
Новые возможности в лечении ишемической болезни сердца

В.И. Маколкин

Московская медицинская академия имени И.М.Сеченова. Москва, Россия

New perspectives in coronary heart disease management

V.I. Makolkin

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia.

Статья посвящена проблеме применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) при лечении стабильных форм ишемической болезни сердца (ИБС). Она содержит сведения о результатах, полученных в многоцентровых исследованиях, посвященных эффективности различных иАПФ для снижения риска общей смертности, вероятности развития фатального и нефатального инфаркта миокарда, мозгового инсульта, хронической сердечной недостаточности у больных ИБС.

Эффективность иАПФ при ИБС связывают с влиянием препарата на эндотелиальную дисфункцию, факторы тромбоза и воспаления, увеличение продукции брадикинина, повышение активности NO-синтетазы. Недавно завершённое исследование EUROPA продемонстрировало, что периндоприл в дозе 8 мг/сут может быть рекомендован больным для терапии стабильной формы ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, факторы риска, лечение, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

The article is devoted to ACE inhibitor therapy in stable coronary heart disease (CHD). The author analyzes the results of multi-center trials on various ACE inhibitors' efficacy in decreasing risk of all-cause mortality, fatal and non-fatal myocardial infarction, stroke, chronic heart failure in CHD patients.

ACE inhibitor efficacy in CHD is explained by the influence on endothelial dysfunction, thrombosis and inflammation factors, increased bradykinin synthesis and NO-synthase activity. A new trial EUROPA demonstrated that perindopril (8 mg/d) could be recommended to patients with stable CHD.

Key words: Coronary heart disease, risk factors, management, ACE inhibitors.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) заняли прочное место в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) и эссенциальной артериальной гипертензии — ЭАГ (гипертонической болезни). В то же время их использование при ишемической болезни сердца (ИБС) пока остается достаточно ограниченным и сводится к назначению этих препаратов при остром инфаркте миокарда (ОИМ) в самые различные сроки его развития; целесообразность назначения иАПФ при стабильных формах ИБС остается невыясненной, хотя потенциально имеются предпосылки для такой терапии. Ряд многоцентровых исследований убедительно показывает достаточную их эффективность при ИБС, особенно если имеется одновременно умеренное или выраженное снижение сократительной функции сердца. В одном из первых исследований — SAVE (Survival and Ventricular Enlargement study) назначение каптоприла спустя 3–16 дней после перенесенного ОИМ (наблюдение

продолжалось в среднем 42 месяца) привело к снижению риска смертности на 19%, риска развития повторного ИМ — на 25%, смерти от повторного ИМ — на 32% [1]. Также уменьшалась необходимость в реваскуляризации миокарда (шунтирование и чрескожная ангиопластика). В исследовании AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy study) оценивалась эффективность рамиприла у больных ОИМ в сочетании с ХСН различных функциональных классов (ФК) согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов — NYHA. Рамиприл назначался в сроки 3–10 дней после перенесенного ОИМ, лечение продолжалось до 15 месяцев. Смертность от всех причин в группе больных, получавших рамиприл, по сравнению с группой плацебо, снизилась на 27%. Риск внезапной смерти (ВС) уменьшился на 30%, а смертность от ХСН — на 18%, при этом эффект препарата был очевиден к 30 дню лечения [2]. Спустя 3 года в исследовании AIREX (AIRE Extension study) был оценен результат

© Маколкин В.И., 2004

Тел.: (095) 248-77-15

e-mail: dvmak@mail.ru

лечения рамиприлом больных предыдущего исследования. Риск смертности в группе леченных больных снизился на 36% [3]. Наконец, в исследовании TRACE (Trandopril Cardiac Evaluation) назначение трандолаприла больным в период 2–6 дней после ОИМ с признаками левожелудочковой дисфункции (наблюдение длилось 24–50 месяцев) снижало риск сердечно-сосудистой смертности, риск ВС и частоту прогрессирования ХСН, но не влияло на риск развития повторного ИМ [4]. Общим для этих исследований являлось то, что клинический эффект в отношении предупреждения повторного ИМ появлялся вскоре после назначения иАПФ и сохранялся в течение всего периода лечения вне зависимости от назначения других препаратов (нитратов, антиагрегантов, β -адреноблокаторов). Представляет большой интерес оценка эффекта иАПФ при назначении их в раннем периоде болезни. В большом исследовании GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocardico) больным ОИМ назначали лизиноприл в первые 24 часа; доза варьировала в зависимости от величины артериального давления (АД); наблюдение длилось до 6 месяцев. В группе больных, принимавших лизиноприл, смертность снизилась на 12% по сравнению с больными, получавшими накожные аппликации нитроглицерина [5]. Одновременно в исследовании CONSENSUS II (Cooperative New Scandinavian Enapril Study II) эналаприла в дозах 2,5–20 мг в пределах 24 часов от начала ОИМ (при этом больные получали β -адреноблокаторы, нитраты, аспирин или диуретики) не было выявлено преимуществ назначения иАПФ; через 6 месяцев смертность в группе больных, получавших эналаприл, составила 11% по сравнению с 9% в группе плацебо. Полученный эффект в исследовании GISSI-3, вероятно, можно объяснить снижением АД; такое предположение можно подтвердить данными мета-анализа 14 крупных исследований, где обнаружено, что уменьшение в течение 4–5 лет различных фатальных и нефатальных «коронарных событий» на 14% сочеталось со снижением диастолического АД (ДАД) всего на 5–6 мм рт.ст. В комбинированном исследовании SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) снижение ДАД в среднем на 4 мм рт.ст. привело к уменьшению риска фатального и нефатального ОИМ на 23%, а риска «сердечной» смерти — на 21%. Риск снижения «коронарных событий» был схож у больных с различным уровнем систолического АД (САД) и ДАД в исходном состоянии. Тенденция к большему снижению риска развития ОИМ и нестабильной стенокардии (НС) у больных с большим снижением АД не достигала статистического различия по сравнению с больными без АГ, а снижение АД было незначительным [6]. Эти факты позволяют предположить, что сокращение числа «больших коронарных событий», наблюдаемое при назначении иАПФ, по крайней мере, в части слу-

чаев не связано с антигипертензивным эффектом этих препаратов. Вероятно, существует несколько механизмов, которые могут объяснить антиишемический эффект иАПФ [7]; к ним относятся:

- связь ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и риска развития ОИМ;
- гемодинамические и нейроэндокринные эффекты иАПФ;
- активность иАПФ на тканевом уровне.

РААС может участвовать в регуляции тонуса коронарных артерий. Сообщается об ассоциации I/D полиморфизма гена АПФ со спазмом коронарных артерий, увеличением продукции ингибитора активатора плазминогена и увеличением способности тромбоцитов к агрегации, что может объяснять высокий риск коронарного тромбоза с высоким уровнем АПФ. Существует предположение, что I/D полиморфизм гена АПФ может быть связан с более низкой частотой диагностики явного поражения инфаркт-связанной артерии после ОИМ и более высоким риском тотальной окклюзии дилатированного участка артерии спустя 6 месяцев после успешной баллонной ангиопластики при ОИМ [8].

Известно, что ангиотензин II (АТ II) является системным и коронарным вазоконстриктором. У больных ИБС АТ II влияет на баланс между возможностью доставки кислорода и потребностью в нем миокарда. У таких больных (с наличием ХСН и без нее) иАПФ улучшает сердечную гемодинамику и потребление энергии миокардом посредством коронарной и периферической вазодилатации при отсутствии рефлекторной тахикардии. Несмотря на позитивное гемодинамическое действие, влияние иАПФ на коронарную недостаточность остается до конца неопределенным, хотя в исследовании [9] внутривенное введение периндоприла (острая проба) увеличивало коронародилатацию у больных АГ; у этих пациентов были изменены предварительно проведенные папавериновая и холоддовая пробы).

АТ II, являясь важным регулятором освобождения норадреналина из симпатических терминалей, также модулирует локальную (тканевую) симпатическую активность. Торможение этого эффекта с помощью иАПФ могло бы потенциально объяснять кардиопротективное действие и влияние на коронарные эпизоды этой группы препаратов, но в этом отношении существуют некоторые сомнения [10]. Однако, мнение о «нейрогормональном эффекте» иАПФ имеет право на существование [11].

В большой степени привлекает внимание точка зрения на действие иАПФ на тканевом уровне, в частности влияние препаратов этой группы на эндотелиальную дисфункцию (ЭД), связанную с окислительным стрессом, индуцируемым эпизодами ишемии, и закономерно наблюдаемую у больных ИБС. ЭД, в т.ч. у больных ИБС, прежде всего, выражается в парадоксальной реакции сосудов, включая коронарные, на вазодилатирующие стимулы

(ацетилхолин, брадикинин, серотонин, аденозин) в отсутствие синтеза оксида азота (NO) эндотелием. Указанные субстанции оказывают прямое действие на гладкомышечные рецепторы, что приводит к увеличению внутриклеточного CA^{2+} [12]. В условиях ЭД повышается выработка эндотелием эндотелина-1 и других вазоконстрикторных субстанций. Известно, что при ЭД на его поверхности повышена экспрессия клеток АПФ, чем также можно объяснить положительный эффект иАПФ. Все это хорошо укладывается в концепцию двойного действия блокады АПФ — снижения образования АТ II и торможения распада брадикинина. Еще один компонент потенциально положительного действия иАПФ при ИБС — способность препаратов этой группы уменьшать агрегацию тромбоцитов, снижать выработку ингибитора активации пламиногена — эндогенного ингибитора тромболитической системы, а также увеличивать уровень тканевого активатора пламиногена, усиливающего лизирование тромбоцитов [13]. Таким образом, иАПФ могут снизить риск ишемических осложнений, развивающихся вторично из-за присоединения тромбоза на фоне повреждения атеросклеротической бляшки. Имеется целая серия работ, свидетельствующих о протективном действии иАПФ в плане развития атеросклероза. Все эти исследования основаны на анализе динамики толщины интима-медиа сонной артерии с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). В одном из фрагментов исследования HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study) было показано, что рамиприл при длительном применении в дозе 2,5 мг/сут по данным УЗИ замедлял прогрессирование атеросклеротического процесса [14]. Возможности количественной коронароангиографии (КАГ) в оценке динамических изменений атеросклеротически поврежденных стенок коронарных артерий можно было бы подвергнуть сомнению, однако наличие изменений в динамике позволяет относиться к методу в известной степени с доверием. В других исследованиях — QUIET (Quinapril Ischemic Event Trial и SCAT (Simvastatin/enalapril Coronary Atherosclerosis Trial) не было получено убедительных данных о влиянии иАПФ (квинаприл, эналаприл) на замедление прогрессирования атеросклероза коронарных артерий.

Существенным в аспекте влияния АПФ на течение ИБС является выяснение возможности этих препаратов предупреждать развитие «больших сердечно-сосудистых событий», в т.ч. эпизодов НС и ОИМ. Наиболее показательным является исследование HOPE [15], в котором лицам с факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но без прямых показаний, назначался рамиприл. Это привело к снижению риска развития ОИМ на 20%, инсульта (МИ) — на 31%, смерти от ССЗ — на 25%. Снизилось количество случаев развития ХСН, осложнений, обусловленных сахарным

диабетом (СД), необходимости реваскуляризации миокарда. Сделан вывод, что, назначение препарата связано не только с ингибированием АПФ, снижением АД, но и с антиатеросклеротическим и антиишемическим эффектами. Естественно, что в принципе подобные заключения, в особенности в отношении антиишемического эффекта иАПФ, могут быть сделаны только после проведения больших, многоцентровых исследований, несмотря на то, что клиницисты уже имеют определенный практический опыт. Это важно еще и потому, что итогом подобных исследований может стать расширение показаний к назначению иАПФ.

Ряд небольших исследований свидетельствует о благоприятном воздействии иАПФ на течение стабильной ИБС [16,17]. Назначение бенazeприла 11 больным со стенозами коронарных артерий, подтвержденных на КАГ, не оказало отчетливого антиангинального действия, хотя у 6 больных польза от назначения препарата была очевидна [18]. Вполне естественной стала организация крупного, международного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования EUROPA (European trial on Reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), основной целью которого являлась оценка эффективности периндоприла у больных стабильной стенокардией без признаков ХСН и независимо от исходного состояния сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) на показатели, включающие общую смертность, нефатальный ОИМ, НС и остановку сердца с последующей успешной реанимацией [19]. Вторичной целью исследования послужила оценка эффективности влияния периндоприла в отношении снижения общей смертности, смертности от ССЗ, частоты развития ряда сердечно-сосудистых «событий», ХСН, МИ. В исследование включены 10500 больных с подтвержденным диагнозом ИБС; в течение не менее 3 лет больные принимали периндоприл в дозе 8 мг/сут; при снижении САД < 110 мм рт.ст. доза могла быть уменьшена до 4 мг. Результаты работы, опубликованные в 2003г, были весьма впечатляющими: назначение периндоприла сочеталось со значительным уменьшением первичной конечной точки (ПКТ) — сердечно-сосудистая смерть+нефатальный ИМ+реваскуляризация миокарда. В основной группе ПКТ была достигнута в 8% случаев, тогда как в группе плацебо — в 10%, что соответствует снижению относительного риска (ОР) на 20% при доверительном интервале 95% в пределах 9–29. Снижение ОР в 10% было отмечено уже в течение первого года и продолжалось во время всего периода лечения. Благоприятное влияние периндоприла на ПКТ наблюдалось во всех подгруппах пациентов. Отсутствовали различия среди больных разных возрастных категорий, с наличием или отсутствием АГ, СД или предшествующего ОИМ. Однако эффект был более выражен в группе больных, принимавших β-адреноблокаторы.

Сравнение групп больных, принимавших периндоприл или плацебо, выявило различия и в отношении вторичных точек. У пациентов основной группы на 14% снизились общая смертность, фатальный и нефатальный ИМ, НС, остановка сердца. Сердечно-сосудистая смертность+нефатальный ОИМ сократились на 19%. Нефатальный и фатальный ОИМ уменьшились на 24%, а НС — на 7,1%; фатальный и нефатальный ОИМ+НС — снизились на 16,6%. Общая смертность была ниже на 11% (недостаточно). Необходимость реваскуляризации снизилась на 4,2%, а частота МИ — на 4,3%. Возможность развития СН при сравнении основной группы и группы плацебо снизилась на 39%.

Таким образом, можно было отметить существенную пользу приема периндоприла больными со стабильной формой ИБС без СН или выраженной АГ. Наблюдалось снижение сердечно-сосудистой смерти, новых случаев ОИМ, остановки сердца, острого коронарного синдрома и развития СН. Полученные в исследовании результаты подтверждают более ранние наблюдения, указывающие на снижение частоты развития ОИМ у лиц, лечившихся иАПФ.

Представляется интересным сравнение результатов исследований HOPE и EUROPA. Прежде всего следует отметить, что в исследование HOPE были включены более тяжелые больные, нежели в EUROPA. В последнем лиц <55 лет была почти треть, немногие страдали СД и АГ, большинство пациентов принимали аспирин, β-адреноблокаторы и липид-снижающие препараты. Это объясняет более частое развитие сердечно-сосудистых «событий» в исследовании HOPE: так в группе плацебо общая смертность составила 12%, сердечная смертность — 8%, Q-ИМ — 3% по сравнению с 7%, 4% и 2% соответственно, в исследовании EUROPA. Следовательно, годовая частота этих «событий» в исследовании HOPE была на 40–80% выше, нежели в EUROPA. Таким образом, польза от применения иАПФ в отношении вторичных профилактических мероприятий вполне очевидна.

Доза периндоприла 8 мг/сут была вполне толерантна. Однако 10% пациентов не могли принимать препарат после титрования дозы по самым различным причинам. Такие специфические побочные явления, как кашель, артериальная гипотензия или рост креатинина были весьма редки. В исследовании EUROPA были включены больные без клинических признаков СН; 65% больных перенесли ранее ОИМ, но только у 1,4% появились признаки СН во время исследования. Этот факт контрастирует с 25% вновь развившейся СН у больных с предсуществующей левожелудочковой дисфункцией в исследовании AIRE.

Влияние периндоприла на ПКТ начинается спустя 1 год лечения, после которого «кривые» лечения и плацебо продолжают расходиться, и это имело место до конца исследования. Вероятно,

такое постепенное расхождение кривых обусловлено небыстрым проявлением антиатеросклеротических (и антигипертензивных) свойств иАПФ.

В рамках исследования EUROPA выполнялись ряд дополнительных работ. Результаты трех из них были доложены на Европейском Конгрессе кардиологов в Мюнхене август 2004 г. Одно из исследований — PERSUADE (PERindopril SUBstudy in coronary Artery disease and DiabEtics), посвящено анализу влияния периндоприла на исходы ИБС и степень выраженности микроальбуминурии (МАУ) у больных с сопутствующим СД (15% включенных в исследование). Была подтверждена эффективность периндоприла в снижении на 19% ПКТ (смертности от сердечно-сосудистых причин, нефатального ИМ и остановки сердца с успешной реанимацией), снижении на 23% фатального и нефатального ИМ, на 46% ХСН. Благоприятный результат в этом дополнительном исследовании не зависел от уровня АД, наблюдался у всех пациентов с сопутствующим СД, включая лиц с исходно нормальным АД.

Другое исследование — PERTINENT (PERindopril — Trombosis, Inflammation, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial) было предпринято с целью изучения влияния периндоприла на факторы тромбоза, воспаления, ЭД и нейрогуморальной активации у больных стабильной стенокардией через один год лечения. Исследовались С-реактивный белок, фактор фон Виллебранда, эндотелиальная NO-синтетаза, а также содержание брадикинина и фактора некроза опухоли (ФНО-α). В культуре эндотелиальных клеток пупочной вены наблюдались увеличение экспрессии и статистически достоверный рост активности фермента эндотелиальной NO-синтетазы, а также повышение уровня брадикинина. Назначение периндоприла уменьшало содержание АТ II и восстанавливало баланс «брадикинин/АТ II». Снижалась активность такого важного цитокина, как ФНО-α; статистически достоверно сокращался апоптоз эндотелиальных клеток; уменьшалась концентрация фактора фон Виллебранда. Следует отметить, что была установлена значительная корреляция между уровнем брадикинина и активностью эндотелиальной NO-синтетазы. Это исследование подтвердило мнение, что прогрессирование ИБС связано с ЭД и нарушением целого ряда биологических субстанций. С другой стороны, все перечисленное убедительно свидетельствует о благотворном влиянии периндоприла на эндотелиальную функцию и отчетливых сосудопротективных и антисклеротических свойствах препарата.

В исследовании PERFECT (PERindopril — Function of the Endothelium in Coronary artery disease Trial) изучалось влияние периндоприла на состояние эндотелия плечевой артерии у больных ИБС. Использовался ультразвуковой метод высокого разрешения у 333 больных стабильной стенокардией без клини-

ческих признаков СН. Исходные характеристики пациентов обеих групп, получавших периндоприл и плацебо, были одинаковыми; эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) в среднем составила 2,7%. Спустя 36 мес. ЭЗВД в группе периндоприла увеличилась с 2,6% до 3,3%, тогда как в группе плацебо — с 2,8% до 3,0%. Скорость изменения эндотелиальной функции за 6 мес. составила 0,14% в группе периндоприла и лишь 0,02% — в группе плацебо. Эти весьма впечатляющие данные свидетельствуют, что снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в исследовании EUROPA могут быть связаны с уменьшением ЭД.

Исследование EUROPA имеет большое практическое значение: периндоприл в дозе 8 мг/сут, назначаемый дополнительно к стандартной антиишемической и липид-снижающей терапии, предупреждает 1 смертельный исход от сердечно-сосудистых причин, нефатального ИМ и остановки сердца у каждого 50 больных стабильной ИБС, леченных в течение 4 лет. Это открывает новые перспективы в оптимизации лечения стабильных форм ИБС и улучшении выживаемости таких больных. Основными причинами замедления прогрессирования поражения сосудов и снижения риска развития ИМ у больных ИБС являются сосудопротективные и антисклеротические эффекты периндоприла. Это, в свою очередь, еще раз подтверждает положение, согласно которому эндотелий является органом-мишенью для воздействия иАПФ с высокой тканевой специфичностью, каким является периндоприл.

Вместе с тем, вызывает некоторое удивление публикация результатов исследования PEACE (Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition), в котором были рандомизированы 8290 больных стабильной формой ИБС, 4158 из них получали в среднем в течение 4,8 лет дополнительно к достаточно полной антиишемической терапии 4 мг трандолаприла. Клиническая характеристика пациентов, включенных в это исследование, практически

не отличалась от больных в исследовании EUROPA, равно была сходной комбинированная ПКТ. В исследовании PEACE таковой являлись смерть от ССЗ, нефатальный ИМ, процедура коронарной реваскуляризации. Полученные результаты не выявили каких-либо преимуществ среди группы больных, лечившихся трандолаприлом по сравнению с группой плацебо. Следует отметить, что дозу трандолаприла 4 мг использовали 2/3 больных, остальным — 2 мг в связи с непереносимостью препарата, выражавшейся в появлении кашля, препятствующего назначению полной дозы. При этом оговаривается, что частота «сердечно-сосудистых событий» в исследованной группе больных была ниже, нежели в других работах, посвященных влиянию иАПФ на смертность от ССЗ. Быть может, это было связано с более высокой частотой применения статинов (70% в исследовании PEACE, тогда как в исследовании EUROPA статины получали исходно лишь 57,8% в основной группе и 57,3% — в группе плацебо, но уже через три года 68,7% — в основной и 68,4% — в группе плацебо). В настоящее время трудно сказать с определенностью, являются ли результаты исследования PEACE следствием «препарат-эффекта» или же «класс-эффекта». Против последнего предположения свидетельствуют результаты исследования EUROPA, блестяще подтвердившего эффективность периндоприла у больных стабильной формой ИБС, а также исследования HOPE. Возможно, что большая доза трандолаприла обеспечила бы более позитивные результаты, однако на данный момент это всего лишь предположение, не следует забывать, что дозу 4 мг получали только 68,6% больных. Реальной же является непереносимость препарата в дозе 4 мг, заставившая перейти к дозе 2 мг. Тем не менее, совершенно очевидно, что прием 8 мг периндоприла весьма эффективен для предотвращения серьезных сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной формой ИБС.

Литература

1. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
2. The acute infarction ramipril efficacy (AIRE) study investigators. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
3. Hall AS, Murray GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) study. *Lancet* 1997; 349: 1493-7.
4. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trials of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.
5. GISSI-3 study group: effect of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-22.
6. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325(5): 293-302.
7. Ferrari R. Mechanisms of protective effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in myocardial ischaemia. *ACE Inhibition and Ischaemic Heart Disease*. Science Press Ltd 1999; 13-23.
8. Bauters C, Amouyel P. Association between ACE genotype and coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998; 19: J24-9.
9. Antony I, Lerebours G, Nitenberg A. Angiotensin-converting enzyme inhibition restores flow-dependent and cold pressor test-induced dilatations in coronary arteries of hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94: 3115-22.
10. Anand IS, Kalra GS, Ferrari, et al. Enalapril as initial and sole treatment in severe chronic heart failure with sodium retention. *Int J Card* 1990; 28: 341-6.
11. Remme WJ, Bartels GI. Antiischaemic effects of converting enzyme inhibitors: underlying mechanisms and future prospects. *Eur Heart J* 1995; 16(Suppl I): 87-95.

12. Arnal J-F, Dinh-Xuan A-T, Pueyo M, et al. Endothelium-derived nitric oxide and vascular physiology. *Cell Mol Life* 1999; 55: 1078-87.
13. Ridker PM, Gaboury CL, Conlin PR, et al. Stimulation of plasminogen activator in vivo by infusion of angiotensin II. Evidence of potential interaction between the renin-angiotensin system and fibrinolytic function. *Circulation* 1993; 87: 1969-73.
14. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, et al. Effect of ramipril and vitamin E on atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 919-25.
15. The HOPE Study Investigators. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
16. Lai C, Onnis E, Orani E, et al. Antiischemic activity of ACE inhibitor enalapril in normotensive patients with stable effort angina (Abstract). *JACC* 1987; 9: 192A.
17. Strozzi C, Cocco G, Portaluppi F, et al. Effect of captopril on the physical work capacity of normotensive patients with stable effort angina pectoris. *Cardiology* 1987; 74: 226-8.
18. Thurman P, Odenthal HJ, Rietbrock N. Converting enzyme inhibition in coronary artery disease: a randomized, placebo-controlled trial with benazepril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17: 718-23.
19. 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). *The LANCET*. Published online September 2003; 1-7.
20. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Stable Coronary Artery Disease. The PEACE Trial Investigators. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058-68.

Поступила 02/22-2004