

ВИЗИР В.А., БЕРЕЗИН А.Е.

Запорожский государственный медицинский университет

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В ПРОГРАММАХ ПРЕВЕНЦИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО РИСКА

Резюме. Обзор посвящен применению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в программах вторичной профилактики у пациентов высокого кардиоваскулярного риска. Обсуждаются вопросы экстраполяции данных рандомизированных клинических исследований и метаанализов на популяцию с целью выбора наиболее оптимальной стратегии лечения.

Ключевые слова: кардиоваскулярный риск, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, лечение, профилактика, прогноз, клинические исходы.

На протяжении последних десятилетий ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) прочно завоевали положение одного из самых назначаемых классов лекарственных средств для лечения артериальной гипертензии (АГ), сердечной недостаточности (СН) (Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. et al., 1992; The SOLVD Investigators, 1991; Acute Infarction Ramipril Efficacy, 1993; Rutherford J.D., Pfeffer M.A., Moye L.A., 1994), реноваскулярных заболеваний (The EUCLID study group, 1997; Rader D.J., Jacoby D.S., 2003), в том числе и у пациентов с сахарным диабетом (Kasiske B.L., Kalil R.S., Ma J.Z., Liao M., Keane W.F., 1993; Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D., 1993; Strippoli G.F.M., Craig M., Deeks J.J., Schena F.P., Craig J.C., 2004). Появление доказательств их положительного влияния на реверсию поражения органов-мишеней при АГ, а также выживаемость и клинические исходы у пациентов высокого кардиоваскулярного риска открыло перспективы их широкому применению в программах первичной и вторичной профилактики возникновения кардиоваскулярных событий (Conroy R., Pyorala K., Fitzgerald A., Sans S., Menotti A., De Backer G. et al., 2003; Mancini G.B.J., Henry G.C., Macaya C. et al., 1996; Dzau V.J., Bernstein K., Celermajer D. et al., 2001; Yusuf S., Sleight P., Pogue J., Bosch J., Davies R., Dagenais G., 2000; Pitt B., O'Neill B., Feldman R., 2001). В метаанализе Blood Pressure Lowering Treatment Trialists collaboration (2003) было установлено, что стратегии лечения, основанные на применении ИАПФ, способствуют редукции риска возникновения ИБС на 20 %

(95% ДИ = 12–27 %) по сравнению с плацебо (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration, 2003). При этом осуществление адекватного контроля за величиной АД у больных с АГ приводило только к 5% (95% ДИ = 11–19 %) реверсии кардиоваскулярного риска. Полученные результаты рассматривались как доказательства проявления органопротекторных качеств ИАПФ, реализующихся независимо от антигипертензивного эффекта и оказывающих непосредственное позитивное влияние на клинические исходы. Подобные результаты привели к формированию мнений о класс-специфических органопротекторных качествах ИАПФ и дискуссии вокруг этого вопроса (Sauer W.H., Baer J.T., Berlin J.A., Kimmel S.E., 2004; Ceconi C., Fox K.M., Remme W.J., Simoons M.L., Bertrand M., Kluft C., 2005; Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. et al., 2002; Antony I., Lerebours G., Nitenberg A., 1996; Zhuo J., Mendelsohn F., Ohishi M., 2002; Ghiadoni L., Magagna A., Versari D. et al., 2003; Pilote L., Abrahamowicz M., Rodrigues E., Eisenberg M.J., Rahme E., 2004). С другой стороны, в метаанализ Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration (2003) были включены базы данных РКИ, проведенных в когортах пациентов относительно низкого риска, а также те проекты, в которых ИАПФ использовались как дополнительная стратегия лечения (Pitt B., O'Neill B., Feldman R., 2001; The PEACE trial investigators, 2004; The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease investigators, 2003; Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al., 2005;

Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M., Marks R.G., Kowey P., Messerli F.H., 2003). В дальнейшем Verdecchia P., Beboldi G., Angeli F. (2005) установили, что ИАПФ превосходят другие основные классы антигипертензивных лекарственных средств по способности предотвращать возникновение новых случаев ИБС (Verdecchia P., Beboldi G., Angeli F., 2005). Отдельный метаанализ трех РКИ HOPE, PEACE и EUROPA, проведенный Yusuf S., Pogue J. (2005), позволил установить, что ИАПФ сохраняют свои позиции как наиболее эффективные лекарственные средства в отношении редукции частоты инфаркта миокарда, инсульта и кардиоваскулярной смертности у пациентов без документированной дисфункции ЛЖ.

Несмотря на то что результаты проведенных метаанализов, посвященных ИАПФ, достаточно убедительны, до настоящего времени продолжается дискуссия вокруг выбора наиболее оптимального ИАПФ применительно к определенной клинической ситуации (Anderson K.M., Odel P.M., Wilson P.W.F. et al., 1991; Campbell N.R.C., Khan N.A., Grover S.A., 2006).

Влияние ИАПФ на прогноз у пациентов высокого кардиоваскулярного риска

Установлено, что у пациентов с СН, перенесших ИМ, использование ИАПФ достоверно улучшает ближайший и отдаленный прогноз за счет редукции частоты повторного ИМ, риска внезапной сердечной смерти, снижения суммарных кардиоваскулярных событий и прогрессирования дисфункции миокарда (Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators, 1993; Rutherford J.D., Pfeffer M.A., Moye L.A., 1993) (табл. 1). Так, в РКИ SAVE (Survival And Ventricular Enlargement) каптоприл продемонстрировал способность к статистически значимой редукции риска повторного ИМ на 25 %, а рамиприл в РКИ AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) способствовал уменьшению риска общей смертности на 27 %. В популяции пациентов без документированной СН возможность достижения позитивного превенционного эффекта ИАПФ была показана после завершения исследования HOPE (Yusuf S., Sleight P., Pogue J., Bosch J., Davies R., Dagenais G., 2000). В этом РКИ приняли участие 9297 больных высокого кардиоваскулярного риска в возрасте старше 55 лет с наличием в анамнезе хотя бы одного кардиоваскулярного заболевания и/или сахарного диабета в сочетании с более чем одним установ-

ленным фактором риска. Результаты исследования HOPE оказали серьезное влияние на формирование общественного мнения о месте и роли ИАПФ в программах вторичной профилактики среди пациентов высокого кардиоваскулярного риска без предварительно верифицированной СН. Оказалось, что добавление рамиприла приводило к достоверной редукции первичной твердой комбинированной точки (ИМ, инсульт или кардиоваскулярная смерть) на 22 %. Кроме того, исследователи отметили значительное снижение относительного риска ИМ (20 %), инсульта (32 %), коронарных реваскуляризационных процедур (15 %) и прогрессирования тяжести стенокардии (11 %).

В исследовании PEACE приняли участие 8290 пациентов в возрасте старше 50 лет со стабильной ИБС, нормальной ФВ ЛЖ (более 40 %) с перенесенным ИМ или проведенной процедурой коронарной ангиопластики с подтверждением наличия 50% стеноза и более хотя бы одной коронарной артерии. Лечебный режим включал в себя использование трандолаприла в дозе 4 мг/сут или плацебо (The PEACE trial investigators, 2004).

Первичная конечная точка РКИ представляла собой все случаи кардиоваскулярной смерти + нефатальный инфаркт миокарда + все процедуры реваскуляризации. Средний возраст пациентов при включении в исследование составил 68 лет. Среди всех больных 55 % лиц имели ИМ в анамнезе, а 72 % всей обследованной популяции подвергались хотя бы одной процедуре реваскуляризации. АГ была документирована у 45 % пациентов на этапе скрининга. Средняя продолжительность РКИ составила 4,8 года.

Частота встречаемости первичной конечной точки в группах плацебо и трандолаприла составила 22,5 и 21,9 % соответственно (отношение шансов (ОШ) = 0,96 в группе трандолаприла, 95% ДИ = 0,88–1,06, $p = 0,43$). Дополнительный анализ в селективных когортах пациентов с учетом возраста, пола, наличия ИМ или инсульта в анамнезе не выявил позитивного влияния ИАПФ трандолаприла на частоту встречаемости первичной или вторичной конечных точек (The PEACE trial investigators, 2004).

В отличие от крупномасштабных проектов, таких как HOPE и PEACE, РКИ QUIET представляло собой достаточно небольшое исследование, в котором тестировалась гипотеза о дополнительной редукции риска кардиоваскулярных событий (сердечная смерть, успешная реанимация, нефатальный ИМ, реваскуляри-

Таблица 1. Влияние ИАПФ на клинические исходы у пациентов высокого кардиоваскулярного риска

Название РКИ	Популяция пациен- тов	n	Средняя про- должительность исследования, лет	Режимы лечения	Первичная конечная точка	Различия в уров- не АД между группами срав- нения, мм рт.ст.	Относительный риск			
							Первичная конечная точка	ИМ	Инсульт	Общая смер- тность
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
HOPE	ИБС, облитериру- ющий атероскле- роз, или инсульт в анамнезе, или СД + 1 фактор риска, ср. возраст — 66 лет	9297	5	Рамиприл 10 мг/сут или плацебо	ИМ, инсульт, кардиова- скулярная смерть	3/1	22 % ($p < 0,001$)	20 % ($p < 0,001$)	32 % ($p < 0,001$)	16 % ($p < 0,005$)
PEACE	ИМ, реваскуляри- зация в анамнезе, документирован- ная ИБС	8290	4,8	Трандолаприл 4 мг/сут или пла- цебо	Нефаталь- ный ИМ или кардиова- скулярная смерть	3/1	4 %; НД	0 %; НД	24 % ($p < 0,009$)	11 %; НД
QUIET	Первичная коро- нарная ангиопла- стика	1750	2,2	Квинаприл 20 мг/сут или плацебо	Время до первого кардиова- скулярного события	—	ОР = 1,04; НД	RR = 1,04; НД	4,6 % (груп- па плаце- бо) против 4,1 % (груп- па квина- прила)	3,2 % (груп- па плаце- бо) против 3,1 % (группа квинапри- ла)
ASCOT	АГ + 3 кардио- ва- скулярных факто- ра риска	19 257	5,5	Амлодипин 5– 10 мг/сут + перин- доприл 4–8 мг/сут против ателолола 5–10 мг/сут + бен- дрофлуметиазида 1,25–2,5 мг/сут	ИМ, нефа- тальный ИМ, фатальные кардио- ва- скулярные события	2,7/1,9	10 %; НД	13 % ($p < 0,05$)	23 % ($p = 0,0003$)	11 % ($p < 0,03$)
INVEST	АГ или ИБС, ср. возраст — 66 лет	22 576	2,7	Верапамил SR 240 мг/сут против ателолола 50 мг/сут (с добав- лением трандола- прила или гипоти- азида)	Впервые возникший нефаталь- ный ИМ, нефатальный инсульт или кардио- ва- скулярная смерть	Нет различий	ОР = 0,98	ОР = 0,99	ОР = 0,89	ОР = 0,89

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
CAMELOT	Нормотензивные пациенты с ангиографически документированной ИБС, ср. возраст — 57 лет	1991	2,0	Амлодипин 10 мг/сут против эналаприла 20 мг/сут или плацебо	Кардиоваскулярные события, включая ИБС и инсульт	Снижение на 4,8/2,5 в группе амлодипина и на 4,9/2,4 в группе эналаприла по сравнению с исходным уровнем	ОР = 0,85; НД	ОР = 0,55; НД	ОР = 0,66; НД	ОР = 1,26 НД
ACTION	Стабильная ИБС, ср. возраст — 63 года	3825	4,9	Нифедипин GITS 60 мг/сут против плацебо	Смерть, ИМ, инсульт, стенокардия, впервые диагностированная СН, процедуры реваскуляризации	6/3	ОР = 0,97; НД	ОР = 1,04; НД	ОР = 0,78; НД	ОР = 1,07; НД

Примечания: ИМ — инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, НД — недостоверные изменения.

зация, госпитализация, связанная с ИБС) под влиянием квинаприла в суточной дозе 20 мг у пациентов ($n = 1750$; возраст 18–75 лет) с ангиографически подтвержденной ИБС без систолической СН с медианой наблюдения 28 месяцев (Pitt B., O'Neill B., Feldman R. on behalf of QUIET study Group, 2001). При обследовании пациентов на скрининге АГ была обнаружена у 47 %, сахарный диабет 2-го типа — у 16 % лиц. Необходимо отметить, что все пациенты с предварительно проведенной реваскуляризацией, а также лица, получающие гиполипидемическую терапию, и больные с уровнем ХС ЛПНП более 4,3 ммоль/л исключались из этого РКИ. Анализ полученных данных показал, что общее количество ишемических событий в группе квинаприла (338) и группе плацебо (329) было довольно сопоставимым ($ОР = 1,04$; 95% ДИ = 0,89–1,22, $p = 0,6$). Кроме того, отличий между периодами времени до наступления первого кардиоваскулярного события в обеих группах наблюдения не было. Всего за период наблюдения было выполнено 602 процедуры ангиопластики: 312 в группе плацебо и 290 в группе квинаприла. Дополнительный анализ количественных ангиограмм показал, что прогрессирование атером было зафиксировано у 47 % пациентов в группе квинаприла и у 49 % больных в группе плацебо ($p = 0,71$) (Cashin-Hemphill L., Holmvang G., Chan R.C., Pitt B., Dinsmore R.E., Lees R.S. for the QUIET investigators, 1999).

Таким образом, влияние ИАПФ на клинические исходы и суррогатные конечные точки может существенным образом зависеть не столько от используемой молекулы ИАПФ, сколько от популяции пациентов и исходного кардиоваскулярного риска.

Объединение баз данных наиболее крупных РКИ позволило осуществить проведение количественного метаанализа, продемонстрировавшего позитивное влияние ИАПФ на клинические исходы и общую смертность у пациентов с документированной ИБС без сопутствующей систолической дисфункции ЛЖ (Dagenais G.R., Pogue J., Fox K., Simoons M.L., Yusuf S., 2006). Так, ИАПФ по сравнению с плацебо существенно снижали риск общей смерти (7,8 против 8,9 %, $p = 0,0004$), кардиоваскулярной смертности (4,3 против 5,2 %, $p = 0,0002$), нефатального ИМ, инсульта, СН и коронарных реваскуляризационных процедур. Однако частота перкутанных вмешательств по сравнению с АКШ или ангиопластикой не была редуцирована достоверно. Кроме того, авторы метаанализа пришли к заключению о существовании 18% снижения относительного риска комбинированной конечной точки, включающей в себя кардиоваскулярную смертность + нефатальный инфаркт миокарда + инсульт ($ОР = 0,82$; 95% ДИ = 0,76–0,88, $p < 0,0001$) в когорте больных без систолической дисфункции ЛЖ

и 21% редукции этой конечной точки в когорте пациентов с СН. При этом назначение ИАПФ 1000 пациентам на протяжении 4,5 года способно предотвратить одно серьезное кардиоваскулярное событие.

Таким образом, ИАПФ оказывают благоприятное влияние на выживаемость и клинические исходы у пациентов с ИБС независимо от наличия сопутствующей систолической дисфункции ЛЖ. При этом различия в редукции риска наступления комбинированной конечной точки весьма незначительны. Отмечены различия только в величине риска инсульта и реваскуляризации. Так, в когорте пациентов с ИБС и СН не обнаружено достоверного влияния ИАПФ на эти показатели, тогда как метаанализы HOPE, EUROPA и PEACE наглядно продемонстрировали возможность реверсии риска инсульта и реваскуляризации даже вне непосредственной связи с антигипертензивным потенциалом лекарственных средств.

Взаимосвязь кардиопротекторного эффекта ИАПФ с уровнем исходного кардиоваскулярного риска и выраженности антигипертензивного эффекта

Полагают, что благоприятное влияние ИАПФ в наиболее успешных проектах, посвященных программам вторичной профилактики (HOPE, HOPE TOO и EUROPA), было зарегистрировано в когортах пациентов различного возраста, пола, а также независимо от наличия сахарного диабета (The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study investigators, 2000; The HOPE/HOPE TOO Study Investigators, 2005; Daly C., Fox K.M., Remme W.J., Bertrand M.E., Ferrari R., Simoons M. on behalf of the EUROPA investigators, 2005). Дополнительный анализ базы данных РКИ EUROPA позволил сравнить частоту встречаемости первичной конечной точки для периндоприла и плацебо в когортах пациентов различного кардиоваскулярного риска (Deckers J.W., Goedhart D.M., Bertrand M.E. et al., 2005). Исследователи проанализировали наличие взаимосвязи между большими кардиоваскулярными событиями (смерть и инфаркт миокарда) и популяционными характеристиками больных на этапе скрининга. В соответствии с результатами мультивариантного анализа наиболее мощными независимыми факторами неблагоприятного исхода явились возраст более 65 лет ($RR = 1,15$), мужской пол ($RR = 1,2$), стенокардия ($RR = 1,7$), перенесенный инфаркт миокарда ($RR = 1,40$),

инсульт или облитерирующий атеросклероз в анамнезе ($RR = 2,0$), сахарный диабет ($RR = 1,80$) и курение ($RR = 1,4$). Эти факторы риска были объединены в соответствующую шкалу риска, на основании которой все пациенты этого РКИ были распределены в группы высокого и низкого индивидуального риска. Оказалось, что ИАПФ оказывал благоприятное влияние в отношении риска ИМ и кардиоваскулярной смерти независимо от величины исходно рассчитанного риска (Deckers J.W., Goedhart D.M., Bertrand M.E. et al., 2005). При этом увеличение продолжительности наблюдения за пациентами на 2,6 года (в среднем 7,2 года) сопровождалось дополнительным снижением относительного риска возникновения инфаркта миокарда на 19 % ($OШ = 0,81$; 95% ДИ = 0,72–0,92; $P = 0,0007$), потребности в проведении процедур реваскуляризации на 16 % ($OШ = 0,84$; 95% ДИ = 0,76–0,92; $P = 0,0003$) и возникновения новых случаев сахарного диабета на 31 % ($OШ = 0,69$; 95% ДИ = 0,56–0,85; $P = 0,0006$) в группе пациентов, придерживающихся рекомендации к приему рамиприла (The HOPE/HOPE TOO Study Investigators, 2005).

Высказывалось предположение, что отсутствие влияния трандолаприла в РКИ PEACE может быть связано с низким исходным риском в популяции больных, включенных в исследование (The PEACE trial investigators, 2004). Однако это утверждение достаточно дискуссионно. Так, почти 72 % пациентов, принявших участие в РКИ PEACE, были подвергнуты процедуре реваскуляризации еще до скрининга, тогда как в HOPE и EUROPA таких больных было 40 и 54 % соответственно. Кроме того, post hoc анализ результатов РКИ PEACE показал, что в группе плацебо частота встречаемости кардиоваскулярной смерти, нефатального ИМ или успешной реанимации составляла 8,6 %. В РКИ EUROPA это показатель был сопоставимым и соответствовал 9,4 %. Более того, популяции пациентов в РКИ PEACE и EUROPA были достаточно сходными. Так, средний возраст пациентов в обоих исследованиях составлял 64 и 60 лет соответственно, удельный вес больных с сахарным диабетом — 17 и 12 % соответственно, частота верификации стенокардии — 70 и 19 % соответственно.

Таким образом, различия в клинических исходах в популяциях пациентов разных РКИ, посвященных ИАПФ, трудно было объяснить популяционными особенностями и различиями в исходном кардиоваскулярном риске. Все это явилось основанием для научной дискуссии и продолжения попыток к дополнительному ана-

лизу результатов исследований в post hoc анализе (Sleight P., Yusuf S., Pogue J., Tsuyuki R., Diaz R., Probstfield J., 2001; Svensson P., de Faire U., Sleight P., Yusuf S., Ostergren J., 2001; Mourad J.-J., Safar M.E., O'Rourke M.F., 2002). Так, Svensson P., de Faire U., Sleight P., Yusuf S., Ostergren J. (2001) отметили, что различия в уровнях офисного АД-сист./АДдиаст. между группами рамиприла и плацебо в РКИ HOPE составляло 3,3/1,4 мм рт.ст., тогда как при использовании метода суточного амбулаторного мониторингирования АД (СМАД) эти различия оказались более существенными — 10/4 мм рт.ст. к исходу первого года наблюдения. Исследователи впервые обратили внимание на тот факт, что редукция АД в РКИ HOPE при применении рамиприла осуществлялась главным образом за счет ночной фазы суточного профиля АД. Все это отразилось на формировании мнения о том, что кардиопротекторные качества ИАПФ рамиприла могут являться непосредственным атрибутом его антигипертензивного потенциала (Mourad J.-J., Safar M.E., O'Rourke M.F., 2002). С другой стороны, преимущества рамиприла, документированные результатами РКИ HOPE, касающиеся редукции относительного риска возникновения первичной конечной точки, были более выраженными, чем те, которые теоретически могли бы возникнуть вследствие реализации только антигипертензивного эффекта, пусть даже зафиксированного и проанализированного с помощью результатов СМАД. Так, Sleight P., Yusuf S., Pogue J., Tsuyuki R., Diaz R., Probstfield J. (2001) показали, что редукция величины относительного риска первичной конечной точки в РКИ HOPE не зависела от изменений АДсист. и АДдиаст. в течение суток.

В последующем стало известно, что редукция АД не во всех случаях позитивно отражается на снижении риска возникновения кардиоваскулярных событий у пациентов с документированной стабильной ИБС. С подобным феноменом встретились исследователи испытаний FEVER и ACTION. Так, в РКИ FEVER использование дигидропиридинового производного блокатора медленных кальциевых каналов фелодипина не привело к редукции кардиоваскулярных событий, несмотря на адекватное снижение уровня АД (Liu L., Zhang Y., Liu G., Li W., Zhang X., Zanchetti A., 2005). Результаты исследования ACTION оказались более обнадеживающими. В этом РКИ приняли участие 7665 больных со стабильной ИБС, получавших кишечнорастворимую форму (GITS — gastrointestinal therapeutic system) нифедипина в дозе 60 мг/сут или плацебо,

добавленные к сопутствующей терапии (Poole-Wilson P.A., Lubsen J., Kirwan B.A., 2004). Популяция пациентов в РКИ ACTION была подобна той, которая изучалась в исследованиях HOPE, PEACE и EUROPA. Средний возраст включенных больных составил 63 года, почти 15 % пациентов имели сахарный диабет, средний уровень АД на этапе скрининга составил 137/79 мм рт.ст. Коронарная реваскуляризация проводилась у 45 % до включения в исследование. Средняя продолжительность испытания составляла 4,9 года. В качестве первичной конечной точки использовалась частота кардиоваскулярных событий (смерть от всех причин, фатальный ИМ, рефрактерная к медикаментозному лечению стенокардия, впервые возникшая СН, инсульт и процедуры реваскуляризации). Анализ результатов показал, что нифедипин GITS способствует увеличению ЧСС в среднем на 1 уд. в 1 мин и редукции АД на 6/3 мм рт.ст. Первичная конечная точка РКИ была обнаружена в обеих группах с различной частотой: 4,60 на 100 человеко-лет в группе нифедипина и 4,75 на 100 человеко-лет в группе плацебо ($OR = 0,97$, 95% ДИ = 0,88–1,07, $p = 0,54$). Кроме того, нифедипин GITS не оказал позитивного влияния на две из трех вторичных конечных точек. Так, комбинированный показатель смерть + большие кардиоваскулярные события + реваскуляризация + коронарная ангиография снизился на 11 % преимущественно за счет количеств ангиографий; а частота васкулярных событий уменьшилась на 9 % в основном благодаря меньшему количеству выполненных ангиопластик и процедур реваскуляризации (Poole-Wilson P.A., Lubsen J., Kirwan B.A., 2004).

Таким образом, исходная величина кардиоваскулярного риска в популяциях пациентов РКИ ACTION и EUROPA была сопоставима, поскольку частота возникновения смертельного исхода в группе плацебо в обоих проектах составляла приблизительно 1,53 на 100 пациенто-лет. Также достаточно близкими были и различия в исходных уровнях АД между активной и плацебо-группой: 6/3 мм рт.ст. в РКИ ACTION против 5/2 мм рт.ст. в РКИ EUROPA. Если предположить, что именно адекватная антигипертензивная эффективность лекарственных средств должна в основном определять прогноз пациентов, то как объяснить тот факт, что в РКИ ACTION и EUROPA сходные изменения АД в сопоставимых популяциях пациентов привели к совершенно различным результатам, а в РКИ FEVER вообще не отразились на частоте кардиоваскулярных событий. Одним из возможных ответов на этот вопрос яв-

Таблица 2. Основные результаты исследования ONTARGET

Клинические исходы	Стратегии лечения			ОР (95% ДИ)	
	Рамиприл	Телмисартан	Комбинация рамиприла и телмисартана	Телмисартан против рами- прила	Комбиниро- ванная терапия против рами- прила
Первичная твер- дая конечная точка	16,5	16,7	16,3	1,01 (0,94–1,09)	0,99 (0,92–1,07)
Кардиоваску- лярная смерть + ИМ + инсульт	14,1	13,9	14,1	0,99 (0,91–1,07)	1,00 (0,93–1,09)
ИМ	4,8	5,2	5,2	1,07 (0,94–1,22)	1,08 (0,94–1,23)
Инсульт	4,7	4,3	4,4	0,91 (0,79–1,05)	0,93 (0,81–1,07)
Госпитализация, связанная с СН	4,1	4,6	3,9	1,12 (0,97–1,29)	0,95 (0,82–1,10)
Кардиоваскуляр- ная смерть	7,0	7,0	7,3	1,00 (0,89–1,12)	1,04 (0,93–1,17)
Смерть от других причин	11,8	11,6	12,5	0,98 (0,90–1,07)	1,07 (0,98–1,16)
Почечная дис- функция	10,2	10,6	13,5	1,04 (0,96–1,14)	1,33 (1,22–1,44)

Примечание: первичная твердая конечная точка: кардиоваскулярная смерть + ИМ + инсульт + госпитализация, связанная с сердечной недостаточностью.

ляется признание роли исходной ЧСС как фактора, определяющего величину кардиоваскулярного риска независимо от уровня АД (Diaz A., Bourassa M.G., Guertin M.C., Tardif J.C., 2005). Известно, что дигидропиридиновые производные способны несколько увеличить ЧСС, тогда как ИАПФ обычно не влияют на нее. В связи с этим влияние антигипертензивных лекарственных средств в отношении выживаемости и клинических исходов должно модулироваться взаимоотношениями между несколькими факторами кардиоваскулярного риска (Palatini P., Thijs L., Staessen J.A. et al., 2002; Disegni E., Goldbourt U., Reicher-Reiss H. et al., 1995). Однако это не умаляет роли повышенного АД как одного из наиболее мощных кардиоваскулярных факторов риска, контроль над которым приносит больше пользы именно пациентам с АГ (Fagard R.H., 2005; Lubsen J., Wagener G., Kirwan B.-A., de Brouwer S., Poole-Wilson P.A., 2005). Вместе с тем, по данным Remme W.J. (2004), проанализировавшего результаты РКИ EUROPA, ИАПФ периндоприл проявлял больший эффект в отношении редукции кардиоваскулярного риска у пациентов с меньшей величиной АД. Напротив, ИАПФ рамиприл оказывал благоприятный эффект в отношении ближайшего и отдаленного прогноза независимо от исходного уровня АД (Mann J.F., Yi Q.L., Sleight P. et al. HOPE Investigators, 2005).

Таким образом, именно мультифакториальность прогностических моделей и создает наибольшие трудности при интерпретации результатов РКИ. При этом, по-видимому, следует отдавать предпочтение тем испытаниям, в которых структура включенных пациентов в большей мере отражает особенности популяции, на которую в последующем будут экстраполироваться результаты исследования. В этом отношении HOPE остается одним из наиболее качественно выполненных РКИ, посвященных применению ИАПФ у пациентов высокого кардиоваскулярного риска.

Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы в программах первичной и вторичной профилактики кардиоваскулярных событий у пациентов с АГ

Фактически так называемая двойная блокада РАС сводится к использованию комбинации ИАПФ с антагонистами альдостероновых рецепторов (ААР), или антагонистами рецепторов к ангиотензину II (АРА), или прямыми ингибиторами ренина (ПИР). В более ранних исследованиях удалось получить оптимистические данные о позитивном влиянии в отношении выживаемости комбинации ИАПФ и ААР у больных с III–IV ФК СН независимо от этиологии последней, а также о возможности снижения частоты по-

Таблица 3. Основные причины прекращения участия пациентов в исследовании ONTARGET

Причины	Стратегии лечения			Р	
	Рамиприл	Телмисартан	Комбинация рамиприла и телмисартана	Телмисартан против рами- прила	Комбиниро- ванная терапия против рами- прила
Кашель	4,2	1,1	4,6	< 0,001	0,19
Артериальная гипотензия	1,7	2,7	4,8	< 0,001	< 0,001
Почечная дис- функция	0,7	0,8	1,1	0,46	< 0,001
Ангионевротиче- ский отек	0,3	0,1	0,2	0,01	0,30
Синкопальные состояния	0,2	0,2	0,3	0,49	0,03
Диарея	0,1	0,2	0,5	0,20	< 0,001

вторных госпитализаций в когорте больных с СН и сохраненной ФВ ЛЖ при применении ИАПФ и АРА кандесартана.

Наиболее серьезная попытка представить доказательства клинической целесообразности длительного применения комбинации ИАПФ рамиприла и АРА телмисартана была предпринята в РКИ ONTARGET. В этом испытании все отобранные пациенты высокого кардиоваскулярного риска были рандомизированы в группы рамиприла (10 мг/сут, n = 8576), телмисартана (80 мг/сут, n = 8542), а также их комбинации (n = 8502). Период наблюдения составил 56 месяцев. Анализ полученных данных показал, что антигипертензивная эффективность трех стратегий лечения существенным образом не отличалась между собой. При этом каких-либо статистически значимых отличий между частотой возникновения первичной твердой конечной точки (кардиоваскулярная смерть + ИМ + инсульт + госпитализация, связанная с сердечной недостаточностью) получить не удалось (табл. 2). Таким образом, результаты РКИ ONTARGET можно интерпретировать как доказательства отсутствия различий в органопротекторном эффекте при использовании различных стратегий лечения с помощью ИАПФ рамиприла, АРА телмисартана и их комбинации.

По сравнению с группой рамиприла применение телмисартана достоверно реже сопровождалось развитием кашля (1,1 против 4,2 %, $P < 0,001$) и ангионевротического отека (0,1 против 0,3 %, $P = 0,01$), тогда как артериальная гипотензия встречалась достоверно чаще (2,6 против 1,7 %, $P < 0,001$). При этом частота синкопальных состояний в двух группах была сопоставимой (0,2 %) (Yusuf S., Diener H.C., Sacco R.L.

et al., 2008). Исследователи также отметили наличие более высокого риска артериальной гипотензии у пациентов, леченных комбинацией телмисартана и рамиприла, чем при изолированном использовании ИАПФ (4,8 против 1,7 %, $P < 0,001$). Кроме того, в группе комбинированной терапии частота синкопальных состояний (0,3 против 0,2 %, $P = 0,03$) и почечной дисфункции, требующей проведения диализа (13,5 против 10,2 %, $P < 0,001$), заметно превышала таковую у лиц, получавших рамиприл (Redon J., Mancia G., Sleight P. et al., 2012) (табл. 3).

Авторы исследования пришли к заключению о том, что АРА телмисартан не уступает ИАПФ рамиприлу по профилю безопасности и переносимости. Однако комбинация этих лекарственных средств сопровождалась возникновением большего числа побочных эффектов без повышения клинической эффективности (Mann J.F.E., Schneider R.E., McQueen M. et al., 2008).

В завершившемся недавно РКИ ALTITUDE не удалось подтвердить существование преимуществ комбинированного применения ИАПФ и ПИР алискирена в когорте больных высокого риска с сопутствующим сахарным диабетом в отношении редукции величины кардиоваскулярной и ренальной смертности (Volpe M., 2012). Таким образом, существующие к настоящему времени данные не позволяют рассматривать гипотезу о преимущественной роли двойной блокады РАС для улучшения выживаемости у пациентов высокого кардиоваскулярного риска (Volpe M., Danser A.H., Menard J., Waeber B., Mueller D.N., Maggioni A.P., Ruilope L.M., 2012). В связи с этим необходимо отметить, что ИАПФ продолжают занимать одно из ведущих мест в программах превенции кардиоваскуляр-

ных событий как благодаря антигипертензивному эффекту, так и доказанной органопротекторной эффективности. Развернувшаяся дискуссия вокруг оптимального выбора препарата первой линии у пациентов высокого кардиоваскулярного риска основывается преимущественно на допущении о том, что популяции пациентов, принимавших участие в РКИ, подвержены близкому влиянию нескольких факторов риска и различных стратегий лечения. К сожалению, анализ полученных в РКИ данных не позволяет с убежденностью утверждать, что при факториальных и post hoc анализах были учтены все клинически значимые факторы риска (White C.M., Greene L., 2011). Как раз наоборот, чем больше проводится дополнительных исследований баз данных уже завершившихся РКИ, тем больше мы осознаем, насколько сложно сопоставить их между собой. Вероятно, наиболее логичным выходом из этой ситуации станет признание неотделимости результатов РКИ от популяции пациентов, в которой эти данные и были получены. В связи с этим при экстраполяции результатов различных исследований на неорганизованную популяцию необходимо принять во внимание скорее данные специально спланированного испытания, но не метаанализа. Необходимо отметить, что в ранее завершившихся исследованиях рамиприл зарекомендовал себя как надежный антигипертензивный препарат с оптимальным профилем переносимости и безопасности, обладающий способностью эффективно контролировать кардиоваскулярные риски, обусловленные не только величиной АД, но и иными причинами, включая метаболические, оказывая тем самым органопротекторный эффект. Так, рамиприл продемонстрировал способность к снижению риска внезапной сердечной смерти в когорте пациентов как с сохраненной, так и со сниженной ФВ ЛЖ, риска возникновения атеротромботических событий, мозгового инсульта, а также новых случаев СН и прогрессирования нефропатии у больных с сахарным диабетом (Koon K. T., Mitchell L.B., Pogue J. et al., 2004; Mann J.F.E., Schneider R.E., McQueen M. et al., 2008; The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study investigators, 2000).

Таким образом, результаты завершенных испытаний демонстрируют существование у ИАПФ рамиприла не только способности к реализации надежного контроля за величиной артериального давления, но и дополнительных преимуществ, связанных с клинически значимыми органопротекторными качествами препарата.

Список литературы

1. *Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure // Lancet 1993; 342: 821-828.*
2. *Anderson K.M., Odel P.M., Wilson P.W.F. et al. Cardiovascular disease risk profiles // Am. Heart J. 1991; 121: 293-298.*
3. *Antony I., Lerebours G., Nitenberg A. Angiotensin converting enzyme inhibition restores flow-dependent and cold pressor test-induced dilations in coronary arteries of hypertensive patients // Circulation 1996; 94: 3115-3122.*
4. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different BP-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials // Lancet 2003; 362: 1527-1535.*
5. *Campbell N.R.C., Khan N.A., Grover S.A. Barriers and remaining questions on assessment of absolute cardiovascular risk as a starting point for interventions to reduce cardiovascular risk // J. Hypertens 2006; 24: 1683-1685.*
6. *Cashin-Hemphill L., Holmvang G., Chan R.C., Pitt B., Dinsmore R.E., Lees R.S. for the QUIET investigators. Angiotensin-converting enzyme inhibition as anti-atherosclerotic therapy: no answer yet // Am. J. Cardiol. 1999; 83: 43-47.*
7. *Ceconi C., Fox K.M., Remme W.J., Simoons M.L., Bertrand M., Kluft C. Effect of perindopril in patients with stable coronary artery disease: results on inflammatory and thrombosis markers of the PERTINENT study // Eur Heart J. 2005; 26 (suppl. 1): 623.*
8. *Conroy R., Pyorala K., Fitzgerald A., Sans S., Menotti A., De Backer G. et al. Prediction of 10-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // Eur. Heart J. 2003; 24: 987-1003.*
9. *Dagenais G.R., Pogue J., Fox K., Simoons M.L., Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials // Lancet 2006; 368: 581-588.*
10. *Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. on behalf of ASCOT investigators. 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 // Lancet 2005; 366: 895-906.*
11. *Deckers J.W., Goedhart D.M., Bertrand M.E. et al. Treatment benefit by perindopril in patients with stable coronary artery disease at different levels of risk // Eur. Heart J. 2005; 26 (suppl. 1): 622.*
12. *Diaz A., Bourassa M.G., Guertin M.C., Tardif J.C. Long term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease // Eur. Heart J. 2005; 26: 967-974.*
13. *Disegni E., Goldbourt U., Reicher-Reiss H. et al. The predictive value of admission heart rate on mortality in patients*

with acute myocardial infarction // *J. Clin. Epidemiol.* 1995; 48: 1197-1205.

14. Dzau V.J., Bernstein K., Celermajer D. et al. Working group on Tissue Angiotensin: the relevance of tissue angiotensin converting enzyme: manifestations in mechanistic and end point data // *Am. J. Cardiol.* 2001; 88: 1L-20L.

15. Fagard R.H. Benefits and safety of long-acting calcium antagonists in coronary artery disease: the ACTION trial // *J. Hypertens* 2005; 23: 489-491.

16. Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. et al. Losartan and perindopril effects on plasma plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen in hypertensive type 2 diabetic patients // *Am. J. Hypertens* 2002; 15: 316-320.

17. Ghiadoni L., Magagna A., Versari D. et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function // *Hypertension* 2003; 41: 1281-1286.

18. Kasiske B.L., Kalil R.S., Ma J.Z., Liao M., Keane W.F. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis // *Ann. Intern. Med.* 1993; 118: 129-138.

19. Koon K. T., Mitchell L.B., Pogue J. et al. on behalf of the HOPE Investigators. Effect of Ramipril in Reducing Sudden Deaths and Nonfatal Cardiac Arrests in High-Risk Individuals Without Heart Failure or Left Ventricular Dysfunction // *Circulation* 2004; 110: 1413-1417.

20. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D. the Collaborative Study Group. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy // *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1456-1462.

21. Liu L., Zhang Y., Liu G., Li W., Zhang X., Zanchetti A. The felodipine event reduction (FEVER) study: a randomised long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients // *J. Hypertens.* 2005; 23: 2157-2172.

22. Lubsen J., Wagener G., Kirwan B.-A., de Brouwer S., Poole-Wilson P.A. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial // *J. Hypertens.* 2005; 23: 641-648.

23. Mancini G.B.J., Henry G.C., Macaya C. et al. Angiotensin converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) study // *Circulation* 1996; 94: 258-265.

24. Mann J.F., Yi Q.L., Sleight P. et al. HOPE Investigators. Serum potassium, cardiovascular risk and effects of an ACE inhibitor: results of the HOPE study // *Clin. Nephrol.* 2005; 63: 181-187.

25. Mann J.F.E., Schmeider R.E., McQueen M. et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial // *Lancet* 2008; 372: 547-553.

26. Mourad J.-J., Safar M.E., O'Rourke M.F. Who is fooling us? // *Lancet* 2002; 360: 89.

27. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al. CAMELOT investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure, the CAMELOT study: a randomized controlled trial // *JAMA* 2004; 292: 2217-2226.

28. Palatini P., Thijs L., Staessen J.A. et al. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension // *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 2313-2321.

29. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M., Marks R.G., Kowey P., Messerli F.H. A calcium antagonist vs. a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The international Verapamil-Trandolapril study (INVEST): a randomised controlled trial // *JAMA*; 2003; 290: 2805-2816.

30. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. et al. on behalf of the SAVE investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) trial // *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 669-77.

31. Pilote L., Abrahamowicz M., Rodrigues E., Eisenberg M.J., Rahme E. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? // *Ann. Intern. Med.* 2004; 141: 102-112.

32. Pitt B., O'Neill B., Feldman R. on behalf of QUIET study Group. The QUinapril Ischaemic Event Trial (QUIET): Evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischaemic heart disease and preserved left ventricular function // *Am. J. Cardiol.* 2001; 87: 1058-1063.

33. Poole-Wilson P.A., Lubsen J., Kirwan B.A. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial // *Lancet* 2004; 364: 849-857.

34. Poulter N.R., Wedel H., Dahlof B. et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) // *Lancet* 2005; 366: 907-913.

35. Rader D.J., Jacoby D.S. Renin-angiotensin system and atherothrombotic disease // *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 1155-64.

36. Redon J., Mancia G., Sleight P., et al. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). ONTARGET Investigators // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59(1): 74-83.

37. Remme W.J. Prevention of cardiovascular events by perindopril in patients with stable coronary disease does not depend on blood pressure and its reduction — Results from the EUROPA study // *Circulation* 2004; 110(suppl. III): III-628.

38. Rutherford J.D., Pfeffer M.A., Moya L.A. Effects of captopril on ischaemic events after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial // *Circulation* 1994; 90: 1731-1738.

39. Sauer W.H., Baer J.T., Berlin J.A., Kimmel S.E. Class effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on prevention of myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 1171-1173.

40. Sleight P., Yusuf S., Pogue J., Tsuyuki R., Diaz R., Probstfield J. for the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Blood pressure reduction and cardiovascular risk in HOPE study // *Lancet* 2001; 358: 2130-2131.

41. Strippoli G.F.M., Craig M., Deeks J.J., Schena F.P., Craig J.C. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review // *Br. Med. J.* 2004; 329: 828-839.

42. Svensson P., de Faire U., Sleight P., Yusuf S., Ostergren J. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE substudy // *Hypertension* 2001; 36: E28-E32.

43. The EUCLID study group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria // *Lancet* 1997; 349: 1787-1792.

44. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled multicentre trial (the EUROPA study) // *Lancet* 2003; 362: 782-788.

45. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of HOPE study and MICRO-HOPE substudy // *Lancet.* 2000; 355: 253-259.

46. The HOPE / HOPE TOO Study Investigators. Long-Term Effects of Ramipril on Cardiovascular Events and on Diabetes // *Circulation.* 2005; 112: 1339-1346

47. The PEACE trial investigators. Angiotensin Converting Enzyme inhibition in stable coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2058-2068.

48. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 293-302.

49. Verdecchia P., Beboldi G., Angeli F. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention // *Hypertension* 2005; 46: 386-392.

50. Volpe M. Should all patients at high cardiovascular risk receive renin-angiotensin system blockers? // *QJM* 2012; 105(1): 11-27.

51. Volpe M., Danser A.H., Menard J., Waeber B., Mueller D.N., Maggioni A.P., Ruilope L.M. Inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system: is there room for dual blockade in the cardiorenal continuum? // *J. Hypertens.* 2012 Jan 20. [Epub ahead of print]

52. White C.M., Greene L. Summary of AHRQ's comparative effectiveness review of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers added to standard medical therapy for treating stable ischemic heart disease // *J. Manag. Care Pharm.* 2011; 17(5, Suppl.): S1-15.

53. Yusuf S., Diener H.C., Sacco R.L. et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1225-1237.

54. Yusuf S., Pogue J. ACE Inhibition in stable coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 937-938.

55. Yusuf S., Sleight P., Pogue J., Bosch J., Davies R., Dagenais G. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145-53.

56. Zhuo J., Mendelsohn F., Ohishi M. Perindopril alters vascular angiotensin converting enzyme, AT1 receptor and nitric oxide synthase expression in patients with coronary heart disease // *Hypertension* 2002; 39(part 2): 634-638.

Получено 01.03.12 □

Візір В.А., Березін О.Є.
Запорізький державний медичний університет

Vizir V.A., Berezin A.Ye.
Zaporizhyya State Medical University, Zaporizhyya, Ukraine

ІНГІБІТОРИ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ В ПРОГРАМАХ ПРЕВЕНЦІЇ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ЯВИЩ У ПАЦІЄНТІВ ВИСОКОГО РИЗИКУ

Резюме. Огляд присвячено застосуванню інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту в програмах вторинної профілактики у пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику. Обговорюються питання екстраполяції даних рандомізованих клінічних досліджень та метааналізів на популяцію з метою вибору більш оптимальної стратегії лікування.

Ключові слова: кардіоваскулярний ризик, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, лікування, профілактика, прогноз, клінічні результати.

ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS IN PROGRAMMS OF CARDIOVASCULAR EVENTS PREVENTION IN HIGH-RISK PATIENTS

Summary. The article deals with using of angiotensin-converting enzyme inhibitors in program of the secondary preventive maintenance in patients at high cardiovascular risk. Some questions toward extrapolations of randomized clinical studies and meta-analyses on the population for the purpose of choice of the most optimal treatment strategy are discussed.

Key words: cardiovascular risk, angiotensin-converting enzyme inhibitors, treatment, prevention, prognosis, clinical outcomes.