HOPE аспирин также достоверно ослаблял эффекты ИАПФ, и лишь в протоколе BIP зафиксировано потенцирование эффектов ИАПФ и аспирина.

В итоге метаанализ выявил достоверное утрачивание эффектов ИАПФ (снижение риска заболеваемости и смертности с 31,9% без аспирина до 6,1% при сочетании с аспирином). Для более точного анализа взаимодействия ИАПФ с аспирином у пациентов с ХСН

в анализ необходимо включить лишь исследование SOLVD и часть пациентов из протокола BIP, у которых имела место ХСН и проводилось лечение ИАПФ (n=484, причем 221 больного дополнительно лечили аспирином). Как следует из последней строки таблицы 5, в этом случае аспирин достоверно ослабляет способность ИАПФ снижать риск сердечной смерти, которая практически нивелируется.

По данным двух метаанализов не выявлено существенного достоверного снижения эффектов ИАПФ при одновременном применении аспирина, поэтому при ХСН возможно совместное применение ИАПФ и малых доз аспирина. Однако доказательств эффективности аспирина при длительном лечении пациентов с ХСН не имеется, и его назначение может быть чревато увеличением количества декомпенсаций в результате обострения ХСН.

В небольшом проспективном рандомизированном, но не слепом исследовании прием аспирина на фоне терапии ИАПФ ассоциировался с увеличением количества госпитализаций в связи с СН по сравнению с лечением варфарином или при отсутствии антиагреганты с другим механизмом действия (тиклопидин, клопидогрел) не ослабляют эффекты ИАПФ в такой степени, как аспирин.

В настоящее время в исследовании SMILE-4 изучается эффективность зофеноприла в дозе 60 мг в сутки в комбинации с аспирином и рамиприла в дозе 10 мг в комбинации с аспирином у 900 больных с клиническими и эхокардиографическими признаками систолической дисфункции левого желудочка после инфаркта миокарда. В ходе 12-месячного лечения и наблюдения исследуется влияние этих ИАПФ на такие показатели, как смерть от сердечных причин, риск развития повторного инфаркта миокарда, приступов стенокардии, развития и прогрессирования ХСН и др. Результаты этого исследования представляются важными для выбора ИАПФ, менее всего неблагоприятно взаимодействующего с аспирином, который рекомендуется для обязательного применения у всех больных с ИБС.

Окончательные рекомендации по применению аспирина при ХСН не сделаны. Вместе с тем желательно ограничить его использование у больных с тяжелой или рефрактерной СН, имеющих показания к его назначению, в первую очередь перенесших инфаркт миокарда или имеющих ИБС, и тщательно оценивать соотношение польза/риск аспирина (в сравнении с использованием другого антиагрегантного агента).

### Выводы

В настоящее время ИАПФ рассматривают как препараты первой линии при ХСН и отсутствии противопоказаний к их назначению (класс рекомендаций I, уровень доказательности А). Назначение ИАПФ способствует снижению общей смертности, частоты повторных госпитализаций и замедляет прогрессирование СН. Их эффект проявляется как у мужчин, так и у женщин (хотя у женщин их преимущество несколько менее выражено). ИАПФ оказывают положительное влияние на исходы заболевания и при сочетании СН с сахарным диабетом. Обязательным условием терапии является достижение целевых доз этих препаратов или максимально переносимых доз.

С точки зрения доказательной медицины, с 1995 г. в рекомендациях по лечению СН повторяется фраза: «...не назначая ИАПФ больному с сердечной недостаточностью, врач сознательно увеличивает риск этого больного, уменьшает шанс этого больного на жизнь».

Список литературы находится в редакции.