

ПОЗИЦИИ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

С.Н. Терещенко, Н.А. Джаиани*

Российский кардиологический научно-производственный комплекс,
121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15а

Московский государственный медико-стоматологический университет,
127473, Москва, ул. Делегатская, д.20/1

Позиции ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в терапии больных хронической сердечной недостаточностью

С.Н. Терещенко, Н.А. Джаиани*

Российский кардиологический научно-производственный комплекс, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15а
Московский государственный медико-стоматологический университет, 127473, Москва, ул. Делегатская, д.20/1

Освещается роль ингибиторов АПФ в современной фармакотерапии больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Подчеркивается возросшая актуальность применения этой группы высокоэффективных при ХСН препаратов с учетом высокой распространенности и социальной значимости заболевания. Необходимость применения ингибиторов АПФ подкрепляется фармакодинамическими особенностями этих препаратов при ХСН. Особое место уделено эналаприлу как препарату с самой большой доказательной базой применения в лечении больных ХСН.

Ключевые слова: ингибиторы АПФ, хроническая сердечная недостаточность, эналаприл.

РФК 2009;3:83-88

Angiotensin converting enzyme inhibitors in management of patients with chronic heart failure

S.N. Tereshchenko, N.A. Dzhaiani*

Russian Cardiology Research and Production Complex, ul. Tretya Cherepkovskaya 15a, 121552 Moscow, Russia
Moscow State University of Medicine and Dentistry, ul. Delegatskaya 20/1, 127473 Moscow, Russia

The role of ACE inhibitors in modern pharmacotherapy of patients with chronic heart failure (CHF) is discussed. The actual usage of these highly effective drugs is underlined taking into account high prevalence and social significance of CHF. Necessity of ACE inhibitors usage is confirmed by pharmacodynamic features of these drugs in CHF. The special attention is given to enalapril, that has the biggest evidence base in treatment of CHF patients.

Key words: ACE inhibitors, chronic heart failure, enalapril.

Rational Pharmacother. Card. 2009;3:83-88

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): doctornj@yandex.ru

Введение

Лечение больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) является одной из наиболее сложных задач современной кардиологии. Несмотря на оптимальную фармакотерапию, основанную на принципах доказательной медицины, смертность и заболеваемость ХСН остаются высокими. Прогноз у пациентов с данной патологией остается неблагоприятным и сопоставим с прогнозом у лиц, страдающих онкологическими заболеваниями [1].

Несмотря на появление новых методов диагностики и лечения ХСН, выживаемость пациентов после установления диагноза составляет 1,8 года для мужчин и 3,2 для женщин [2]. Имеются данные о четырехкратном увеличении госпитализаций по поводу ХСН по сравнению с периодом 20-летней давности. Частично этот феномен объясняется увеличением средней продолжительности жизни. Во Фремингемском наблюдении частота ХСН удваивается каждое десятилетие, при этом отмечается незначительное преобладание лиц мужского пола. Повторная декомпенсация ХСН в течение 6 лет наблюдения отмечается у 60 – 70% пациентов.

В декабре 2002 года завершилось первое Российское эпидемиологическое исследование ЭПОХА-ХСН [3], результаты которого были доложены на III Ежегодной Всероссийской Конференции Общества Специалистов по Сердечной Недостаточности. По данным исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН в России составляет в среднем 5,6%. Это верно для больных с II-III функциональным классом (ФК) ХСН, а при использовании более «мягкого» критерия диагностики (только одышка) количество пациентов увеличивается до 11,1%.

Следует отметить, что в развитых странах затраты, прямо связанные с ХСН, составляют 2-3% всего бюджетного здравоохранения, при этом львиная доля средств – 70-80% – приходится на оплату стационарного лечения. Каждый год госпитализируется 15% пациентов с ХСН, при этом 30 – 50% больных нуждаются в повторной госпитализации уже через 3 – 6 месяцев после выписки. Таким образом, помимо большой распространенности, ХСН имеет огромную социальную значимость, а ее лечение связано с большими финансовыми затратами.

Принципы лечения больных ХСН

Поскольку сердечная недостаточность является синдромом, который может развиваться как осложнение большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы, то терапия больного ХСН должна обязательно включать лечение основного заболевания [4]. Следует контролировать и/или устранять факторы, усугубляющие сердечную недостаточность, в частности артериальную гипертонию, нарушения ритма, тяжелую анемию и др. Другой целью является лечение собственно ХСН, из этого вытекают следующие задачи лечения:

- Уменьшение клинических симптомов ХСН.
- Уменьшение частоты развития основных осложнений.
- Поддержание или улучшение качества жизни больного.
- Улучшение функции левого желудочка.
- Уменьшение нейрогуморальных расстройств.
- Увеличение продолжительности жизни больного.
- Предотвращение побочных эффектов терапии.

Медикаментозное лечение больных ХСН должно быть комплексным. Необходимо, чтобы оно включало в себя хорошо изученные и рекомендованные лекарственные средства, позитивно влияющие на патогенетические звенья заболевания. В табл. 1 перечислены группы лекарственных препаратов, применяющихся в настоящее время в терапии больных ХСН.

Таблица 1. Лекарственные средства, применяющиеся в лечении больных с ХСН

1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторы АПФ)
2. Диуретики
3. Сердечные гликозиды
4. Бета-адреноблокаторы
5. Антагонисты рецепторов альдостерона
6. Вазодилататоры
7. Негликозидные инотропные средства
8. Дезагреганты и антикоагулянты
9. Антиаритмические средства

К сожалению, несмотря на наличие убедительных доказательств, фармакотерапия ХСН проводится неадекватно. Уменьшение затрат на лечение больных ХСН возможно только за счет уменьшения количества госпитализаций. Однако использование нерациональных схем фармакотерапии не позволяет в должной мере добиться этого результата. В исследовании ЭПОХА-ХСН получены следующие данные. При анализе лечения ХСН установлено, что всего 18,8 % пациентам назначались ингибиторы АПФ, 8,1 % – бета-адреноблокаторы, 9,0% – диуретики, 2,7% – сердечные гликозиды, 0,6% – антагонисты альдостерона, 13,1 % – нитраты,

6,6 % – антагонисты кальция. Таким образом, использование ингибиторов АПФ для лечения больных ХСН было в высшей степени недостаточным. При этом обязательное применение ингибиторов АПФ при лечении больных ХСН отражено в Международных Рекомендациях.

Место ингибиторов АПФ в лечении больных ХСН

Ингибиторы АПФ являются препаратами первой линии в лечении больных ХСН и показаны на всех стадиях сердечной недостаточности. Ингибиторы АПФ – обязательный элемент лечения ХСН, независимо от ее этиологии, возраста и пола пациентов. Однако право называться средством номер один при лечении больных ХСН ингибиторы АПФ заслужили не только из-за положительного влияния на прогноз, но и благодаря уникальному свойству воздействовать на все “уровни” ХСН. Они способны повышать толерантность к нагрузкам, замедлять прогрессирование сердечной деятельности, воздействовать на качество жизни и улучшать клиническую симптоматику. Важен и тот факт, что ингибиторы АПФ являются одними из самых безопасных средств терапии больных ХСН и хорошо переносятся большинством пациентов. Ингибиторы АПФ в 1991 были объявлены “краеугольным камнем” в лечении ХСН [5]. А в 1995 году был опубликован мета-анализ исследований, проведенный R. Garg и S. Yusuf [6], в котором были обобщены данные 32 рандомизированных исследований с применением ингибиторов АПФ при ХСН, завершившихся к тому времени. Хотя снижение риска общей смертности оказалось достоверным только для эналаприла, для других ингибиторов АПФ также отмечалась положительная тенденция. Мета-анализ показал, что применение ингибиторов АПФ в комплексном лечении снижает риск смерти больных ХСН на 12-39% (в среднем, на 23%). При этом риск смерти непосредственно от сердечной недостаточности снижается на 31%, а риск прогрессирования декомпенсации уменьшается на 35%.

Доказательства улучшения симптоматики, качества жизни и повышения выживаемости больных ХСН при применении ингибиторов АПФ послужили основанием рекомендовать [7] ингибиторы АПФ всем пациентам с клиническими признаками ХСН со сниженной систолической функцией левого желудочка при отсутствии противопоказаний. Длительный прием этих препаратов эффективен также у пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка, что подтверждается результатами исследований SAVE [8], SOLVD [9], TRACE [10]. В данных исследованиях показано замедление развития СН и уменьшение числа госпитализаций по этому поводу у данной категории больных при применении ингибиторов АПФ.

Таблица 2. Эффекты ингибиторов АПФ

Гемодинамические эффекты:	<ul style="list-style-type: none"> • артериальная и венозная вазодилатация (снижение постнагрузки и преднагрузки на миокард) • снижение АД без развития тахикардии • снижение общего периферического сопротивления • уменьшение давления наполнения левого желудочка • улучшение регионарного (коронарного, церебрального, почечного, мышечного) кровообращения • потенцирование вазодилатирующего действия нитратов и предотвращение развития толерантности к ним
Органопротективное действие:	<ul style="list-style-type: none"> • кардиопротективное (предотвращение и обратное развитие гипертрофии и дилатации левого желудочка) • ангиопротективное (предотвращение гиперплазии и пролиферации гладкомышечных клеток и обратное развитие гипертрофии гладкой мускулатуры сосудистой стенки), уменьшение эндотелиальной дисфункции
Почечные эффекты	<ul style="list-style-type: none"> • усиление диуреза и натрийуреза • повышение уровня калия • ренопротекция (снижение внутривенного клубочкового давления за счет дилатации в большей степени эфферентных артериол, торможение пролиферации и гипертрофии мезангиальных клеток, эпителиальных клеток почечных канальцев и фибробластов, уменьшение синтеза компонентов мезангиального матрикса) • увеличение кровотока в мозговом слое почек • уменьшение проницаемости клубочкового фильтра за счет сокращения мезангиальных клеток • торможение миграции макрофагов
Нейрогуморальные эффекты	<ul style="list-style-type: none"> • снижение активности РААС (снижение уровня ангиотензина II, альдостерона) снижение активности САС (снижение уровня норадреналина, вазопрессина) • повышение активности калликреин-кининовой системы (повышение уровня кининов и простагландинов I₂ и E₂) • повышение высвобождения оксида азота • повышение уровня предсердного натрийуретического пептида • уменьшение секреции эндотелина-I • повышение фибринолитической активности за счет увеличения высвобождения тканевого активатора плазминогена и уменьшения синтеза ингибитора тканевого активатора плазминогена I типа
Метаболические эффекты	<ul style="list-style-type: none"> • повышение чувствительности периферических тканей к действию инсулина и улучшение метаболизма глюкозы • антиоксидантное действие • антиатерогенные эффекты • противовоспалительные эффекты

Все эффекты ингибиторов АПФ условно можно разделить по их влиянию на гемодинамику, структурные изменения сердечно-сосудистой системы, нейрогуморальную активность (табл. 2) [11].

Приведенные выше эффекты ингибиторов АПФ играют важную роль в терапии больных ХСН. Вазодилатирующий и диуретический эффекты ингибиторов АПФ увеличиваются в связи с блокадой разрушения брадикинина, который стимулирует синтез вазодилатирующих и почечных простаноидов. Повышение содержания брадикинина как в плазме, так и локально в органах и тканях организма блокирует процессы ремоделирования, происходящие при ХСН в миокарде, почках, гладкой мускулатуре сосудов. Эффективность ингибиторов АПФ в снижении нейрогормональной активности продемонстрировали многие исследования [12-14]. Эти препараты противодействуют ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) через ингибирование АПФ и снижение образования ангиотензина II. При этом уменьшаются неблагоприятное вазоконстрикторное действие этой системы и задержка натрия. Ингибиторы АПФ могут также понижать активность симпатической нервной системы с последующим ослаблением норадренергических эффектов [15]. Ингибирование АПФ улучшает также функцию барорецепторов, что может помочь предотвратить запуск нейрогормонального каскада. Кроме того, ингибиторы АПФ могут предотвратить развитие гипертрофии левого желудочка и миокардиофиброза или даже вызвать их регрессию [16]. Эффекты ингибиторов АПФ начинают проявляться с 3–4-й недели лечения. Возникает дилатация артериол, снижается общее периферическое сопротивление и АД, улучшается функция почек, увеличивается диурез, повышается кровоток в работающих мышцах. Помимо этого уменьшаются дилатация полостей сердца и систолическая дисфункция миокарда, снижается ЧСС, уменьшается электрическая нестабильность в миокарде. Показано, что ингибиторы АПФ увеличивают толерантность к нагрузке и уменьшают клинические симптомы, такие как одышка, слабость и отеки у пациентов с ХСН [15]. Положительным эффектом применения этих препаратов при ХСН является возможность снижения дозы диуретиков, пролонгирование действия сердечных гликозидов. Особо следует отметить, что применение ингибиторов АПФ после инфаркта миокарда у больных со сниженной фракцией выброса значительно уменьшает выраженность изменений, характерных для ремоделирования сердца. Это подтверждено в многоцентровых исследованиях, в частности в исследовании SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction), которое показало уменьшение числа госпитализаций и выраженности сердечной недостаточности [9]. Эффективность ингибиторов АПФ проявляется от самых начальных до

Таблица 3. Ингибиторы АПФ при лечении ХСН

Препарат	Начальная доза	Терапевтическая доза	Побочные эффекты
Каптоприл	6,25 – 12,5 мг 3 раза в день	50мг 3 раза в день	Кашель, изменение вкуса,
Эналаприл	2,5 мг 2 раза в день	10 мг 2 раза в день	гипотензия, гиперкалиемия,
Рамиприл	1,25 - 2,5 мг 2 раза в день	5 мг 2 раза в день	синкопальные состояния,
Трандолаприл	1мг 1 раз в день	4 мг 1 раз в день	почечная недостаточность,
Периндоприл	2 мг 1 раз в день	4 мг 1 раз в день	ангионевротический отек
Квиналаприл	2,5 мг 2 раза в день	20 мг 2 раза в день	
Лизиноприл	2,5 мг 1 раз в день	20 мг 1 раз в день	
Фозиноприл	10 мг 1 раз в день	20 мг 1 раз в день	

самых поздних стадий ХСН, включая бессимптомную дисфункцию левого желудочка и декомпенсацию при сохраненной систолической насосной функции сердца. Чем раньше начинается лечение, тем больше шансов на продление жизни больных с ХСН.

Ингибиторы АПФ имеют два уровня действия [17]: немедленный, связанный с блокадой циркулярных нейроромонов, и отсроченный, объясняющийся постепенной блокадой локальных нейроромонов. Органопротекторные свойства ингибиторов АПФ связаны с блокадой РААС на тканевом уровне. Выраженность органопротективных свойств иногда пытаются связать с их способностью проникать внутрь тканей (липофильность). Однако различия в липофильности не находят отражения в клинической эффективности. Так, например, несмотря на существенные различия в сродстве к ткани, в клиническом исследовании сравнения эналаприла с трандолаприлом не выявлено различий в регрессии гипертрофии левого желудочка при долгосрочной терапии [18].

В табл. 3 представлены ингибиторы АПФ, используемые в лечении больных ХСН [4].

До недавнего времени велись дискуссии о целесообразности назначения максимальных доз ингибиторов АПФ. Сегодня этот вопрос полностью решен, дозу препарата следует титровать до максимальной терапевтической.

Эналаприл и хроническая сердечная недостаточность

Следует отметить, что наибольшее распространение в клинической практике среди ингибиторов АПФ получил эналаприл (например, препарат швейцарской компании «Сандоз» Эналаприл Гексал). Самая полная информация по лечению ХСН ингибиторами АПФ была получена в серии классических исследований с эналаприлом (CONSENSUS, SOLVD treatment, SOLVD prevention, V-HeFT II) у пациентов со всеми стадиями декомпенсации [9, 12, 19-21]. Еще в рандомизированном клиническом исследовании CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian enalapril survival study) с применением эналаприла были получены данные, свидетельствующие

о возможности улучшения прогноза больных ХСН IV ФК (NYHA) [21]. При этом в течение первых 6 месяцев терапии эналаприлом, по сравнению с плацебо, снижение относительного риска смерти достигало 40% ($p = 0,002$). После завершения основной части исследования все больные открыто стали применять эналаприл еще в течение 3,5 лет, и был подтвержден стойкий эффект терапии (в целом, снижение относительного риска смерти в течение двойного слепого и открытого периодов исследования достигало 30%; $p = 0,008$) [22].

Позднее в исследовании SOLVD [19] было показано, что применение эналаприла по сравнению с плацебо при бессимптомной дисфункции ЛЖ приводило к статистически значимому снижению комбинированного показателя смертности и частоты развития ХСН (снижение относительного риска на 29%; $p < 0,001$). Данные, полученные при дальнейшем открытом наблюдении в течение 12 лет за участниками исследований SOLVD, которые продолжали принимать эналаприл, указывали на то, что прием эналаприла в течение 3–4 лет статистически значимо повышал 12-летнюю выживаемость и ожидаемую продолжительность жизни [23].

Принимая во внимание разнонаправленные эффекты ингибиторов АПФ, несомненно, важным является их применение у больных ХСН с сопутствующим сахарным диабетом (СД). Безусловно, СД считается одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний при ХСН. Его распространенность среди больных ХСН, включенных в крупные рандомизированные клинические испытания, достигает 20–25 % [19,21,24]. Более того, наличие СД у таких больных рассматривают как важный фактор риска развития осложнений и смерти, который обуславливает увеличение в два раза общей смертности и частоты госпитализаций по поводу осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [25,26]. Анализ данных, полученных в ходе исследований SOLVD, позволил оценить частоту развития СД при использовании эналаприла у больных с дисфункцией ЛЖ. При вторичном анализе данных о 391 больном развитие СД выявлено в 40 случаях: у 9 (5,9%) больных в группе эналаприла и у 31 (22,4 %) больного

Таблица 4. Принципы назначения ингибиторов АПФ

1. Верифицированная хроническая сердечная недостаточность
2. Отсутствие противопоказаний для назначения ингибиторов АПФ
3. Нормальные лабораторные показатели (креатинин, калий)
4. Начинать с малых доз и титровать до поддерживающего уровня
5. Контролировать АД после каждого увеличения дозы препарата
6. Контроль за уровнем креатинина и калия в сыворотке крови
7. Не рекомендуется назначение калийсберегающих диуретиков, кроме спиронолактона. Другие калийсберегающие диуретики назначаются при постоянной гипокалиемии
8. Избегать назначения нестероидных противовоспалительных препаратов
9. Особая осторожность в ситуациях высокого риска: <ul style="list-style-type: none"> - Тяжелая ХСН (IV класс по NYHA) - Лечение высокими дозами фуросемида, более 80 мг - Систолическое АД < 100 мм рт. ст. - Содержание в сыворотке креатинина >150 мкмоль/л, калия > 5,5 ммоль/л и натрия < 130 ммоль/л - Симптомы генерализованного атеросклероза - Подозрение на стеноз почечных артерий

в группе плацебо ($p < 0,0001$). При проведении многофакторного анализа применение эналаприла оставалось наиболее сильным прогностическим фактором снижения риска развития СД (отношение риска 0,22 при 95 % ДИ от 0,10 до 0,46; $p < 0,0001$). Этот положительный эффект эналаприла оказался особенно выраженным при исходно повышенном уровне глюкозы крови натощак (от 6,1 до 7,0 ммоль/л; $n=291$); СД развился у одного (3,3 %) больного в группе эналаприла и у 12 (48 %) больных в группе плацебо ($p < 0,0001$). Таким образом, применение эналаприла при ХСН статистически значимо снижает частоту развития СД, особенно при исходном незначительном повышении уровня глюкозы в крови.

В современных Рекомендациях по лечению ХСН предлагается начинать терапию с применения ингибиторов АПФ, а бета-адреноблокаторы использовать в дополнение к ним. Интересным с точки зрения очередности назначения данных препаратов является исследование CIBIS III (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study III) [27]. Цель исследования CIBIS III заключалась в сравнении влияния начальной монотерапии бисопрололом или эналаприлом в течение 6 месяцев с последующим сочетанным применением обоих препаратов в течение еще 18 месяцев на смертность и частоту госпитализаций больных ХСН II-III ФК NYHA, и снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ ≤ 35 %. Результаты этого анализа не подтвердили гипотезу о том, что эффективность начальной терапии бисопрололом не ниже, чем начальная терапия эналаприлом. Не было отмечено статистически значимых различий между группами по общей смертности. Группы начальной терапии бисопрололом или эналаприлом не различались и по смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Частота декомпенсации ХСН, при которой требовалась госпитализация, или утяжеление пациента, которое раз-

вивалось во время пребывания в стационаре, в группах начальной терапии бисопрололом и эналаприлом не различалась.

Таким образом, не была подтверждена гипотеза о том, что начальная терапия бисопрололом не менее эффективна, чем начальная терапия эналаприлом у больных с ХСН и ФВ ЛЖ ≤ 35 %. Таким образом, общепринятая тактика начальной терапии эналаприлом после опубликования результатов данных, полученных в ходе выполнения исследования CIBIS III, не изменилась.

Результаты недавно выполненного ретроспективного анализа не выявляют различий в эффективности использования разных ингибиторов АПФ (оцениваемой по частоте повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН или смертельного исхода) у больных с ХСН [28]. Однако очевидно, что предпочтение следует отдавать тем препаратам, которые лучше изучены при данном заболевании.

Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов, для использования при ХСН рекомендовано только пять ингибиторов АПФ: каптоприл, эналаприл, трандолаприл, рамиприл, лизиноприл. Вместе с тем, в реальной клинической практике, несомненно, является целесообразным и обоснованным применение других представителей данной группы. Безусловно, необходимо учитывать индивидуальные особенности каждого больного и выбирать терапевтическую стратегию в зависимости от конкретной клинической картины и преморбидного фона. Это нашло отражение в последнем пересмотре американских рекомендаций по диагностике и лечению ХСН от 2005 (ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of chronic Heart Failure in the Adult).

В табл. 4 приведены принципы назначения инги-

биторов АПФ у больных с ХСН.

Абсолютными противопоказаниями к назначению ингибиторов АПФ являются двусторонний стеноз почечных артерий и ангионевротический отек, имевший место во время ранее проводимой терапии ингибиторами АПФ. Наличие в анамнезе кашля, вызванного приемом ингибитора АПФ, является относительным противопоказанием. Низкое систолическое АД (< 90 мм рт.ст.) во время лечения ингибиторами АПФ допустимо в том случае, если у больного отсутствуют симптомы гипотонии.

Заключение

Таким образом, внедрение в клиническую практику ингибиторов АПФ начиная с 70-х годов прошлого

столетия позволило достигнуть серьезных успехов в лечении больных с ХСН. Препараты эффективны также при артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, диабетической нефропатии. Несмотря на то, что накоплен значительный опыт применения препаратов этой группы, продолжается расширение показаний к назначению ингибиторов АПФ и изучаются пути оптимизации их лечебного воздействия. Благодаря высокой эффективности, способности улучшать прогноз больных и малому числу побочных реакций ингибиторы АПФ заслуженно занимают первую позицию среди препаратов, используемых в лечении ХСН, а их синтез, без сомнения, является одним из величайших достижений кардиологии XX века.

Литература

- McMurray J.J., Stewart J. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000;83(5):596-602.
- Paulus W.J., Tschöpe C., Sanderson J.E. et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28(20):2539-50.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Даниелян М.О. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое исследование больных ХСН в реальной клинической практике – (ЭПОХА-О-ХСН). *Журнал Сердечная недостаточность* 2003;4(3):116-21.
- Терещенко С.Н., Джаиани Н.А., Жиров И.В., Ускач Т.М. Хроническая сердечная недостаточность. Вопросы диагностики и лечения. М.: Анахарсис; 2006.
- Braunwald E. ACE inhibitors — a cornerstone of treatment of heart failure. *New Engl J Med* 1991;325(5):351-3.
- Garg R., Yusuf S. Overview of randomized trials of ACE Inhibitors on mortality and morbidity in pts with heart failure. *JAMA* 1995;273(18): 1450-6.
- Hunt S.A., Baker D.W., Chin M.H. et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2001;38(7):2101-13.
- Pfeffer M.A. The Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) study: rationale and perspective. *Herz* 1993; 18 Suppl 1:430-5.
- 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(5):293-302.
- Kober L., Torp-Pedersen C., et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(25):1670-6.
- Никифоров В.С., Свистов А.С. Современные направления применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в клинической практике. *ФАРМиндекс ПРАКТИК* 2005;(7):21-31.
- Cohn J.N., Johnson G., Ziesche S. et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325(5):303-10.
- Pfeffer M., Braunwald E., Moye L. 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(10): 669-77.
- Sigurdsson A., Swedberg K. Neurohormonal activation and congestive heart failure: Today's experience with ACE inhibitors and rationale for their use. *Eur Heart J* 1995;16 Suppl N:65-72.
- DiBianco R. ACE inhibitors in the treatment of heart failure. *Clin Cardiol* 1990;13(6 Suppl 7):VII32-8.
- Fujii M., Wada A., Ohnishi M., et al. Endogenous bradykinin suppresses myocardial fibrosis through the cardiac-generated endothelin system under chronic angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44 Suppl 1:S346-9.
- Мареев В.Ю. Основные достижения в области понимания, диагностики и лечения ХСН в 2003 году. *Журнал Сердечная недостаточность* 2004;(1):16-21.
- Jorde U.P., Vittorio T.J., Dimayuga C.A., et al. Comparison of suppression of the circulating and vascular renin-angiotensin system by enalapril versus trandolapril in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2004;94(12):1501-5.
- The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327(10):685-91.
- McKelvie R.S., Rouleau J.L., White M. et al. Comparative impact of enalapril, candesartan or metoprolol alone or in combination on ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2003;24(19):1727-34.
- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316(23):1429-35.
- Swedberg K., Kjekshus J., Snapinn S. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. *Eur Heart J* 1999;20:136-9.
- Jong P., Yusuf S., Rousseau M.F. et al. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003;361(9372):1843-8.
- Packer M., Poole-Wilson P.A., Armstrong P.W. et al. Comparative effects of low doses and high doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor lisinopril on morbidity and mortality in chronic heart failure: ATLAS study group. *Circulation* 1999;100(23):2312-8.
- Shindler D.M., Kostis J.B., Yusuf S. et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials and registry. *Am J Cardiol* 1996;77(11):1017-20.
- Bourassa M.G., Gurn O., Bangdiwala S.I. et al. Natural history and patterns of current practice in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(4 suppl A):14A-19A.
- Willenheimer R., van Veldhuisen D.J., Silke B. et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence. Results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005;112(16):2426-35.
- Tu K., Mamdani M., Kopp A., Lee D. Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2005;95(2):283-6.