

Новые ориентиры в контроле артериальной гипертензии у больных ишемической болезнью сердца на основе рекомендаций по лечению артериальной гипертензии ЕОАГ/ЕОК 2007г

Ю.А. Карпов

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологии. Москва, Россия

New targets for arterial hypertension control in patients with coronary heart disease: ESH/ESC guidelines on arterial hypertension management, 2007

Yu.A. Karpov

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

Повышенное артериальное давление (АД) — один из основных независимых факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В клинической практике сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) с артериальной гипертензией (АГ) существенно увеличивает риск неблагоприятного исхода и встречается часто. В июне 2007г были представлены новые рекомендации ЕОАГ/ЕОК по лечению АГ, в которых установлен новый целевой уровень АД для больных АГ в сочетании с ИБС < 130/80 мм рт.ст. Достижение нового целевого уровня АД у больных АГ в сочетании с ИБС при проведении всего комплекса превентивной терапии гарантирует дальнейшее улучшение прогноза.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, целевой уровень артериального давления.

Elevated blood pressure (BP) is one of the main independent risk factors for cardiovascular complication development. In clinical practice, the combination of coronary heart disease (CHD) and arterial hypertension (AH), increasing adverse outcome risk, is highly prevalent. In June 2007, new guidelines on AH management, were presented by ESH and ESC, providing a new target level of BP for CHD and AH patients: <130/80 mm Hg. The achievement of this new target level, as a part of complex preventive measures, guarantees improved prognosis in CHD and AH individuals.

Key words: Arterial hypertension, coronary heart disease, target blood pressure level.

Повышенное артериальное давление (АД) является одним из основных независимых факторов риска (ФР) развития ишемической болезни сердца (ИБС), а также сердечно-сосудистых осложнений — инфаркта миокарда (ИМ) и сердечной недостаточности (СН) [1,2]. Результаты крупномасштабного исследования MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) свидетельствуют о том, что уровни систолического и диастолического АД (САД и ДАД) тесно коррелируют с показателем смертности от ИБС [3]. В клинической практике сочетание ИБС с артериальной гипертензией

(АГ) существенно увеличивает риск неблагоприятного исхода и встречается часто [4,5]. При выполнении эпидемиологического этапа Национальной программы ПРЕМЬЕРА (ПРЕстариум у больных с артериальной гипертензией и ишеМической болезнью сердца (или факторами риска) — безопасное достижение целевого уровня Артериального давления), проведенной под эгидой Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) было показано, что стабильные формы ИБС выявляются у 66 % больных АГ, а среди мужчин даже в 73 % случаев [6].

©Ю. А. Карпов, 2007
e-mail: karpov.cardio@mtu-net.ru
Тел.: (495) 140-98-39

При анализе распространенности АГ у больных с установленным диагнозом ИБС наблюдается такая же ситуация. Недавно были представлены первые результаты международного проспективного наблюдательного регистра REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health), в который вошли данные о 67888 больных > 45 лет с установленным диагнозом либо ИБС (n=40258), либо cerebro-васкулярным заболеванием (n=18843), либо атеросклеротическим поражением периферических артерий (n=8273), либо с наличием 3 и более ФР атеросклероза (n=12389). Регистр проводили в 44 странах мира, включая Россию; в нем приняли участие 5473 врача амбулаторной сети [7]. Оказалось, что у больных ИБС очень часто встречается АГ > 80 % случаев (рисунок 1). Тем самым, впервые в рамках самого большого международного проекта установлено очень частое сочетание ИБС с АГ (ИБС + АГ) — двух наиболее опасных состояний с точки зрения высокого риска развития сердечно-сосудистых и cerebro-васкулярных осложнений.

Другим, не менее важным результатом регистра, стало выявление явно недостаточного контроля за АД у этой наиболее опасной категории больных. Уровень АД > 140/90 мм рт.ст. не контролировался у 43–65 % больных АГ в зависимости от региона мира, причем худшие результаты были в регионе Восточной Европы, в который была включена Россия. Эти данные полностью подтверждают ранее полученные результаты в программе ПРЕМЬЕРА: должный контроль за уровнем АД осуществлялся только у 42 % больных АГ [6].

Антигипертензивная терапия при ИБС: выбор препарата

Усилия по профилактике ИМ и смерти при ИБС, а это является основной задачей лечения больных, в основном сфокусированы на снижении частоты острых тромботических событий и риска развития дисфункции сердца. Медикаментозная терапия для улучшения прогноза у больных стабильной стенокардией включает применение антитромбоцитарных препаратов, липид-снижающих средств, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и β -адреноблокаторов (β -АБ) для перенесших ИМ [9].

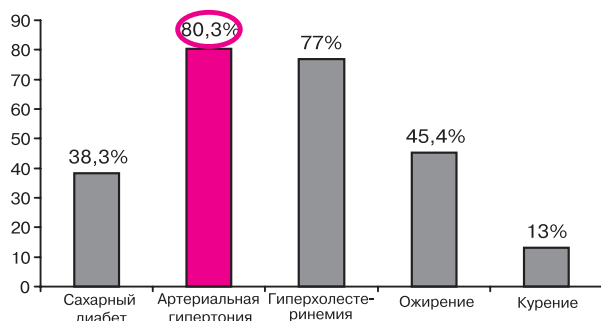
В целом ряде исследований было показано, что снижение САД и ДАД уменьшает степень выраженности ишемии миокарда и предупреждает риск сердечно-сосудистых событий у больных ИБС [4,10,11]. Традиционно для контроля за уровнем АД у больных ИБС + АГ рекомендуются β -АБ и антагонисты кальция (АК) как классы препаратов, которые одновременно с антигипертензивным оказывают и антиангинальное/антиишемическое действие [4].

β -АБ были одними из первых антигипертензивных препаратов, влияние которых на отдаленный прогноз у больных АГ изучалось в плацебо-контролируемых исследованиях [10]. Несмотря на то, что

по данным последнего мета-анализа cerebro-протективное действие β -АБ было поставлено под сомнение [12], положительное влияние на прогноз после перенесенного ИМ и антиангинальные эффекты по-прежнему выводят этот класс препаратов на ведущие позиции в лечении больных АГ + ИБС [4,9,13]. По мнению экспертов Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ) результаты исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [14] главным образом связаны с худшим контролем АД и особенно центрального АД в группе больных, лечившихся атенололом по сравнению с группой, принимавших амлодипин [13]. Действительно, в другом исследовании INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril study), где изучались две стратегии ведения больных АГ + ИБС — на основе АК и β -АБ, включенные пациенты (22576 индивидуумов > 50 лет с АГ + ИБС) получали либо верапамил с присоединением трандолаприла и гидрохлортиазида для достижения целевого уровня АД < 140/90 мм рт.ст., либо атенолол с присоединением гидрохлортиазида, а затем назначения трандолаприла при необходимости. При одинаковом контроле за уровнем АД через 2 года лечения каких-либо различий в частоте кардиальных и cerebro-васкулярных осложнений не было, что позволило сделать вывод о том, что стратегия ведения больных АГ + ИБС на основе верапамил+трандолаприл также эффективна как стратегия на основе атенолол+гидрохлортиазид [15].

Среди большой подгруппы больных АГ+ИБС, включенных в крупнейшее исследование ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), был отмечен одинаковый риск развития кардиальных и cerebro-васкулярных событий независимо от выбора первого препарата — хлорталидон (тиазидный диуретик), лизиноприл или амлодипин [16]. Однако следует напомнить, что комбинация β -АБ+тиазидный диуретик сопровождается заметными неблагоприятными метаболическими изменениями и более высоким риском развития сахарного диабета (СД), поэтому ее применение не рекомендуется у лиц, склонных к возникновению этого заболевания [13].

Эффективность АК дигидропиридиновой группы была детально изучена в последние годы у больных ИБС, в т.ч. ИБС + АГ. В исследовании ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) были включены больные стабильной стенокардией с верифицированным диагнозом, которым назначали либо нифедипин пролонгированного действия (n=3825), либо плацебо (n=3840) в условиях двойного слепого метода в течение 5-летнего периода [17]. На фоне АК было отмечено заметное снижение АД — в среднем на 6/3 мм рт.ст. по сравнению с плацебо, однако в рамках основного исследования было достоверное уменьшение риска развития только нескольких вторичных точек. Дополнительный анализ показал, что благоприятные



Примечание: n=40258 больных ИБС.

Рис. 1 Международный регистр REACH 2006: 80% больных ИБС имеют АГ [7].

эффекты этого АК наблюдались только среди 3977 (52 % включенных) больных стабильной стенокардией в сочетании с АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. при включении в исследование) в виде достоверного на 13 % снижения риска развития основных сердечно-сосудистых событий, составивших первичную конечную точку [18]. Таким образом, как в этом, так и в другом исследовании CAMELOT (the Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) — изучение эффективности амлодипина у больных ИБС, вновь подтвердилась важность контроля уровня АД в лечении ИБС + АГ [19].

Повышению эффективности лечения больных, страдающих ИБС + АГ, уделяется первостепенное внимание в борьбе с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В последнее время было показано, что атеросклероз как патоморфологическая основа развития ИБС, четко ассоциируется с нарушениями (патологическим повышением активности) ренин-ангиотензиновой системы в тканях, главным образом сосудистой стенке. Поэтому перспективным направлением в лечении ИБС должно быть стать ингибирование активности АПФ, предупреждающее продукцию ангиотензина II (АП) и в тоже время увеличивающее уровень брадикинина. Для клинической верификации этого предположения было проведено несколько клинических исследований. В исследовании NOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study),

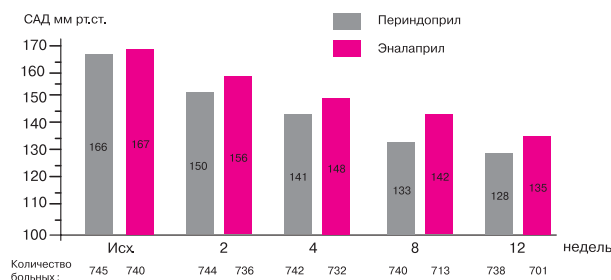


Рис. 2 Исследование ПРИВИЛЕГИЯ: влияние терапии на уровень САД у больных АГ.

в которое были включены 9297 больных высокого риска без клинических признаков СН (~ 80 % с диагнозом ИБС) через 5 лет наблюдения оказалось, что больные, получавшие ИАПФ рамиприл по сравнению с группой плацебо, имели 22 % снижение относительного риска развития первичной комбинированной конечной точки — ИМ, инсульта и случаев смерти от сердечно-сосудистых причин [20]. Проведенный в 2007г анализ течения сосудистого заболевания у 2755 больных > 70 лет, включенных в исследование NOPE, продемонстрировал протективные эффекты ИАПФ и в этой группе, в частности, достоверное снижение риска развития ИМ на 25 % и инсульта на 31 % [21].

Далее клинически это предположение было подтверждено данными недавно завершившегося, крупномасштабного, международного исследования EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), в рамках которого > 12 тыс. больных с верифицированным диагнозом ИБС без признаков СН на фоне современного лечения получали 8 мг/сут. периндоприла или плацебо в течение 4 лет. Впервые было доказано, что присоединение ИАПФ периндоприла значительно, на 20 %, уменьшает риск развития наиболее неблагоприятных осложнений ИБС, особенно ИМ — на 24 % [22]. Поэтому не случайно в новых рекомендациях по ведению больных стабильной сте-

Таблица 1

Клинические исследования у больных стабильной ИБС: безопасность снижения АД.

Исследование/препараты	Кол-во больных ИБС, n (% АГ)	Исходное АД мм рт.ст.	Достигнутое АД мм рт.ст.	Снижение АД мм рт.ст.
INVEST 2003 верапамил/атенолол	22576 (100)	150/86 (леч) 159/93 (б/л)	131/76	19/10
EUROPA 2003 периндоприл/плацебо	12218 (57)	137/82	128/78	9/4
ACTION 2004 нифедипин ГИТС/плацебо	7665 (52)	137/80	131/77	6/3
PEACE 2004 трандолаприл/плацебо	8290 (42*)	133/78	129/74	4/4
CAMELOT 2004 амлодипин/эналаприл/плацебо	1991 (60)	129/78	124/75	5/3
ПРЕМЬЕРА 2006 периндоприл	1997 с АГ (1436 АГ+ИБС)	159/95	126/79	33/16

Примечание: * АД > 140/90 мм рт.ст. при включении; PEACE - Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme inhibition.

нокардией ЕОК предпочтение отдается периндоприлу в дозе 8 мг/сут. и рамиприлу 10 мг/сут. как препаратам с доказанной эффективностью, которые могут улучшать прогноз при стабильной стенокардии [9], причем это положение распространяется и на больных ИБС без повышенного АД.

Можно предполагать, что ИАПФ у больных с атеросклеротическим поражением имеют дополнительные, помимо снижения АД, сосудопротективные эффекты, на что указывают результаты проекта PERTINENT (Perindopril-Thrombosis, Inflammation, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial) — часть исследования EUROPA. Длительное применение периндоприла у больных стабильной ИБС привело к восстановлению нарушенного баланса АП/брадикинин (уменьшение АП и увеличение брадикинина) и к снижению уровня фактора некроза опухоли- α , что рассматривается как признак уменьшения воспаления в сосудистой стенке [23].

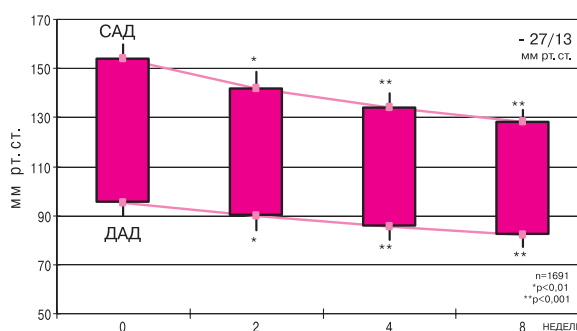
Новые цели в снижении АД у больных ИБС

Еще недавно, лицам, страдающим АГ+ИБС, рекомендовали снижение и поддержание АД на уровне <140/90 мм рт.ст., а при сопутствующем СД и почечной недостаточности АД следует снижать до <130/80 мм рт.ст. [4]. В последнее время все больше сведений о том, что дальнейшее снижение АД у большинства больных стабильной ИБС может оказать положительное влияние на прогноз этого заболевания.

Важность контроля за уровнем АД у больных ИБС была получена в post-hoc анализе данных уже упоминавшегося исследования INVEST [24]. Показано, что независимо от вида лечения у больных АГ + ИБС частота сердечно-сосудистых событий резко снижалась по мере достигнутого снижения АД и была достоверно меньше у лиц с контролируемым АД по сравнению с теми, у кого подобный контроль не осуществлялся.

В исследование EUROPA были включены более 7064 больных АГ + ИБС, что составляло 58 % от всей популяции лиц в этом исследовании — больные с уровнем АД > 140/90 мм рт.ст. [25]. Эта группа больных ИБС + АГ, рандомизированная для получения периндоприла 8 мг, продолжала принимать ранее назначенные антигипертензивные препараты (62% β -АБ и 31% АК). В этом исследовании назначение периндоприла 8 мг привело к снижению АД до 128/78 мм рт.ст.

Убедительные данные по эффективности и безопасности контроля за АД у 1997 больных АГ + ИБС или несколькими ФР, у большинства из которых на фоне ранее проводимой антигипертензивной терапии не был достигнут целевой уровень АД, были получены в российском клиническом исследовании ПРЕМЬЕРА [8]. На фоне периндоприла средний уровень АД снизился со 159/95 до 126/79 мм рт.ст.; а



Примечание: больные АГ + ИБС (n=1691), участвовавшие в исследованиях ПРЕМЬЕРА и ПРИВИЛЕГИЯ.

Рис. 3 Снижение АД у больных АГ + ИБС на фоне терапии периндоприлом.

целевой уровень АД <140/90 мм рт.ст. был достигнут у 86 % больных. При анализе клинического течения заболевания у 1436 больных АГ + ИБС в этом исследовании оказалось, что на фоне лечения периндоприлом достоверно уменьшилось количество приступов стенокардии в неделю, частота ишемических изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) в покое, снизилась необходимость в лечении нитратами.

В другое крупное российское сравнительное клиническое исследование ПРИВИЛЕГИЯ (ПрестарИум В лечении артериальной гипертонии: антиГипертензивная эффективность и безопасность в сравнении с эналаприлом) были включены 1485 больных АГ, а сопутствующую ИБС имели 34 % больных, приступы стенокардии — 24 %, указания на перенесенный ранее ИМ — 10 % [26]. В обеих группах с присоединением к проводимой терапии (назначением) ИАПФ наблюдалось снижение как САД (у всех больных в среднем на 35 мм рт.ст.), так и ДАД (в среднем на 17 мм рт.ст.); более быстрое и выраженное на фоне приема периндоприла (рисунок 2). Целевой уровень АД достигнут у 84 % больных в группе периндоприла и у 55 % больных — в группе эналаприла. За время лечения в обеих группах достоверно снизилась частота сердечных сокращений (ЧСС): в среднем с 76 до 69 уд/мин. в группе периндоприла и с 76 до 70 уд/мин. в группе эналаприла ($p < 0,0001$).

Был проведен анализ динамики АД на фоне лечения периндоприлом в дозе 4–8 мг/сут. у 1691 больного ИБС + АГ, участвующего в национальной программе ПРЕМЬЕРА (n=1436) и клиническом исследовании ПРИВИЛЕГИЯ (n=255). На протяжении 8 недель лечения достигнуто выраженное снижение АД: САД со 160 до 133 или на 27 мм рт.ст. ($p < 0,001$) и ДАД с 95 до 82 или на 13 мм рт.ст. ($p < 0,001$). Обращает на себя внимание, что значительное снижение АД наблюдалось уже через 2 недели лечения — на 11 и 6 мм рт.ст., а через 4 недели, когда все больные получали 8 мг/сут. периндоприла, снижение АД составляло 20 и 10 мм рт.ст. соответственно (рисунок 3). Таким образом, назначение периндоприла в дозе 8 мг/сут. приводит к

быстрому, значительному и безопасному снижению АД у больных ИБС + АГ.

Из результатов крупных клинических исследований с применением препаратов, обладающих антигипертензивным эффектом, следует, что значительное снижение САД и ДАД не только не ухудшает, но улучшает клиническое течение заболевания и отдаленные исходы (таблица 1). Накопленный клинический опыт последних лет позволил пересмотреть целевой уровень АД у больных стабильной ИБС. Важный шаг был сделан в 2006г, когда в новых рекомендациях ЕОК по ведению больных стабильной стенокардией, для больных с подтвержденным диагнозом ИБС + АГ назначение антигипертензивной терапии, рекомендовали при АД >130/85 мм рт.ст. В июне 2007г в Милане на очередном конгрессе ЕОАГ были представлены новые рекомендации по лечению АГ этого общества совместно с ЕОК [13]. В разделе терапевтического ведения больных АГ основное внимание сфокусировано на таких аспектах как цели лечения, уровни снижения АД, выбор классов препаратов и особенности ведения отдельных групп больных. Цель лечения больных АГ в виде максимального снижения общего риска сердечно-сосудистых заболева-

ний в отдаленном периоде осталась прежней, однако пути ее достижения у некоторых категорий больных изменились. Если необходимость поддерживать АД <130/80 мм рт.ст. у больных СД и у больных с почечной дисфункцией была прописана ранее, то такой же целевой уровень АД для больных после инсульта (вне острого периода) и с ИБС указан впервые. Это объясняется тем, что у больных с высоким или очень высоким риском, к которым относятся отмеченные ранее эти ассоциированные состояния, достижение большего снижения АД не только оказалось безопасным мероприятием, но значительно повышающим эффективность лечения и профилактики осложнений.

Интенсивная медикаментозная профилактика осложнений у больных ИБС, как показали результаты крупного, североамериканского исследования COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation trial), вполне сопоставима по эффективности с инвазивным лечением [27]. Достижение нового целевого уровня АД у больных АГ + ИБС при проведении всего комплекса превентивной терапии гарантирует дальнейшее улучшение прогноза.

Литература

1. Rosendorff C. Treatment of hypertension patients with ischemic heart disease. In: Izzo JL Jr, Black HR, eds: Hypertension Primer: The essentials of high blood pressure: basic science, population science, and clinical management. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2003; 456–9.
2. Под редакцией акад. ЕИ.Чазова. Болезни сердца и сосудов. Руководство для врачей. Москва «Медицина» 1992; 2: 5–42.
3. Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Group. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease: overall findings and differences by age for 316,099 white men. Arch Intern Med 1992; 152: 56–64.
4. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. J Hypertens 2003; 21 (6): 1011–53.
5. Карпов ЮА. Ишемическая болезнь сердца в сочетании с артериальной гипертонией: особенности течения и выбор терапии. Кардиология 2005; 12: 93–8.
6. Шальнова СА., Деев АД., Карпов ЮА. от имени участников программы ПРЕМЬЕРА. Артериальная гипертония и ИБС в амбулаторной практике врача кардиолога. Кардиоваск тер профил 2006; 5(2): 73–80.
7. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2006; 295: 180–9.
8. Карпов ЮА., Шальнова СА., Деев АД. от имени участников программы ПРЕМЬЕРА. Престариум у больных с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (или факторами риска) – безопасное достижение целевого уровня артериального давления (ПРЕМЬЕРА): результаты клинического этапа национальной программы. Кардиология 2006; 6: 32–8.
9. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. Eur Heart J 2006; 27: 1341–81.
10. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2: Short-term reductions in blood pressure: Overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990; 335: 827–38.
11. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. Lancet 2003; 362: 1527–45.
12. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005; 366: 1545–53.
13. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105–87.
14. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al., for the 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 (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2005; 366: 895–906.
15. Pepine C, Handberg EM, Cooper-deHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290: 2805–16.
16. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981–97.
17. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirvan B-A, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomized controlled trial. Lancet 2004; 364: 849–57.
18. Lubsen J, Wagener G, Kirvan B-A, et al. 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: 641–8.

19. 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: 2217–26.
20. 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.
21. Gianni M, Bosch J, Pogue J, et al. Effect of long-term ACE-inhibitor therapy in elderly vascular disease patients. Eur Heart J 2007; 28: 1382–8.
22. 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: 782–8.
23. Ceconi C, Fox K, Remme WJ, et al. Effect of perindopril in patients with stable coronary artery disease: results of the PER-TINENT sub-study (abstr no.3665). J Hypertens 2005; (23 Suppl 2): 274.
24. Pepine CJ, Kowey PR, Kupfer S, et al. INVEST Investigators. Predictors of adverse outcome among patients with hypertension and coronary artery disease. JACC 2006; 47: 547–51.
25. Curran MP, McCormack PL, Simpson D. Perindopril. A review of its use in patients with and at risk of developing coronary artery disease. Drugs 2006; 66(2): 235–55.
26. Карпов ЮА, Деев АД от имени врачей – участников исследования ПРИВИЛЕГИЯ. Исследование ПРИВИЛЕГИЯ – ПрестарИум В лечении артериальной гипертонии: антигипертензивная эффективность и безопасность в сравнении с эналаприлом. Кардиология 2007 (принята в печать).
27. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007; 356.

Поступила 09/08–2007