

ВЫБОР ИНГИБИТОРА АПФ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Гендлин Г. Е., Миллер О. А., Мелехов А. В.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) являются в настоящее время одной из наиболее часто используемых в кардиологической клинике групп лекарственных средств. Помимо классовых показаний для их назначения, таких как артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и сахарный диабет (СД) типа 2, отдельные представители данного класса могут эффективно применяться и в других клинических ситуациях. Определенные преимущества перед другими представителями группы имеют препараты, обладающие так называемыми сосудистыми свойствами, например препарат Периндоприл А.

Российский кардиологический журнал 2012, 4 (96): 87-92

Ключевые слова: расширение показаний к назначению ИАПФ, дисфункция эндотелия, вазопротекция, Периндоприл А, первичная профилактика ишемической болезни сердца, вторичная профилактика инсульта.

ГБОУ ВПО РНИМУ, Москва, Россия.

Гендлин Г. Е. – д. м. н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2, Миллер О. А. – к. м. н., Мелехов А. В. * – к. м. н., кафедра госпитальной терапии № 2.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
avmelekhov@gmail.com

АГ – артериальная гипертензия (гипертония), АД – артериальное давление, АК – антагонисты кальция, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина, ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ЛЖ – левый желудочек, МОАГ – международное общество артериальной гипертонии, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД – сахарный диабет, СН – сердечная недостаточность, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЭТ-1 – эндотелин 1.

Рукопись получена 09.06.2012

Принята к публикации 16.07.2012

С момента внедрения в клиническую практику первого ингибитора ангиотензинпревращающего фермента каптоприла прошло уже более 35 лет. За эти годы данная группа препаратов значительно расширилась и давно переросла рамки понятия «лекарство для лечения артериальной гипертензии». Объективной предпосылкой для активного и, что важно, высокоэффективного с точки зрения доказательной медицины, применения ИАПФ у пациентов с различными видами кардиоваскулярной патологии является то, что дисбаланс ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), являющийся точкой их воздействия, составляет патогенетическую основу большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Более чем убедительная доказательная база служит основанием того, что препараты этой группы уже более 20 лет широко применяются для лечения артериальной гипертонии и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1–6]. В последние годы список показаний к их применению постоянно расширяется, что связано с открытием новых свойств и эффектов ИАПФ. И в этом аспекте все более отчетливой становится определенная неоднородность данной группы препаратов.

В настоящем обзоре мы хотели бы обратиться к проблеме, с которой каждый врач сталкивается практически ежедневно – выбор конкретного препарата внутри группы ИАПФ, который в наши дни должен, безусловно, производиться с учетом данных, полученных в ходе крупных рандомизированных исследований. В настоящее время эксперты сходятся во мнении, что, несмотря на наличие классовых эффектов ИАПФ, существует ряд лекарственных средств, обладающих определенными и весьма существенными преимуществами по сравнению с прочими препаратами данного класса.

Согласно европейским и отечественным рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертонии, основными классами лекарств являются диуретики, бета-адреноблокаторы, ИАПФ, антагонисты кальция (АК) и антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА) [2–4]. Эксперты отмечают, что препараты этих групп в равной мере обладают способностью снижать АД и любой из них может применяться в качестве стартовой терапии. Однако каждая из групп имеет дополнительные эффекты, предотвращающие поражение органов мишеней. Именно эти особенности позволяют врачу сделать правильный выбор в каждой клинической ситуации [1–4].

Попробуем применить этот принцип внутри класса ИАПФ на примере препарата Периндоприл А. Имеются два соображения, которые склоняют к выбору именно этого ИАПФ. Во-первых, ни у кого не вызывает сомнений, что доказательная база, собранная в отношении эффективности и безопасности этого препарата является одной из наиболее впечатляющих. Во-вторых, нам кажется крайне важным то, что этот препарат относится к четвертому классу ИАПФ, включенным в действующий «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств», что в нашей стране часто является фактором, определяющим приверженность больных к лечению.

Напомним, что Периндоприл А является пролекарством, которое после биотрансформации в печени превращается в активный метаболит. Липофильность препарата и связанное с ним высокое сродство к тканевому АПФ обуславливают благоприятное влияние препарата на углеводный и липидный обмен посредством повышения чувствительности тканей к инсу-

лину, а также способность препарата уменьшать выраженность гипертрофии (ГЛЖ) и ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) сердца [7].

В течение многих лет Периндоприл был представлен на рынке в виде соли терт-бутиламина, определенным недостатком которой были небольшой срок (не более 2 лет) и особые требования к условиям хранения. В 2009 году в нашей стране была зарегистрирована новая улучшенная форма препарата – соль периндоприл-аргинин (Престариум А, «Лаборатория Сервье»). Данное соединение характеризуется оптимальным соотношением между стабильностью и гигроскопичностью, что позволило увеличить срок хранения препарата до 3 лет, независимо от температуры. Полная биоэквивалентность двух солей Периндоприла была продемонстрирована как в открытых, так и в закрытых исследованиях. Это позволило утверждать, что доказательства эффективности периндоприла, полученные в ходе проведения крупных многоцентровых исследований с использованием соли терт-бутиламина могут быть в полном объеме экстраполированы на его новую форму [7].

Классическими показаниями к назначению ИАПФ, как уже было сказано, являются артериальная гипертензия, ХСН и сахарный диабет (СД). Способность данной группы препаратов улучшать прогноз пациентов с вышеуказанными состояниями относят к так называемым классовым эффектам данной группы лекарственных средств.

Периндоприл А хорошо зарекомендовал себя в качестве препарата для лечения артериальной гипертензии, в том числе, в составе комбинированной терапии и, что важно, в группах пациентов с высоким риском, например у пациентов с СД типа 2.

Наиболее изучено и, безусловно, патогенетически оправдано использование Периндоприла А в комбинации с диуретиком. В большинстве исследований успешным партнером Периндоприла был препарат индапамид. Данная комбинация продемонстрировала не только способность снижать АД и замедлять поражение органов мишеней, но и улучшать прогноз [8–12].

Целесообразность назначения Периндоприла пациентам с ХСН также имеет свою доказательную базу [13]. Крайне важно при этом, что эффективность препарата изучалась не только у пациентов с систолической ХСН, но и при ХСН с сохраненной фракцией выброса.

Так в исследовании PEP-CHF (Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure) изучалась эффективность применения Периндоприла у больных с ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ в возрасте 70 лет и старше [14]. Полученные в этом исследовании данные об уменьшении выраженности симптомов СН, улучшении переносимости

физической нагрузки и снижении частоты госпитализаций, связанных с СН, на фоне длительного приема периндоприла, хотя и не достигли статистической значимости, позволили исследователям сделать вывод о том, что его использование может быть эффективным при лечении ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Другим ценным наблюдением в этом исследовании стала хорошая переносимость препарата даже у пациентов старческого возраста и лиц с недавно перенесенным ишемическим инсультом [14].

Особое внимание мы хотели бы уделить тем эффектам Периндоприла, которые выделяют его среди остальных ИАПФ, выходя за рамки классовых эффектов этой группы лекарств. В настоящее время эксперты указывают на то, что предпочтение следует отдавать тем представителям класса ИАПФ, которые обладают тканевыми и, в частности, сосудистыми эффектами. Эта характеристика как нельзя лучше относится к препарату периндоприл А.

Функция эндотелия сосудов является одной из патогенетически обоснованных точек воздействия лекарственных препаратов в кардиологии, привлекающих в последние годы активное внимание исследователей. Эндотелиальная дисфункция приводит к снижению выработки вазодилататоров, в то время как синтез вазоконстрикторов, таких как эндотелин-1 (ЭТ-1) и ангиотензин II, а также активаторов роста (ангиотензин II и простагландин H_2) сохраняется на прежнем уровне и даже усиливается. Нарушение равновесия в сторону спазма сосудов приводит к запуску патогенетических механизмов, приводящих к развитию атеросклероза, атеротромбоза, и лежит в основе патофизиологии ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваний [15].

Учитывая тот факт, что в развитии эндотелиальной дисфункции особую роль играет усиление влияния ангиотензина II, вполне логичным представляется то, что препараты, ингибирующие РААС, могут оказывать положительное действие на состояние эндотелия, и опосредовано обладают антиатерогенным эффектом.

Препарат Периндоприл А является лидером в отношении уровня доказательности его положительного влияния на функцию эндотелия и именно с этим эффектом связывают наличие особых показаний к применению препарата.

Одним из наиболее обсуждаемых крупных протоколов последних лет является рандомизированное исследование EUROPA (European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease), которое доказало способность Периндоприла улучшать прогноз больных со стабильными формами ИБС и, тем самым, расширило показания к его применению [16]. В рамках этого протокола более 12 тысяч пациентов были рандомизированы

в группы Периндоприла (8 мг) или плацебо. Исследователям удалось продемонстрировать, что присоединение Периндоприла к полноценной стандартной терапии ИБС (92% больных в исследовании получали антиагреганты, 62% — бета-блокаторы, 58% — статины и 38% — антагонисты кальция) на 20% уменьшает риск развития наиболее неблагоприятных осложнений ИБС и на 24% — риск развития инфаркта миокарда (ИМ). Одной из важнейших особенностей данного исследования явился тщательный анализ отдельных подгрупп пациентов, который позволил выявить возможные патогенетические механизмы столь ощутимого влияния препарата на прогноз больных.

В протокол, получивший в рамках исследования EUROPA название PERFECT (the Perindopril-Function of the Endothelium in Coronary Artery Disease Trial) вошли 333 пациента со стабильной ИБС без клинических признаков СН. Функция эндотелия у них изучалась с применением ультразвукового метода высокого разрешения с определением ответа эндотелия на ишемию (реактивная гиперемия) [17]. Оценка эндотелий — зависимой вазодилатации проводилась исходно и через 6, 12, 24 и 36 месяцев лечения. Показатель эндотелий — зависимой вазодилатации в группе больных, получавших Периндоприл, через 36 месяцев вырос с 2,6 до 3,3%, а в группе плацебо — с 2,8 до 3,0%. При этом скорость изменений эндотелиальной функции за первые 6 месяцев на фоне периндоприла составила 0,14% и была значимой ($p < 0,05$), в то время как в группе плацебо последняя была равна 0,02% ($p = 0,74$). Разница в скорости изменений эндотелиальной функции между группами составила 0,12% ($p = 0,07$). Таким образом, в проекте PERFECT удалось продемонстрировать улучшение эндотелиальной функции на фоне терапии Периндоприлом и ассоциированное с этим благоприятное влияние препарата на течение ИБС и снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Кроме того, в рамках исследования EUROPA был представлен клинический исследовательский проект PERTINENT (Perindopril-Thrombosis, Inflammation, Endothelial Dysfunction, and Neurohormonal Activation Trial). В этот анализ вошли 1200 больных, у которых концентрация фактора Виллебранда исследовалась исходно и через год после приема периндоприла (8 мг) или плацебо. Терапия периндоприлом приводила к достоверному снижению уровня фактора Виллебранда ($p < 0,001$), что отражало улучшение функции эндотелия [18].

Помимо этого параметра на фоне терапии периндоприлом в сравнении с плацебо были прослежены изменения концентрации NO-синтазы, ангиотензина II, брадикинина, ФНО- α и скорость апоптоза эндотелиальных клеток. Длительное применение

препарата Периндоприл у больных со стабильными формами ИБС привело к восстановлению нарушенного баланса в системе ангиотензин II/брадикинин (уровень ангиотензина II снизился, а брадикинина повысился). Кроме того, наблюдалось снижение концентрации ФНО- α , что свидетельствует об уменьшении выраженности воспаления в сосудистой стенке на фоне терапии Периндоприлом.

Для оценки влияния описанных изменений на эндотелиальную функцию исследовалось воздействие сыворотки пациентов на культуру эндотелиальных клеток пупочной вены человека *in vitro* (инкубация в течение 72 ч). Сравнивали активность образцов, взятых у больных исходно и через 1 год лечения периндоприлом (8 мг, $n = 43$) либо плацебо ($n = 44$), а также с группой сравнения (здоровые лица, $n = 45$). Прежде всего исследователей интересовали экспрессия и активность эндотелиальной NO-синтазы и скорость апоптоза клеток эндотелия.

Периндоприл на 19% увеличивал экспрессию эндотелиальной NO-синтазы и на 27% — ее активность ($p < 0,01$) по сравнению с исходным уровнем. Это согласуется с данными исследования JL Zhuo et al (2002), в котором периндоприл в дозе 4 мг назначали пациентам за 4 недели до проведения хирургической реваскуляризации коронарных сосудов. По данным иммуногистохимического анализа микропрепаратов эндотелия артерий, полученных в ходе хирургического вмешательства, было продемонстрировано, что периндоприл увеличивает экспрессию эндотелиальной NO-синтазы [19].

Следует отметить, что уровень брадикинина, достоверный рост которого на фоне приема периндоприла является одним из важнейших результатов, полученных в данном протоколе, положительно коррелировал с повышением активности NO-синтазы и снижением скорости эндотелиального апоптоза. Назначение 8 мг периндоприла в течение 1 года приводило к снижению уровня апоптоза эндотелиальных клеток на 31% по сравнению с плацебо ($p < 0,05$).

Экспертов, безусловно, интересовал вопрос, является ли описанное антиапоптотическое действие классовым эффектом всех ИАПФ или оно специфично для отдельных препаратов данной группы? Интересное исследование в этом направлении было проведено *in vivo*. В ходе протокола было изучено антиапоптотическое действие пяти широко используемых ИАПФ в сравнимых дозировках. У крыс с индуцированным апоптозом эндотелия именно периндоприл вызывал достоверное уменьшение уровня апоптоза ($p < 0,001$), в то время как на фоне назначения других представителей класса ИАПФ динамика была незначимой [20].

Исследования, направленные на сравнение различных препаратов группы ИАПФ, проводились и в отношении способности увеличивать экспрессию

и активность эндотелиальной NO-синтазы. По степени выраженности эффекта изучаемые препараты группы ИАПФ расположились в следующем порядке: периндоприл > трандолаприл = рамиприл = эналаприл. Преимущество периндоприла перед трандолаприлом, рамиприлом и эналаприлом было при этом статистически значимым ($p < 0,05$) [21].

Эксперты связывают описанные эффекты периндоприла и его преимущества перед другими ИАПФ прежде всего с его липофильностью и высокой аффинностью к тканевому АПФ. Было продемонстрировано, что данный препарат снижает уровень как сосудистого, так и тканевого АПФ, на 70% как в эндотелии, так и в адвентиции [19]. В том же исследовании отношение в плазме уровня ангиотензина II к уровню ангиотензина I уменьшилось на 57%.

Вероятно, более высокая аффинность в отношении брадикинина также объясняет некоторое преимущество периндоприла перед другими ИАПФ. Известно, что ИАПФ имеют сродство к домену брадикинина на поверхности молекулы АПФ, тем самым они являются ингибиторами деградации брадикинина, и, возможно, лишь во вторую очередь — ингибиторами продукции ангиотензина II. Периндоприл характеризует наиболее высокий, по сравнению с другими ИАПФ, показатель отношения брадикинин/ангиотензин I прикрепления, который коррелирует с показателем уменьшения эндотелиального апоптоза и эффективностью в отношении активации экспрессии эндотелиальной NO-синтазы, а, значит, с влиянием на функцию эндотелия.

В ходе исследования EUROPA нашла свое подтверждение и эффективность препарата периндоприл у пациентов с СД типа 2. В субисследовании PERSUADE (PERindopril SUBstudy in coronary Artery Disease and diabEtes) проводилась оценка влияния препарата на клиническое течение заболевания у больных с ИБС и сопутствующим СД. Снижение риска возникновения первичной комбинированной точки на фоне приема периндоприла было аналогично таковому в общей группе и составило 19% [22].

В субисследовании PERSPECTIVE (PERindopril's Prospective Effect on Coronary aTherosclerosis by angiographical and IntraVascular ultrasound Evaluation) изучалось влияние Периндоприла на ремоделирование коронарных артерий у пациентов со стабильной ИБС [23]. В протокол вошли 118 пациентов, которым исходно и через 3 года было проведено внутрисосудистое ультразвуковое исследование коронарных артерий. По итогам наблюдения, отрицательное ремоделирование, свидетельствующее в пользу стабилизации атеромы, было выявлено в 34,4% сегментов коронарных артерий в группе Периндоприла и в 24,5% сегментов в группе плацебо ($p = 0,004$), а положительное, ассоциируемое с нестабильной

бляшкой и увеличением риска ее разрыва и тромбоза, соответственно в 28,3 и 31,3% ($p = 0,001$). Таким образом, были получены данные в пользу того, что снижение риска ИМ у больных со стабильными формами ИБС на фоне приема периндоприла связано с опосредованной стабилизацией атеросклеротических бляшек и уменьшением возможности возникновения коронарного тромбоза.

Результаты исследования EUROPA предоставили убедительный ответ на вопрос о необходимости обязательного применения ИАПФ у всех больных со стабильным течением ИБС вне зависимости от наличия факторов риска и фракции выброса ЛЖ, который многие годы оставался открытым. Назначение данного препарата приводило к достоверному снижению показателей кардиоваскулярной смертности или остановки кровообращения с успешной реанимацией ($p = 0,0003$). Риск развития фатального и нефатального ИМ на фоне приема Периндоприла снизился на 23,9% ($p < 0,001$), а риск развития ХСН — на 39,2% ($p = 0,002$). Важно, что положительный эффект периндоприла проявлялся уже через 1 год приема препарата, а его выраженность нарастала на протяжении всего периода наблюдения.

Можно утверждать, что именно периндоприл позволил включить группу ИАПФ в список лекарственных средств для лечения больных стабильной ИБС наряду с антитромбоцитарными, гиполипидемическими препаратами и бета-адреноблокаторами, что нашло свое отражение в последней редакции отечественных и европейских рекомендаций по лечению ИБС.

Целесообразность применения ИАПФ у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, не вызывает сомнений. Препарат Периндоприл имеет собственную доказательную базу и в этом направлении. В исследовании PREAMI (Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction) была изучена эффективность и безопасность применения Периндоприла у пожилых пациентов, перенесших ИМ, без симптомов СН [24]. В ходе протокола 1252 больных, средний возраст которых составил 73 года и фракция выброса ЛЖ после перенесенного ИМ $\geq 40\%$, были рандомизированы в группы Периндоприла и плацебо. Общий срок наблюдения составил 12 мес. За время наблюдения частота достижения первичной конечной точки, за которую были приняты общая смертность, госпитализация по причине декомпенсации ХСН и ремоделирование ЛЖ среди больных, принимавших исследуемый препарат, была достоверно ниже по сравнению с группой плацебо (38%, $p < 0,001$). Столь значительное положительное влияние Периндоприла на прогноз пациентов связывают со значительным замедлением темпов ремоделирования ЛЖ (46%, $p < 0,001$).

Наконец, еще одним пунктом органопротекции, в отношении которого была продемонстрирована очевидная эффективность препарата периндоприл, является вторичная профилактика инсульта.

Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование PROGRESS (Perindopril pROtection aGainist Recurrent Stroke Study) было инициировано экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международного общества артериальной гипертензии (МОАГ). Целью четырехлетнего проспективного наблюдения в ходе исследования явилась сравнительная оценка антигипертензивной терапии на частоту инсульта у пациентов с cerebro-васкулярными эпизодами в анамнезе [24].

Периндоприл был выбран в качестве основного препарата не случайно, а, прежде всего, благодаря хорошей доказательной базе в отношении его вазо-протективных свойств. При этом эксперты признали целесообразность комбинированной антигипертензивной терапии и выбрали в качестве второго препарата индапамид. По результатам исследования назначение комбинации периндоприл/индапамид сопровождалось снижением показателя относительного риска повторного инсульта на 28% по сравнению с группой плацебо ($p < 0,0001$). При этом уменьшение относительного риска повторного инсульта у больных с АГ было более выраженным (на 33%), чем у больных с нормальными цифрами АД (на 22%). Еще более выраженным было уменьшение риска в группе пациентов с СД типа 2 (33%).

У больных с ишемическим инсультом в анамнезе, получавших периндоприл/индапамид, относительный риск повторного нарушения мозгового кровообращения снизился на 24%, с геморрагическим инсультом — на 48%, а с транзиторной ишемической атакой — на 34%. Относительный риск фатального/инвалидизирующего инсульта снизился на 38%, ишемического — на 24%, а геморрагического — на 50%.

В этом исследовании было также продемонстрировано достоверное снижение относительного риска развития когнитивных расстройств (у пациентов

с инсультом в анамнезе — на 45%, а без инсульта — на 9%), сосудистой деменции (на 34% у больных с инсультом в анамнезе и на 1% — у больных без такового). Относительный риск инсульта, ИМ и кардиоваскулярной смертности в группе активного лечения был ниже на 26% ($p < 0,0001$).

Коронарные события были зафиксированы у 115 (3,8%) пациентов, получавших периндоприл/индапамид, и у 154 (5,0%) больных в контрольной группе (снижение относительного риска на 26%, $p = 0,01$). У 113 (3,7%) пациентов в группе активного лечения за время наблюдения развилась ХСН, в контрольной группе этот показатель составил 4,9% (151 пациент). Таким образом снижение относительного риска составило 26% и было достоверным ($p = 0,01$).

Результаты исследования PROGRESS позволили включить ИАПФ периндоприл в список средств, используемых для вторичной профилактики инсульта. И этот важнейший эффект периндоприла не зависел от исходного уровня АД.

Резюмируя, хотелось бы подчеркнуть тот факт, что, выбирая ИАПФ еще на этапе лечения АГ, мы всегда должны стремиться не просто снизить цифры АД, но и предотвратить поражение органов-мишеней. В этой связи предпочтение следует отдавать препаратам, органопротективный эффект которых изучен и объективно продемонстрирован в ходе современных исследований. Мы можем с уверенностью утверждать, что в настоящее время в арсенале практического врача и в «Перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств» имеется ИАПФ, имеющий убедительную доказательную базу как в отношении классовых показаний для назначения этой группы препаратов (АГ, ХСН, СД типа 2, постинфарктный кардиосклероз), так и обладающий впечатляющими преимуществами. Сосудистые свойства Периндоприла А и, прежде всего, протективное действие на эндотелий, определяют его способность улучшать прогноз больных со стабильными формами ИБС и нарушением мозгового кровообращения и позволяют с уверенностью рекомендовать его таким пациентам.

Литература

1. VNOK. Rational therapy section. Rational pharmacotherapy in patients with cardiac diseases. Russian guidelines. М. 2009, p56. www.scardio.ru/downloads/c4m0i257/recomendacii.doc. Russian (ВНОК. Секция рациональной фармакотерапии. Рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечнососудистыми заболеваниями. Российские рекомендации. М. 2009, 56 с. www.scardio.ru/downloads/c4m0i257/recomendacii.doc).
2. VNOK, RMOAG. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Russian guidelines. 4th ed. М. 2010. http://www.infarkt.ru/d/38025/d/gb_nac_rekomendacii-2010%5B1%5D.pdf. Russian (ВНОК, РМОАГ. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. М. 2010. http://www.infarkt.ru/d/38025/d/gb_nac_rekomendacii-2010%5B1%5D.pdf).
3. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J. Hypertension. 2007; 25: 1105–87.
4. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei, and others. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertension. 2009; 27: 2121–58.
5. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). European Heart Journal. 2008; 29: 2388–442.
6. Ferrari R., Pasanisi G., Notarstefano P. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2005; 3: 15–29.
7. Mychka V.B., Zhernakova Ju. V., Chazova I. E. The improved form perindopril in treatment of arterial hypertension in various clinical situations (PREMIA). Sistemnye gipertenzii, 2009; 4:50–2. Russian (Мычка В. Б., Жернакова Ю. В., Чазова И. Е. Улучшенная форма Периндоприла – пРЕстариум А – в лечении больных артериальной гипертензией в различных клинических ситуациях (ПРЕМИЯ) Системные гипертензии, 2009; 4:50–2).
8. Laurent S. Very-low-dose combination of perindopril and indapamide: efficacy on blood pressure and target-organ damage. J Hypertens. 2003; 21 (Suppl 3): 11–8.

9. Zannad F. Managing hypertension: a question of STRATHE. *Journal of Human Hypertension*. 2005; 19: 3–7.
10. Mallion J. M., Chamontin B., Asmar R., De Leeuw P. W., O'Brien E., Duprez D., O'Rourke M. F., Rahn K. H., Romero R., Battagay E., Hitznerberger G., Safar M. E. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring efficacy of perindopril/indapamide first-line combination in hypertensive patients: the REASON study. *Am J Hypertens*. 2004; 17 (3): 245–51.
11. Mourad J. J., Viet N., Marilucy L. S., and Waeber B. Vasc Health Risk Manag. Blood pressure normalization in a large population of hypertensive patients treated with perindopril/indapamide combination: results of the OPTIMAX trial. 2007; 3 (1):173–80.
12. Chazova I. E., Martynjuk T. V. Optimization of antihypertensive therapy in high-risk arterial hypertension patients: the new Russian STRATEGY A Program (Russian multicenter program to evaluate the efficacy of nolicrel forte in high-risk arterial hypertension patients with inadequate blood pressure control). *Sistemnye gipertenzii*, 2010; 2:47–51. Russian (Чазова И. Е., Мартынюк Т. В. Оптимизация антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией высокого риска: новая российская программа СТРАТЕГИЯ А. (российская многоцентровая программа по оценке эффективности нилипрела А форте у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска с недостаточным контролем артериального давления). Системные гипертензии, 2010; 2:47–51).
13. Sonnenblick E. H. Perindopril treatment for congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 2001; Oct 4; 88 (7A):19i-27i.
14. Cleland J. G., Tendera M., Adamus J., et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*, 2006; 27:2338–45.
15. Schächinger Volker, Zeiher Andreas M. Atherogenesis – recent insights into basic mechanisms and their clinical impact. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2002; 17 (12):2055–64.
16. The European trial on Reduction of cardiacevents with Perindopril in patients with stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*, 2003; 362:782–8.
17. Bots M. L., Remme W. J., Luscher T. F., Grobbee D. E. On behalf of the EUROPA-PERFECT investigators. PERin-dopril-Function of the Endothelium in Coronary artery disease Trial: the PERFECT study-sub study of EUROPA: rationale and Design. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2002; 16:227–36.
18. Ceconi C., Fox K. M., Remme W. J. et al. EUROPA Investigators; PERTINENT Investigators and the Statistical Committee. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res*, 2007; 73:237–46.
19. Zhuo J. L., Mendelsohn F. A., Ohishi M. Perindopril alters vascular angiotensin-converting enzyme, AT (1) receptor, and nitric oxide synthase expression in patients with coronary heart disease. *Hypertension*, 2002; 39 (2 Pt 2):634–8.
20. Ceconi C., Francolini G., Bastianon D., Gitti G. L., Comini L., Ferrari R. Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2007; 21 (6):423–9.
21. Comini L., Bachetti T., Cargnoni A., Bastianon D., Gitti G. L., Ceconi C., Ferrari R. Therapeutic modulation of the nitric oxide: all ace inhibitors are not equivalent. *Pharmacol Res*, 2007; Jul; 56 (1):42–8.
22. Daly C. A., Fox K. M., Remme W. J. et al. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. *Eur Heart J*, 2005; 26:1369–78.
23. Rodriguez-Granillo G. A. Long-term effect of Perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the PERindopril's Prospective Effect on Coronary a Therosclerosis by Angiography and IntraVascular Ultrasound Evaluation [PERSPECTIVE] Study). *Am J Cardiol*, 2007; 100:159–63.
24. PREAMI: perindopril and remodelling in elderly with acute myocardial infarction: study rationale and design. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2000; 14 (6):671–9.
25. PROGRESS Collaboratory Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet*, 2001; 358:1033–41.

Evidence-based choice of ace inhibitors

Gendlin G. E., Miller O. A., Melekhov A. V.

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors are currently one of the most frequently used groups of cardiovascular medications. In addition to well-known indications, such as arterial hypertension (AH), chronic heart failure (CHF), and Type 2 diabetes mellitus (DM-2), some ACE inhibitors could be used in other clinical situations. The medications with additional vascular activity (for example, perindopril A) have certain benefits, compared to other ACE inhibitors.

Russ J Cardiol 2012, 4 (96): 87-92

Key words: new indications for ACE inhibitors, endothelial dysfunction, vasoprotection, perindopril A, primary prevention of coronary heart disease, secondary prevention of stroke.

Russian Medical University, Moscow, Russia.