

ИНГИБИТОРЫ АПФ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИБС БЕЗ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ЭФФЕКТЫ КЛАССА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЕГО ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Ю.А. Карпов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс
МЗ и СР РФ, Москва

Ингибиторы АПФ у больных стабильной ИБС без сердечной недостаточности: эффекты класса и эффективность его представителей
Ю.А. Карпов.

Российский Кардиологический Научно-Производственный Комплекс МЗ и СР РФ, Москва.

Проанализированы результаты крупномасштабных исследований (QUIET, HOPE, EUROPA, PEACE, CAMELOT) по оценке роли ингибиторов АПФ в лечении больных стабильной ИБС без сердечной недостаточности. Показана эффективность представителей данного класса по влиянию на риск развития коронарных событий, цереброваскулярных осложнений, суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых причин. Благоприятные терапевтические последствия ингибирования активности РАС у больных без дисфункции левого желудочка продемонстрированы в исследовании EUROPA с периндоприлом 8 мг и исследовании HOPE с рамиприлом 10 мг, что послужило основанием для включения данных препаратов в рекомендации по лечению всех больных стабильной ИБС после инфаркта миокарда дополнительно к антиагрегационным, липидснижающим средствам и бета-блокаторам.

Ключевые слова: ингибиторы АПФ, ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистый риск.

РФК 2005;1:43-48

ACE inhibitors in patients with ischemic heart disease without heart failure: class effects and efficacy of its representatives

Y.A. Karpov. Russian Cardiological Research and Production Complex, Ministry of Health and Social Development of Russia, Moscow.

Results of large-scale studies (QUIET, HOPE, EUROPA, PEACE, CAMELOT), devoted to assessment of the role of ACE inhibitors in treatment of patients with stable form of ischemic heart disease without heart failure are analyzed. Different efficacy of the representatives of this class toward risks of coronary events development and cerebral-vascular complications is shown, as well as the overall mortality risk due to cardiovascular reasons. Favorable therapeutic effects of inhibiting RAS activity in patients without left ventricle dysfunction are demonstrated in studies EUROPA with perindopril 8 mg, and HOPE with ramipril 10 mg. That became the ground of inclusion of these drugs into recommendations for treatment of all patients with ischemic heart disease after myocardial infarction, in addition to antiplatelet, lipid reducing remedies and beta-blockers.

Key words: ACE inhibitors, ischemic heart disease, cardiovascular risk.

Rational Pharmacother. Cardiol. 2005;1:43-48

Сердечно-сосудистые заболевания и связанная с ними высокая смертность являются одной из главных проблем здравоохранения [1]. Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы чаще всего встречаются артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [1]. Наряду с различными лекарственными средствами у этих больных в последние годы все чаще назначаются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Установлена роль ингибиторов АПФ в лечении больных ХСН, недавно перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), АГ и диабетической нефропатией, что нашло отражение в соответствующих рекомендациях по лечению этих заболеваний [2-4]. С 2003 г., согласно новым рекомендациям Американской Ассоциации Сердца/Американского Колледжа Кардиологов, при сочетании ИБС с сахарным диабетом (СД) применение ингибиторов АПФ стало обязательным, а в случае клинически выраженного атеросклеротического поражения магистральных сосудов нижних конечностей (пережимающаяся хромота) – желательным [5]. После проведения крупных исследований по изучению эффективности ингибиторов АПФ у больных с повы-

шенным АД и при наличии признаков сердечной недостаточности (СН), после перенесенного ИМ можно говорить о класс-эффекте при этих заболеваниях, тем более, что основным гемодинамическим действием ингибиторов АПФ, например у больных АГ, и, соответственно, выбора дозы, является как раз присущее им всем снижение АД.

Ингибиторы АПФ у больных стабильной ИБС без СН

По мере лучшего понимания механизмов развития АГ, СН и, особенно атеросклероза, появились экспериментальные и клинические данные, демонстрирующие возможности ингибиторов АПФ у более широкого круга больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая больных стабильной стенокардией без клинических признаков СН.

По данным мета-анализа [6] 12 763 больных (SAVE, AIRE, TRACE), рандомизированных в группы, получавших ингибиторы АПФ и плацебо, на протяжении в среднем 35 мес лечения ингибиторами АПФ отмечалась на 26% ниже смертность, на 27% ниже частота повторных госпитализаций в связи с ухудшением СН и на 20% снизился риск развития повторно-

го ИМ. Положительные эффекты лечения ингибиторами АПФ отмечались вскоре после начала лечения и сохранялись в течение всего периода наблюдения, независимо от возраста, пола, сопутствующего применения диуретиков, аспирина и β -блокаторов.

Как уже отмечалось ранее (исследования SOLVD и SAVE) ингибиторы АПФ уменьшали риск развития повторного ИМ, т.е. оказывали антиишемическое действие, причем, по-видимому, через механизмы, не связанные непосредственно со снижением АД. Снижение числа острых ишемических осложнений (ИМ, СН) в этих исследованиях оказалось существенно больше, чем можно было бы ожидать от немедленных гемодинамических эффектов ингибиторов АПФ. В ходе крупных клинических исследований антигипертензивной терапии было установлено, что снижение диастолического артериального давления (АД) на 5-6 мм рт.ст. на протяжении 4-5 лет уменьшает на 14% риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений. В исследовании SOLVD диастолическое АД снизилось в среднем на 4 мм рт.ст. Это сопровождалось снижением фатальных и нефатальных ИМ на 23% и количества смертей от сердечных причин на 21% [7]. Так как эти антиишемические эффекты становились очевидными, по меньшей мере, через 6-12 мес после начала лечения, они могут быть объяснены структурными изменениями в сосудистой стенке и сердце.

Возникло предположение, что прямые тканевые эффекты ингибиторов АПФ могут быть причиной снижения частоты развития ИМ и других коронарных проявлений [8]. Исходя из механизмов действия, ингибиторы АПФ с высокой специфичностью к тканевым АПФ могут быть особенно эффективны у больных, состояние которых не характеризуется явной (системной) активацией ренин-ангиотензиновой системы (РАС). У больных с проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний, но с сохраненной левожелудочковой функцией, как правило, нет заметного повышения системного уровня ренина и ангиотензина, хотя встречается активация локальных РАС сосудистой стенки [8].

Оценить клиническое значение описанных эффектов ингибиторов АПФ у больных без прямых показаний к применению этого класса препаратов – цель нескольких крупномасштабных исследований, большинство из которых уже завершено.

Исследование QUIET

В исследование QUIET [9] было включено 1 750 больных ИБС с поражением 1-2 коронарных артерий без повышенного АД и без значительной гиперлипидемии. Больных рандомизировали в группы получающих квинаприл 20 мг/день или плацебо в течение

3 лет. В группе квинаприла было меньше на 13% всех сердечно-сосудистых осложнений (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия, необходимость проведения процедур реваскуляризации), однако это различие с группой плацебо не было статистически значимым. Возможным объяснением этого результата может быть недостаточная доза квинаприла, включение больных с низким риском развития осложнений и высокой частотой выпавших по разным причинам больных.

Исследование HOPE

Впервые терапевтическое значение ингибирования тканевых АПФ у больных без СН было продемонстрировано в исследовании HOPE [10]. В этом исследовании, выполненном по факториальной схеме 2х2, были рандомизированы 9 541 больной в возрасте старше 55 лет с высоким риском развития осложнений, с клиническими проявлениями атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов или СД, имевшими по меньшей мере один дополнительный сердечно-сосудистый фактор риска без клинических признаков недостаточности кровообращения или сниженной фракции выброса левого желудочка. На протяжении 4,5 лет больные получали рамиприл или витамин Е 400 МЕ или плацебо. Только лечение рамиприлом достоверно уменьшило риск развития смерти от сердечно-сосудистых причин на 25%, ИМ – на 20% и инсульта – на 31%. Этот результат был достигнут на фоне относительно небольшого снижения АД (в среднем 3/2 мм рт.ст. по сравнению с плацебо). Среди 3577 больных с СД 2 типа, которые были включены в это исследование, благоприятные эффекты лечения ингибитором АПФ оказались еще выше: риск развития первичной конечной точки уменьшился на 25%, инсультов – на 33% и смерти от сердечно-сосудистых причин – на 37%. Таким образом, впервые было показано, что блокада активности РАС с помощью ингибиторов АПФ у больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, не имевших исходно проявлений СН, улучшает отдаленный исход.

Исследование PROGRESS

Следующим важным этапом стали результаты исследования PROGRESS [11], в котором впервые была показана возможность снизить риск повторного нарушения мозгового кровообращения у больных с анамнезом цереброваскулярных заболеваний на 28% с помощью терапии, основанной на периндоприле. После 4 лет наблюдения на фоне активной терапии (периндоприл 4 мг + индапамид 2,5 мг) снизился риск развития не только цереброваскулярных

осложнений, но и коронарных событий на 21% ($p < 0,008$), включая снижение на 38% частоты нефатального ИМ и СН. Следует подчеркнуть, что благоприятные эффекты были отмечены как у больных с АГ в анамнезе, так и без нее [11].

Исследование EUROPA

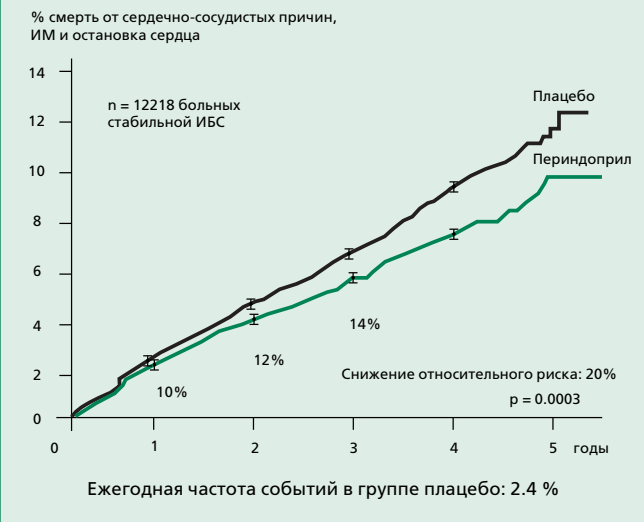
Практической реализацией концепции применения ингибиторов АПФ у больных стабильной ИБС стали результаты крупнейшего исследования — EUROPA. В это исследование, которое проходило в 24 странах [12], включались мужчины и женщины старше 18 лет без клинических признаков СН и с подтвержденным диагнозом ИБС стабильного течения (ИМ в анамнезе; инвазивные или хирургические вмешательства на коронарных артериях ≤ 6 мес до скрининга; стенозирующий атеросклероз коронарных артерий по данным коронарной ангиографии; признаки ишемии миокарда у мужчин с болевыми приступами по результатам любого из нагрузочных тестов, включая стресс-ЭХОКГ или радиоизотопную сцинтиграфию миокарда).

Отобранных по этим критериям 12 218 больных рандомизировали и в условиях двойного слепого метода одна группа получала периндоприл 8 мг/день, другая — плацебо в течение 4 лет. Все больные во время исследования продолжали принимать предписанные лечащими врачами препараты (91% больных получал антиагреганты; 63% — бета-блокаторы; 69% — липидснижающие препараты и др.). Средняя длительность наблюдения и лечения составила 4,2 года.

Первичной целью исследования EUROPA был выбран кумулятивный показатель: оценка влияния периндоприла в дозе 8 мг/сут на суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального ИМ и остановки сердца с последующей успешной реанимацией. Периндоприл значительно снизил риск развития первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ и остановки сердца с успешной реанимацией) — на 20% ($p = 0,0003$) (рис. 1). Благоприятный эффект периндоприла на первичную цель наблюдался среди различных подгрупп больных. Исход улучшился во всех возрастных группах независимо от наличия или отсутствия АГ, СД, перенесенного ранее ИМ. Значительно (на 39%) снизилась необходимость в госпитализации больных, принимающих периндоприл, в связи с развитием СН ($p = 0,002$) по сравнению с группой плацебо. Препарат также оказал выраженное профилактическое действие в отношении развития ИМ — риск достоверно уменьшился на 24%.

Результаты исследования EUROPA с периндоприлом дали положительный ответ на вопрос о целесообразности назначения ингибиторов АПФ больным с

Рис. 1. Достижение первичной цели на фоне приема периндоприла (EUROPA)



атеросклеротическим поражением коронарных артерий (ИБС) независимо от функционального состояния левого желудочка. В этой связи, применение ингибитора АПФ (периндоприл 8 мг) с доказанным эффектом рекомендуется всем больным стабильной ИБС, независимо от наличия или отсутствия других факторов риска и осложнений этого заболевания.

Исследование PEACE

В исследовании PEACE оценивалось влияние ингибитора АПФ трандолаприла на течение заболевания у больных стабильной стенокардией [13]. В этом многоцентровом контролируемом испытании приняли участие 8290 больных с верифицированным диагнозом стабильной ИБС и нормальной либо незначительно сниженной левожелудочковой функцией (определение фракции выброса — критерий включения). Средний возраст больных был 64 года, из них 82% были мужчины, реваскуляризацию миокарда в прошлом перенесли 72% больных. Все больные получали обычную медикаментозную терапию (70% участников — статины). После рандомизации половине больных дополнительно назначили трандолаприл в дозе 4 мг/сут, вторая половина получала плацебо. Срок наблюдения составил в среднем 4,8 лет. Первичным критерием эффективности ("первичной конечной точкой") считали комбинированный риск развития ИМ, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и необходимости проведения хирургической реваскуляризации миокарда. Согласно первоначальной гипотезе, добавление ингибитора АПФ к современной медикаментозной терапии должно было снизить риск сердечно-сосудистых осложнений и потребность в хирургическом лечении у больных стабильной ИБС — подобно крупным исследованиям

НОРЕ (с использованием рамиприла) и EUROPA (с использованием периндоприла). Однако длительный прием трандолаприла не привел к ожидаемому улучшению прогноза – ни по одному из изученных показателей эффективность этого препарата не отличалась от плацебо (табл. 1). Тем не менее следует отметить, что при post hoc анализе смертность из-за сердечной недостаточности и потребность в госпитализации по этой же причине среди получавших трандолаприл снизились (на 25% ($p=0,02$), а риск развития СД – на 17% ($p=0,01$). Основным вывод исследования PEACE: у больных стабильной ИБС с исходно низким сердечно-сосудистым риском добавление к современной медикаментозной терапии трандолаприла не сопровождается дополнительным снижением риска осложнений.

Исследование CAMELOT

Рандомизированное многоцентровое исследование CAMELOT [14] было посвящено влиянию гипотензивных препаратов (амлодипин 10 мг, эналаприл 20 мг) и плацебо на прогноз при стабильной ИБС, а также оценке прогрессирования атеросклероза с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ). В исследование CAMELOT включили 1991 больного с ангиографически доказанным диагнозом ИБС и нормальным АД (74% мужчин, средний возраст 58 лет, АД 129/78 мм рт.ст.). Срок наблюдения 24 мес. Первичным критерием эффективности ("первичной конечной точкой") был сравнительный риск смерти, или оперативного вмешательства, или любого сердечно-сосудистого осложнения (нефатальный ИМ, инсульт, остановка сердца с успешной реанимацией, госпитализация из-за стенокардии, СН, симптомы атеросклероза периферических артерий) в группах амлодипина и плацебо. Суммарный риск осложнений среди получавших эналаприл снизился незначительно по сравнению с плацебо (на 15% при $p=0,16$). Раздельный анализ эффектив-

ности по компонентам первичной точки также не выявил достоверной пользы назначения эналаприла. При этом разница влияния амлодипина и эналаприла на суммарную первичную конечную точку и большинство ее компонентов в общей выборке включенных пациентов оказалась несущественной (19% в пользу амлодипина, $p=0,10$). Среди получавших эналаприл отмечена недостоверная тенденция к увеличению объема атеросклеротических бляшек (по данным ВСУЗИ) по сравнению с исходными значениями ($p=0,08$).

В этой связи клиническая целесообразность назначения ингибитора АПФ эналаприла таким больным оказалась под сомнением. Учитывая, что обнародованные на этой же конференции Американской Ассоциации Сердца (2004) результаты крупного испытания PEACE также не подтвердили пользы назначения ингибитора АПФ трандолаприла больным стабильной ИБС [13], было высказано мнение о том, что профилактическое применение этой группы препаратов будет считаться оправданным не у всех больных ИБС, а лишь при дополнительных факторах сердечно-сосудистого риска (СД, гиперлипидемия, СН или бессимптомная левожелудочковая дисфункция, постинфарктный кардиосклероз, АГ, атеросклероз периферических артерий, и др.)

Все ли ингибиторы АПФ следует рекомендовать для лечения стабильной стенокардии?

Из проведенных исследований по изучению этого вопроса (QUIET, NOPE, EUROPA, PEACE, CAMELOT) только исследование EUROPA с периндоприлом, как и исследование NOPE с рамиприлом продемонстрировали благоприятные терапевтические последствия ингибирования активности РАС у больных без клинических признаков недостаточности кровообращения. Исследование EUROPA завершилось подтверждением правильности ранее

Таблица 1. Основные результаты исследования PEACE.

События	Трандолаприл (n=4158) (%)	Плацебо (n=4132) (%)	Отношение рисков (95% ДИ)	p
Первичная конечная точка*	21,9	22,5	0,96 (0,88-1,06)	0,43
Сердечно-сосудистая смерть	3,5	3,7	0,95 (0,76-1,19)	0,67
Нефатальный ИМ	5,3	5,3	1,00 (0,83-1,20)	1,00
АКШ	6,5	7,1	0,91 (0,77-1,07)	0,24
Коронарная ангиопластика	12,4	12,0	1,03 (0,91-1,16)	0,65
Смерть от несердечных/неизвестных причин	3,7	4,4	0,83 (0,67-1,03)	0,09
Все случаи смерти	7,2	8,1	0,89 (0,76-1,04)	0,13

Сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, процедуры реваскуляризации миокарда
N Engl J Med 2004; 351: 2058-2068

выдвинутой гипотезы – присоединение периндоприла в дозе 8 мг к стандартной терапии больных стабильной стенокардией (антиагреганты, статины, бета-блокаторы и др.) достоверно уменьшило риск развития осложнений ИБС. Имеющиеся принципиальные отличия между исследованиями HOPE и EUROPA (больные с разным риском осложнений) позволяют говорить о новом клиническом направлении – применении периндоприла в дозе 8 мг у больных стабильной ИБС без СН с относительно низким риском развития осложнений. В других исследованиях, в том числе в недавно завершившемся исследовании PEACE (присоединение трандолаприла в дозе 4 мг практически в аналогичной ситуации) и исследовании CAMELOT (присоединение эналаприла в дозе 20 мг), терапия ингибиторами АПФ успеха не имела. Один из участников дискуссии по этому вопросу (американский профессор B.Pitt, главный координатор исследования QUIET и других международных проектов), указал на несомненно положительную роль ингибиторов АПФ в модификации факторов риска: “Пациентам, подобным включенным в исследование PEACE, я не буду рекомендовать обязательный прием ингибиторов АПФ. Однако я буду назначать эти препараты в других случаях: при неадекватном контроле липидного спектра, других метаболических факторах риска, резистентной и нестабильной стенокардии, симптомах сосудистого воспаления”. По мнению S. Yusuf [15], это может быть связано с нарушением условий проведения исследования PEACE – недостаточное включение больных. По данным выполненного им мета-анализа благоприятная тенденция при назначении ингибиторов АПФ у больных с различной степенью риска осложнений просматривается явно (табл. 2). В этой связи можно говорить о доказанности терапевтических эффектов ингибиторов АПФ у больных с сосудистыми заболеваниями без нарушения функции левого желудочка [15].

Наиболее вероятной причиной благоприятного эффекта периндоприла в исследовании EUROPA, наряду с правильным выбором высокой дозы препарата 8 мг, могут быть отличительные тканевые свойства этого ингибитора АПФ. На «горячей линии» в дни работы Европейского конгресса в Мюнхене (2004) был представлен фрагмент исследования EUROPA - PERTINENT (PERindopril – Trombosis, Inflammation, Endotelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial), целью которого была оценка влияния периндоприла на некоторые маркеры, характеризующие состояние эндотелиальной функции, воспаления и тромбообразования, ассоциированных с атеросклерозом [16]. Исследование PERTINENT показало, что прогрессирование ИБС коррелирует с эндотелиальной дисфункцией и нарушением некоторых биологических показателей. С помощью периндоприла можно в значительной степени модифицировать эти биохимические нарушения, вовлеченные в развитие воспаления и тромбоза, и улучшить функцию эндотелия через механизмы, частично связанные с повышением уровня брадикинина. Улучшение прогноза у больных стабильной ИБС на фоне периндоприла в дозе 8 мг в основном связано с его васкулопротективными и, в конечном итоге антиатеросклеротическими эффектами.

Таким образом, сегодня имеются доказательства эффективности представителя класса ингибиторов АПФ периндоприла у больных стабильной ИБС без СН.

Рекомендации по лечению стабильной стенокардии

Современная стратегия больных с ИБС для профилактики сердечно-сосудистых осложнений предполагает обязательное назначение антитромбоцитарных препаратов (аспирина 75-150 мг или клопидогреля 75 мг), липидснижающих средств (статины с достижением необходимого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности) и β-блокаторов для лиц перенесших ранее ИМ. Как отмечается в методи-

Таблица 2. Мета-анализ смертности от всех причин по данным исследований HOPE, EUROPA и PEACE

Исследование	Ингибитор АПФ (кол-во смертей/%)	Контроль (кол-во смертей/%)	Отношение рисков (95% ДИ)	p
HOPE	482 / 4645 (10,4%)	569 / 4652 (12,2)	0,83 (0,73-0,95)	0,005
EUROPA	375 / 6119 (6,1%)	420 / 6108 (6,9%)	0,89 (0,77-1,02)	0,098
PEACE	299 / 4158 (7,2%)	334 / 4132 (8,1%)	0,88 (0,75-1,04)	0,126
В целом	1156 / 14913 (7,8%)	1323 / 14892 (8,9%)	0,86 (0,79-0,94)	<0,001

(... это подтверждает очевидные выгоды при назначении ингибиторов АПФ больным с сосудистым заболеванием (ИБС) без левожелудочковой дисфункции). S. Yusuf, J. Pogue. N Engl J Med 2005; 352 (March 3): 937-938

ческих рекомендациях ВНОК по диагностике и лечению стабильной стенокардии, сегодня есть все основания рекомендовать дополнительно к этой схеме присоединять такие ингибиторы АПФ как рамиприл 10 мг и особенно периндоприл 8 мг (доказана эф-

фективная доза при ИБС) всем больным стабильной ИБС [17]. Такой подход гарантирует снижение риска развития ИМ и сердечной недостаточности, что будет способствовать заметному улучшению прогноза больных стабильной ИБС.

Литература

1. 2002 Heart and Stroke Statistical Update. American Heart Association: 11–13 International Cardiovascular Disease Statistics. American Heart Association., 2002: 1-6.
2. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001; 22:1527-1560.
3. Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. М., 2004.
4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. Медиа Медика, М., 2000, 267 с.
5. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the management of patients with chronic stable angina-summary article. A Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2003; 107: 149-158.
6. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Lancet 2000; 355: 1575-1581.
7. 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.
8. Dzau V, Bernstein K, Celermajer D, et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. Am J Cardiol 2001; 88 (Suppl L): 1-20.
9. Pitt B, O'Neill B, Feldman R, et al. The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved ventricular function. Am J Cardiol 2001; 87: 1058-1063.
10. The HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145-53.
11. PROGRESS Collaborative group. Effects of a perindopril-based blood pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patients with cerebrovascular disease. Eur Heart J 2003; 24: 475-484.
12. The EUROPA 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.
13. PEACE Trial investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004; 351: 2058-2068.
14. Nissen SE, Tuscus EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary artery disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 2217-2226.
15. Yusuf S, Pogue J. ACE inhibition in stable coronary artery disease (Letter). N Engl J Med 2005; 352: 937-938.
16. Ferrari R. EUROPA: perindopril's action on markers of thrombosis, inflammation, and endothelial dysfunction in coronary artery disease. Oral presentation. ESC Congress 2004, Munich, August 30.
17. Комитет экспертов ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2004г., приложение.