

# РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ



Рабочая группа по ингибиторам АПФ Европейского общества кардиологов

Члены рабочей группы: Jose Lopez-Sendon, председатель\* (Испания), Karl Swedberg (Швеция), John McMurray (Великобритания), Juan Tamargo (Испания), Aldo P. Maggioni (Италия), Henry Dargie (Великобритания), Michal Tendera (Польша), Finn Waagstein (Швеция), Jan Kjekshus (Норвегия), Philippe Lechat (Франция), Christian Torp-Pedersen (Дания)

Комитет по практическим рекомендациям Европейского общества кардиологов: Silvia G. Priori (председатель) (Италия), Maria Angeles Alonso Garcia (Испания), Jean-Jacques Blanc (Франция), Andrzej Budaj (Польша), Martin Cowie (Великобритания), Veronica Dean (Франция), Jaap Deckers (Нидерланды), Enrique Fernandez Burgos (Испания), John Lekakis (Греция), Bertil Lindahl (Швеция), Gianfranco Mazzotta (Италия), Keith McGregor (Франция), Joao Morais (Португалия), Ali Oto (Турция), Otto A. Smiseth (Норвегия)

Рецензенты: Maria Angeles Alonso Garcia (координатор) (Испания), Diego Ardissino (Италия), Cristina Averdano (Испания), Carina Blomstrom-Lundqvist (Швеция), Denis Clement (Бельгия), Helmut Drexler (Германия), Roberto Ferrari (Италия), Keith A. Fox (Великобритания), Desmond Julian (Великобритания), Peter Kearney (Ирландия), Werner Klein (Австрия), Lars Kober (Дания), Giuseppe Mancini (Италия), Markku Nieminen (Финляндия), Witold Ruzyllo (Польша), Maarten Simoons (Нидерланды), Kristian Thygesen (Дания), Gianni Tognoni (Италия), Isabella Tritto (Италия), Lars Wallentin (Швеция)

\* Контактное лицо: Jose Lopez-Sendon, Cardiology, Area 1200, Hospital Universitario Gregorio Marañon, Doctor Esquerdo 46, 28007 Madrid, Spain. Tel.: +34-91-586-8295; Fax: +34-91-586-6672. E-mail address: jlsendon@terra.es (J. Lopez-Sendon).

Оригинальный текст Заключения, подготовленный экспертами Европейского общества кардиологов по применению ингибиторов АПФ при сердечно-сосудистых заболеваниях, был опубликован в European Heart Journal, 2004;25:1454-1470.

© 2004 Европейское общество кардиологов. Адаптированный перевод с английского языка и тиражирование произведены с согласия Европейского общества кардиологов.

## Преамбула

В рекомендациях и заключениях экспертов рассматриваются все имеющиеся данные по определенному вопросу, что помогает врачу взвесить пользу и риск того или иного диагностического или лечебного вмешательства. Соответственно, подобные документы могут быть полезными для врача в его повседневной практике.

За последние годы Европейским обществом кардиологов и другими организациями было выпущено большое число рекомендаций и экспертных заключений. Это могло отразиться на качестве опубликованных документов, которое можно гарантировать только в том случае, если нельзя подвергнуть сомнению сам процесс их разработки. По этой причине указанные организации создали руководство по подготовке рекомендаций и экспертных заключений. Хотя существуют четкие стандарты подготовки качественных рекомендательных документов, тем не менее, результаты анализа рекомендаций, опубликованных в рецензируемых журналах с 1985 по 1988г., показали, что методологические стандарты в подавляющем большинстве случаев не выдерживались. Очень важно, чтобы формат рекомендаций обеспечивал их легкую интерпретацию. После выхода рекомендаций необходимо контролировать их внедрение. Комитет по практическим рекомендациям Европейского общества кардиологов контролирует и координирует подготовку новых рекомендаций и экспертных заключений рабочими и экспертными группами и консультативными советами. Экспертам, принимающим участие в этом процессе, предлагается предоставить информацию о возможном конфликте интересов. Специальные формы хранятся в штаб-квартире Европейского общества кардиологов. Комитет отвечает также за утверждение рекомендаций и экспертных заключений. Рабочая группа предложила классификацию рекомендаций и выделила уровни доказательств.

## Классы рекомендаций

|                  |                                                                                                                    |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Класс I</b>   | Имеются доказательства пользы и эффективности процедуры/лечения или они основываются на общем мнении экспертов     |
| <b>Класс II</b>  | Неоднозначные доказательства и/или расхождение мнений экспертов по поводу пользы и эффективности процедуры/лечения |
| <b>Класс IIa</b> | Больше данных в пользу эффективности                                                                               |
| <b>Класс IIb</b> | Польза/эффективность менее убедительны                                                                             |

|                  |                                                                                                                                 |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Класс III</b> | Имеются данные и/или общее мнение экспертов о том, что лечение бесполезно/неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## Уровни доказательств

|          |                                                                                                     |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A</b> | Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований или их мета-анализа            |
| <b>B</b> | Результаты одного рандомизированного клинического исследования или нерандомизированных исследований |
| <b>C</b> | Мнение экспертов и/или результаты небольших исследований                                            |

## Введение

Ренин-ангиотензиновая система играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. На протяжении последнего десятилетия проведены многочисленные исследования, в которых изучалась клиническая эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) при различных клинических состояниях. На основании полученных данных было рекомендовано применять препараты этой группы у больных сердечной недостаточностью, артериальной гипертонией, острым и перенесенным инфарктом миокарда. В данном документе обсуждается целесообразность назначения ингибиторов АПФ больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями и приведены клинические данные, подтверждающие их пользу.

Члены рабочей группы по ингибиторам АПФ при сердечно-сосудистых заболеваниях были назначены комитетом по практическим рекомендациям Европейского общества кардиологов. Поиск оригинальных статей проводился в рецензируемых журналах, включенных в базу данных Medline. Кроме того, были проанализированы рекомендации Европейского общества кардиологов, а также Американской ассоциации сердца/Американской коллегии кардиологов.

Большинство предложенных ранее рекомендаций остались прежними или несколько обновлены. На основании результатов последних клинических исследований были предложены некоторые новые рекомендации.

Выделение градаций рекомендаций упрощает их восприятие. Класс рекомендаций определяют на основании результатов клинических исследований. Они проводятся у подобранных больных, которые могут быть нерепрезентативными по отношению к

общей выборке. Например, из исследований исключают пациентов, у которых имеются противопоказания к лечению. При этом "сила" доказательств может отражать разный клинический эффект (снижение заболеваемости и смертности, уменьшение симптомов и частоты комбинированных конечных точек, небольшой, но статистически значимый эффект, быстро достигаемый эффект или эффект, проявляющийся только спустя несколько лет после начала лечения). И, наконец, в конкретных случаях рекомендуемый препарат может быть лишь одним из вариантов лечения, а другие средства могут оказаться такими же или даже более приемлемыми.

Документ, подготовленный рабочей группой, был роздан членам редакционного совета, назначенным Европейским обществом кардиологов, и утвержден комитетом по практическим рекомендациям общества. Окончательный документ был направлен на рецензию в *European Heart Journal*.

Данное заключение отражает мнение Европейского общества кардиологов и было подготовлено на основании тщательного анализа имеющихся данных. Врачи должны учитывать эти данные при принятии решений. Однако этот документ не заменяет ответственность врача, который должен принять решение в конкретной ситуации после обсуждения всех вопросов с больным, а при необходимости с его близкими или опекунами.

## Фармакология

### Определение

Ингибиторы АПФ конкурентно подавляют ангиотензинпревращающий фермент [1-3]. АПФ – это неспецифический фермент, который участвует в метаболизме многих небольших пептидов, в частности, превращает неактивный октапептид ангиотензин I в ангиотензин II. Кроме того, ингибиторы АПФ конкурентно подавляют кининазу – фермент, который катализирует разрушение брадикинина и других пептидов, обладающих мощными сосудорасширяющими свойствами. Основные эффекты ангиотензина II указаны в табл. 1.

### Классификация ингибиторов АПФ

Ингибиторы АПФ разделяют на три категории в зависимости от характера группы, которая связывается с атомом цинка в молекуле АПФ – сульфгидрильная, карбоксильная или фосфонильная (табл. 2) [4].

### Фармакокинетика

Всасывание различных ингибиторов АПФ является вариабельным (25–75%). Прием пищи не оказывает влияния на скорость всасывания или снижает ее,

но не изменяет степень абсорбции. Некоторые ингибиторы АПФ являются пролекарствами и превращаются в активные метаболиты путем гидролиза в печени или желудочно-кишечном тракте [1-3]. Концентрации препаратов в плазме достигают пика через 1-4 ч после приема. Пролекарства более липофильны и лучше проникают в ткани-мишени после превращения в активные метаболиты.

Большинство ингибиторов АПФ и их метаболитов выводится в основном почками, в то время как фозиноприл, зофеноприл, трандолаприл и спираприл имеют два пути выведения (печенью и почками) [5]. Каптоприл быстро выводится из организма, что определяет короткую продолжительность его действия (менее 6 ч). В то же время рамиприлат (активный метаболит рамиприла) и особенно трандолаприлат выводятся медленнее, чем другие ингибиторы АПФ (табл. 2).

У больных застойной сердечной недостаточностью пониженные всасывание и биотрансформация могут замедлить начало действия ингибиторов АПФ. За счет ухудшения перфузии почек может снизиться почечный клиренс, что приводит к увеличению максимальных концентраций лекарственных веществ в плазме и длительности их действия. В связи с этим при нарушении функции почек (клиренс креатинина менее  $\leq 30$  мл/мин) показано снижение дозы [5]. Фозиноприл, спираприл, трандолаприл и зофеноприл выводятся как с мочой, так и с желчью, поэтому их клиренс существенно не меняется при ухудшении функции почек (табл. 2).

### Механизм действия

Ингибиторы АПФ конкурентно блокируют превращение ангиотензина I в ангиотензин II и снижают уровни его в крови и тканях. Кроме того, они снижают секрецию альдостерона и вазопрессина и активность симпатической нервной системы, а также подавляют трофические эффекты ангиотензина II. Однако препараты этой группы не ингибируют действие ангиотензина II, которое опосредуется AT1- и AT2-рецепторами, и прямо не взаимодействуют с другими компонентами ренин-ангиотензиновой системы [1-4,6,7]. Ингибиторы АПФ подавляют также кининазу II и повышают уровни брадикинина, который стимулирует B2-рецепторы и вызывает высвобождение оксида азота (NO) и вазоактивных простагландинов (простаглицлина и простаглицлина E2) [8,9].

При длительном лечении снижение уровня АПФ в плазме, по-видимому, имеет меньшее значение. В этой ситуации фармакологические эффекты ингибиторов АПФ в большей мере связаны с подавлением АПФ в различных тканях (сосудах, почках, сердце) [10].

Таблица 1. Эффекты ангиотензина II

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Сосуды                   | Вазоконстрикция<br>Стимулирует выброс норадреналина, альдостерона, вазопрессина и эндотелина-1                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Сердце                   | Инотропное и хронотропное действие<br>Сужение коронарных артерий                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Надпочечники             | Секреция альдостерона и адреналина                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Головной мозг            | Секреция вазопрессина<br>Секреция субстанции P, ЛПРГ и АКТГ<br>Стимуляция центра жажды<br>Активация симпатической нервной системы                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Почки                    | Сужение сосудов (преимущественно эфферентной артериолы)<br>Сокращение мезангиальных клеток<br>Повышение реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах<br>Повышение экскреции кальция в дистальных нефронах<br>Снижение секреции ренина                                                                                                                                       |
| Тромбоциты               | Стимуляция адгезии и агрегации тромбоцитов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Эндотелиальные клетки    | Инактивация NO (подавление эндотелиальной NO-синтазы)<br>Экспрессия эндотелиальных рецепторов окисленных ЛНП (LOX-1)                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Симпатическая активность | Усиление передачи импульсов в периферических норадренергических окончаниях<br>Выброс катехоламинов мозговым слоем надпочечников                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Фибринолиз               | Повышение экспрессии PAI-1 и 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Воспаление               | Активация и миграция макрофагов<br>Повышение экспрессии молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1, P-селектин), хемотаксических белков (MCP-1) и цитокинов (ИЛ-6)                                                                                                                                                                                                                              |
| Трофические эффекты      | Гипертрофия сердечных миоцитов<br>Стимуляция миграции, пролиферации и гипертрофии гладкомышечных клеток сосудов<br>Стимуляция протоонкогенов (fos, myc, jun) и MAPKs (ERKs, JNK)<br>Повышение образования факторов роста (PDGF, bFGF, IGF-1, TGFb1)<br>Увеличение синтеза белков внеклеточного матрикса (фибронектина, коллагена типов I и III, ламинина-b1 и b2) и металлопротеиназ |
| Атеросклероз             | Стимуляция активности НАД/НАДФ оксидазы и продукции супероксидных анионов, перекисного окисления липидов                                                                                                                                                                                                                                                                             |

АКТГ: аденокортикотропный гормон; bFGF: основной фактор роста фибробластов; ERKs: протеинкиназы, регулируемые внеклеточными сигналами; JNK: Jun N-терминальные киназы, ЛПРГ: релизинг-гормон лютеинизирующего гормона, ICAM: молекула внутриклеточной адгезии; IGF-1: инсулиноподобный фактор роста, ИЛ-6: интерлейкин 6, LOX-1: липооксигеназа-1; MCP-1: моноцитарный хемоаттрактантный белок -1; MAPKs: протеинкиназы, активируемые митогеном; PDGF: тромбоцитарный фактор роста, НАД/НАДФ - никотинамид аденин динуклеотид/никотинамид аденин динуклеотид фосфат; NO: оксид азота, PAI: ингибитор активатора плазминогена; TGF: трансформирующий фактор роста; VCAM: молекула адгезии сосудистых клеток.

Ингибиторы АПФ обладают одинаковым механизмом действия, поэтому их эффекты общие для всего класса этих препаратов. Тем не менее, ингибиторы АПФ существенно отличаются по аффинности к тканевому АПФ и фармакокинетическим свойствам, что может определять значительные различия их тканевых концентраций и клинических эффектов. Однако кли-

ническое значение подобных различий не установлено. Фактически можно считать, что все современные ингибиторы АПФ оказывают одинаковое антигипертензивное действие. Следовательно, выбор препарата и дозы должен основываться на результатах клинических исследований, в которых была продемонстрирована польза того или иного ингибитора АПФ.

Таблица 2. Фармакологические свойства различных ингибиторов АПФ

| Препарат                                    | Период полувыведения (ч) | Выведение почками (%) | Стандартная суточная доза (мг) | Доза (мг) при почечной недостаточности (клиренс креатинина 10-30 мл/мин) |
|---------------------------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Содержащие сульфгидрильную группу           |                          |                       |                                |                                                                          |
| Беназеприл*                                 | 11                       | 85                    | 2,5–20 два раза                | 2,5–10 два раза                                                          |
| Каптоприл                                   | 2                        | 95                    | 25–100 три раза                | 6,25–12,5 три раза                                                       |
| Зофеноприл*                                 | 4,5                      | 60**                  | 7,5–30 два раза                | 7,5–30 два раза                                                          |
| Содержащие карбоксильную группу             |                          |                       |                                |                                                                          |
| Цилазаприл                                  | 10                       | 80                    | 1,25–5 один раз                | 0,5–2,5 один раз                                                         |
| Эналаприл*                                  | 11                       | 88                    | 2,5–20 два раза                | 2,5–20 два раза                                                          |
| Лизиноприл*                                 | 12                       | 70                    | 2,5–10 один раз                | 2,5–5 один раз                                                           |
| Периндоприл*                                | >24                      | 75                    | 4–8 один раз                   | 2 один раз                                                               |
| Квинаприл*                                  | 2-4                      | 75                    | 10–40 один раз                 | 2,5–5 один раз                                                           |
| Рамиприл*                                   | 8-14                     | 85                    | 2,5–10 один раз                | 1,25–5 один раз                                                          |
| Спираприл                                   | 1,6                      | 50**                  | 3–6 один раз                   | 3–6 один раз                                                             |
| Трандолаприл                                | 16-24                    | 15**                  | 1–4 один раз                   | 0,5–1 один раз                                                           |
| Содержащие фосфинильную группу              |                          |                       |                                |                                                                          |
| Фозиноприл*                                 | 12                       | 50**                  | 10–40 один раз                 | 10–40 один раз                                                           |
| * Пролектарство                             |                          |                       |                                |                                                                          |
| ** В значительной степени выводится печенью |                          |                       |                                |                                                                          |

## Эффекты ингибиторов АПФ

### Гемодинамические эффекты

Ингибиторы АПФ снижают общее периферическое сосудистое сопротивление, усиливают натрийурез, но вызывают небольшие изменения частоты сердечных сокращений [1-4]. Эти эффекты частично связаны с ингибированием тканевого АПФ и блокадой образования ангиотензина II в определенных тканях-мишенях.

У пациентов с нормальным и повышенным АД, не страдающих застойной сердечной недостаточностью, ингибиторы АПФ оказывают слабое влияние на сердечный выброс или заклинивающее давление в легочных капиллярах. При их применении, в отличие от других вазодилататоров, не развивается рефлекторная тахикардия, что может быть следствием изменения чувствительности барорецепторов, стимуляции блуждающего нерва и/или снижения активности симпатической нервной системы. После физической нагрузки или изменения положения тела частота сердечных сокращений не нарушается [11]. Ингибиторы АПФ вызывают регресс гипертрофии сердца у больных артериальной гипертензией [12] и уменьшают эндотелиальную дисфункцию у пациентов с коронарной болезнью сердца и нормальным АД, артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа и

сердечной недостаточностью [6,13-15]. Улучшение функции эндотелия связывают с ослаблением вазоконстрикции и усилением выработки NO при повышении уровня брадикинина [14,15].

У больных застойной сердечной недостаточностью ингибиторы АПФ расширяют вены и артерии [1-4]. При венодилатации повышается емкость периферического сосудистого русла, снижается давление в правом предсердии и легочной артерии, заклинивающее давление в легочных капиллярах, объем и давление заполнения левого желудочка, что приводит к быстрому уменьшению застоя крови в легких. В результате расширения артерий уменьшается периферическое сосудистое сопротивление и повышается сердечный выброс. Ингибиторы АПФ улучшают расслабление и растяжимость сердца, а их длительное применение приводит к уменьшению гипертрофии левого желудочка и АД у больных артериальной гипертензией [3,4,6].

### Нейрогуморальные эффекты

Кратковременная терапия ингибитором АПФ сопровождается снижением уровней ангиотензина II и альдостерона и увеличением выработки ренина и концентрации ангиотензина I [16,17,18]. Ангиотензин II повышает симпатический тонус в ЦНС и на периферии и стимулирует секрецию катехоламинов в мозговом слое надпочечников [7], поэтому ингиби-

торы АПФ снижают уровни адреналина, норадреналина и вазопрессина в плазме.

Кроме того, увеличение уровня ангиотензина I может привести к повышению выработки брадикинина [1-7], который обладает сосудорасширяющими свойствами, и к усилению синтеза ангиотензина II под действием альтернативных ферментов, например, химазы [19]. При длительном лечении уровни ангиотензина II и альдостерона могут возвращаться к исходным значениям за счет активации альтернативных путей (феномен ускользания альдостерона) [20]. Секреция альдостерона поддерживается под действием стероидогенных факторов, таких как гиперкалиемия, гипермагниемия и адренокортикотропный гормон [21,22]. С другой стороны, ингибиторы АПФ повышают уровни кининов, простациклина и NO, что может частично объяснять их сосудорасширяющие, антитромботические и антипролиферативные эффекты.

### Антипролиферативные эффекты

Ингибиторы АПФ оказывают также антипролиферативное действие (уменьшают гипертрофию стенки сосудов и миокарда и пролиферацию внеклеточного матрикса) и подавляют ремоделирование левого желудочка после инфаркта миокарда [23,24]. Последний эффект связан с уменьшением преднагрузки/посленагрузки желудочка, блокадой пролиферативных эффектов ангиотензина II, снижением активности симпатической нервной системы и ингибированием действия альдостерона, вызывающего гипертрофию сердца и интерстициальный и периваскулярный фиброз [11,12]. При гипертрофии миокарда ингибиторы АПФ вызывают уменьшение массы сердца и улучшают его диастолическую функцию. Препараты этой группы предупреждают апоптоз сердечных миоцитов при перегрузке сердца давлением.

### Воздействие на почки

Ингибиторы АПФ снижают почечное сосудистое сопротивление, увеличивают почечный кровоток и усиливают экскрецию ионов натрия и воды. При этом скорость клубочковой фильтрации (СКФ) не меняется или снижается незначительно, поэтому фильтрационная фракция уменьшается. Этот эффект связан с преимущественным расширением постгломерулярных эфферентных артериол, которое приводит к снижению гидростатического давления в капиллярах клубочков и СКФ [25]. Увеличение натриуреза обусловлено улучшением почечной гемодинамики, снижением секреции альдостерона и брадикинина, которые оказывают прямое действие на канальцы, и подавлением прямых почечных эффектов ангиотензина II. Ингибиторы АПФ предупреждают

нарастание микроальбуминурии и появление явной протеинурии [26], замедляют прогрессирование почечной недостаточности у больных с различными нефропатическими нефропатиями [27] и предупреждают или замедляют прогрессирование нефропатии у больных сахарным диабетом 1 типа [28].

### Другие эффекты

Ренин-ангиотензиновая система играет важную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза [6]. В опытах на животных ингибиторы АПФ замедляли атерогенез [29,30]. Антиатерогенные свойства препаратов этой группы могут быть связаны с блокадой образования ангиотензина II, повышением уровня брадикинина и NO, которые приводят к подавлению миграции и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, таксиса и активации воспалительных клеток, снижению окислительного стресса и улучшению эндотелиальной функции. В исследованиях SAVE (The Survival And Ventricular Enlargement) [31] и SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) [32], а также при мета-анализе клинических исследований [33] было показано, что ингибиторы АПФ снижают на 20-25% риск развития нестабильной стенокардии и повторного инфаркта миокарда у больных с дисфункцией левого желудочка и застойной сердечной недостаточностью. В исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) [34] терапия рамиприлом привела к снижению заболеваемости и смертности у больных группы риска атеротромботических сердечно-сосудистых осложнений. В исследовании SECURE, которое проводилось в рамках HOPE, изучалось влияние рамиприла и витамина E на состояние сонных артерий с помощью ультразвукового метода. Было показано, что длительная терапия ингибитором АПФ задерживает прогрессирование каротидного атеросклероза у больных с сосудистыми заболеваниями или сахарным диабетом, не страдающих сердечной недостаточностью или дисфункцией левого желудочка [35].

### Влияние на фибринолитическую систему

Ингибиторы АПФ оказывают модулирующее влияние на баланс фибринолитической системы за счет снижения образования ангиотензина II, который стимулирует синтез ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), и повышения уровней брадикинина, стимулирующего активатор тканевого плазминогена [36]. Таким образом, ингибиторы АПФ снижают концентрацию PAI-1 и молярное отношение его уровня к содержанию активатора тканевого плазминогена.

Кроме того, ингибиторы АПФ блокируют агрегацию тромбоцитов, вызванную ангиотензином II, так как они повышают продукцию NO и простациклина.

### Побочные эффекты

Переносимость ингибиторов АПФ у большинства больных хорошая, хотя они могут вызвать различные нежелательные реакции [1,2,37].

**Артериальная гипотония.** Может развиваться клинически явная артериальная гипотония, связанная с устранением сосудосуживающего эффекта ангиотензина II, особенно после приема первой дозы ингибитора АПФ, в частности у больных с высокой активностью ренина плазмы (например, на фоне терапии диуретиками в высоких дозах или застойной сердечной недостаточности).

**Сухой кашель** развивается у 5-10% больных [38-40]. Его не всегда легко дифференцировать от кашля, связанного с застоем крови в легких или сопутствующими заболеваниями, например, дыхательной системы [41]. Причина кашля при лечении ингибиторами АПФ не установлена, однако он может быть следствием увеличения уровней брадикинина и/или субстанции Р в легочной ткани. Кашель не зависит от дозы, чаще встречается у женщин и представителей монголоидной расы, развивается в сроки от 1 недели до нескольких месяцев после начала лечения и иногда заставляет прекращать терапию. Некоторые больные переносят лечение ингибиторами АПФ, возобновленное после определенного перерыва. После прекращения терапии кашель обычно проходит через 3-5 дней. По способности вызывать кашель ингибиторы АПФ не отличаются.

**Гиперкалиемия**, связанная со снижением секреции альдостерона, редко встречается у больных с нормальной функцией почек, но достаточно часто развивается у больных застойной сердечной недостаточностью и пожилых людей. Частота гиперкалиемии повышается у больных почечной недостаточностью и сахарным диабетом, пациентов, получающих препараты калия или калийсберегающие диуретики, гепарин или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [42,43].

**Острая почечная недостаточность.** Ингибиторы АПФ могут вызвать повышение уровней азота мочевины и креатинина крови. У большинства больных концентрация креатинина остается стабильной или снижается до исходных значений при продолжении терапии. Острая почечная недостаточность чаще развивается на фоне лечения диуретиками в высоких дозах, при наличии гипонатриемии, двустороннего стеноза почечных артерий, стеноза преобладающей почечной артерии, одной почки и после трансплантации почки. При этих состояниях повышается секреция ренина и уровень ангиотензина II, который вызывает селективное сужение эфферентной артериолы клубочков и поддерживает СКФ. Ингибиторы АПФ снижают уровень ангиотензина II, расширяют эфферентные

артериолы и снижают клубочковую фильтрацию, что приводит к росту уровня креатинина. Риск острой почечной недостаточности при лечении ингибиторами АПФ особенно высокий у пожилых больных застойной сердечной недостаточностью. После отмены ингибиторов АПФ функция почек фактически у всех больных восстанавливается [44].

**Протеинурия.** Ингибиторы АПФ могут вызвать появление протеинурии. Однако наличие ее не является противопоказанием к назначению препаратов этой группы, так как они оказывали нефропротективное действие при заболеваниях почек, сопровождавшихся протеинурией (например, при диабетической нефропатии).

**Ангioneвротический отек** – это редкий побочный эффект, однако он может создавать угрозу для жизни. Симптомы его варьируют от легких желудочно-кишечных нарушений (тошнота, рвота, диарея, колики) до тяжелой одышки, связанной с отеком гортани, и смерти. Ангioneвротический отек чаще возникает в течение первого месяца терапии, а также у афроамериканцев. Проявления исчезают в течение нескольких часов после отмены ингибитора АПФ [41,45]. Причиной ангионевротического отека считают накопление брадикинина и его метаболита – десаргининбрадикинина и ингибирование ингибитора эстеразы комплемента-1.

**Тератогенное действие.** Применение ингибиторов АПФ во втором и третьем триместрах беременности может вызвать развитие пороков у плода (олигогидроамнион, гипоплазия легких, задержка внутриутробного развития плода, пороки почек, анурия и смерть новорожденных) [46].

Другие побочные эффекты, не связанные с блокадой АПФ, включают в себя отсутствие и другие нарушения вкуса (особенно у пожилых людей), нейтропению и макулопапулярную сыпь. Нейтропения встречается редко. Она чаще наблюдается у больных с заболеваниями почек и васкулитами.

### Противопоказания

Ангioneвротический отек в анамнезе, аллергия и двусторонний стеноз почечных артерий являются абсолютными противопоказаниями к назначению ингибиторов АПФ. Хотя препараты этой группы могут применяться у женщин репродуктивного возраста, их следует сразу отменить в случае беременности, в том числе предполагаемой [4,46-48]. Низкое АД (систолическое менее 90 мм рт. ст.) при лечении ингибиторами АПФ является приемлемым, если отсутствуют симптомы гипотонии. Терапию ингибиторами АПФ следует прекратить при повышении уровня калия более 6,0 ммоль/л или уровня креатинина более чем на 50%, или более 3 мг/дл (256

ммоль/л). Умеренная почечная недостаточность (сывороточный креатинин не более 3 мг/дл, или 265 мкмоль/л), легкая гиперкалиемия (<6.0 ммоль/л) и пониженное АД (снижение систолического АД до 90 мм рт. ст.) не являются противопоказаниями к лечению ингибиторами АПФ, однако в таких случаях проводить его следует под контролем функции почек. Риск развития гипотонии и дисфункции почек повышается при увеличении дозы у пожилых больных и пациентов с тяжелой застойной сердечной недостаточностью, при лечении диуретиками в высоких дозах, дисфункции почек или гипонатриемии. Ингибиторы АПФ, как и другие вазодилататоры, не следует назначать больным с динамической обструкцией выносящего тракта левого желудочка [49].

#### Взаимодействие с другими препаратами

Антациды снижают биодоступность ингибиторов АПФ. НПВП могут уменьшить сосудорасширяющие эффекты препаратов этой группы. Калийсберегающие диуретики, препараты калия и заменители соли с большим содержанием калия могут способствовать развитию гиперкалиемии при лечении ингибиторами АПФ, поэтому подобных комбинаций следует избегать. В то же время комбинация ингибитора АПФ со спиронолактоном может быть полезной, хотя применять ее следует под тщательным контролем. При значительном повышении уровней мочевины или креатинина желательнее отменить нефротоксичные препараты (например, НПВП, циклоспорин). Ингибиторы АПФ могут вызвать повышение уровней дигоксина и лития в плазме. Больные, получающие диуретики, особенно чувствительны к вазодилатирующему действию ингибиторов АПФ. В некоторых исследованиях одновременная терапия салицилатами снижала эффективность ингибиторов АПФ у больных застойной сердечной недостаточностью. Однако при мета-анализе результатов лечения более чем у 20 000 больных не было обнаружено признаков ослабления

благоприятного эффекта ингибиторов АПФ при одновременном применении аспирина [47].

#### Дозирование

Дозу ингибитора АПФ подбирают с учетом клинической ситуации и индивидуального ответа на лечение. В табл. 2 приведены средние суточные дозы различных препаратов, а в табл. 4 указаны стартовая и целевая дозы у больных хронической сердечной недостаточностью.

#### Клиническая эффективность и практическое применение

Ингибиторы АПФ эффективны при многих сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе хронической сердечной недостаточности, бессимптомной дисфункции левого желудочка, остром инфаркте миокарда, артериальной гипертонии, а также у пациентов группы высокого сердечно-сосудистого риска. Особую пользу терапия приносит указанным больным при наличии сахарного диабета. Терапию ингибиторами АПФ следует проводить под контролем АД, функции почек и сывороточного уровня калия и начинать с низкой дозы с последующим постепенным ее увеличением, особенно у больных с артериальной гипотонией или сердечной недостаточностью.

#### Сердечная недостаточность

При отсутствии противопоказаний ингибиторы АПФ применяют в качестве средств первой линии у больных с низкой систолической функцией левого желудочка (фракция выброса менее 40-45%), сочетающейся или не сочетающейся с клиническими признаками сердечной недостаточности (класс I, уровень доказательств A) (табл. 3) [50, 51]. К благоприятным эффектам ингибиторов АПФ относятся снижение смертности, частоты повторных госпитализаций и прогрессирования сердечной недостаточности,

Таблица 3. Применение ингибиторов АПФ при сердечной недостаточности

| Показания                                                                                                         | Класс | Уровень | Ист.     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------|----------|
| Все больные сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка, II–IV функциональные классы | I     | A       | [50, 51] |
| Явная или скрытая систолическая дисфункция левого желудочка после острого ИМ                                      | I     | A       | [50, 51] |
| Бессимптомная систолическая дисфункция левого желудочка (фракция выброса менее 40-45%) без ИМ в анамнезе          | I     | A       | [50, 51] |
| Диастолическая сердечная недостаточность                                                                          | IIa   | C       | [50, 51] |

наблюдавшиеся у мужчин и женщин, черных и белых, пациентов, страдающих и не страдающих сахарным диабетом, хотя польза лечения была меньше у женщин [52,53]. Дозы ингибиторов АПФ следует не титровать с учетом симптоматического эффекта, а увеличивать целевые дозы, эффективность которых была подтверждена в крупных контролируемых исследованиях у больных сердечной недостаточностью и дисфункцией левого желудочка (класс I, уровень доказательств A) (табл. 4) [50,51]. Хотя эффективность при сердечной недостаточности свойственна всему классу ингибиторов АПФ, тем не менее, не все они изучались при этом состоянии, а адекватные дозы известны не во всех случаях.

В исследованиях CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) [54] и SOLVD [55] было показано, что ингибиторы АПФ повышают выживаемость у больных хронической сердечной недостаточностью любой тяжести (функциональные классы I-IV по NYHA). У пациентов с клиническими признаками сердечной недостаточности снижаются как частота внезапной смерти, так и смертность от прогрессирующей сердечной недостаточности. В исследовании CONSENSUS [54] больных с IV функциональным классом наблюдали в течение в среднем 188 дней. При лечении ингибитором АПФ (эналаприлом) смертность через 6 месяцев значительно снизилась (26 против 44%). В исследовании SOLVD [55] больных с II-III функциональными классами наблюдали в среднем 3,45 года. Общая смертность составила 39,7% в группе плацебо и 35,2% в основной группе. Снижение смертности составило 45 случаев на 1000 леченых больных, а число больных, которых следовало пролечить в течение 1 года для профилактики одного случая смерти в течение 3,5 лет (NNT), равнялось 22. В крупных исследованиях ингибиторы АПФ снижали частоту госпитализаций (по любым причинам и особенно по поводу прогрессирования сердечной недостаточности). Например, в исследовании SOLVD число больных, которых следовало пролечить для профилактики одной госпитализации по поводу сердечной недостаточности и по любым причинам, за 3,5 года составило 4,5 и 3,0 соответственно.

В исследовании V-HeFT II (Vasodilator Heart Failure Trial) [56] была сопоставлена эффективность эналаприла и комбинации гидралазина с изосорбида динитратом у мужчин с сердечной недостаточностью. Через 2 года смертность в группе эналаприла была достоверно ниже, чем в группе гидралазина/изосорбида динитрата (18 и 25% соответственно). Снижение смертности в группе эналаприла было связано с уменьшением частоты внезапной смерти. Этот благоприятный эффект был более значительным у больных с менее

выраженными симптомами (функциональные классы I или II). В то же время потребление кислорода при максимальной нагрузке увеличилось только при лечении гидралазином и изосорбида динитратом.

В исследовании AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) изучалась эффективность рамиприла у больных сердечной недостаточностью после недавно перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) [57]. Уже вскоре после начала лечения было выявлено значительное снижение смертности.

В целом убедительно доказано, что ингибиторы АПФ увеличивают выживаемость, предупреждают прогрессирование сердечной недостаточности и улучшают качество жизни, хотя уменьшение функционального класса было продемонстрировано не во всех исследованиях. В большинстве плацебоконтролируемых исследований терапия ингибиторами АПФ сопровождалась увеличением толерантности к физической нагрузке и уменьшением симптомов сердечной недостаточности [58,59], однако этот эффект наблюдался не всегда [60,61]. Это свидетельствует о том, что благоприятный эффект длительной терапии ингибиторами АПФ при сердечной недостаточности может быть не связан с механизмами, которые обеспечивают контроль симптомов и увеличение переносимости физической нагрузки.

### Целевая доза

В перечисленных исследованиях ингибиторы АПФ применяли в высоких дозах (табл. 4), хотя они значительно отличались у разных пациентов. Следует подчеркнуть, что схема применения ингибиторов АПФ в клинической практике должна соответствовать таковой в крупных клинических исследованиях. В крупном исследовании ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival) [62] были сопоставлены результаты лечения ингибитором АПФ в низкой и высокой дозах у больных с II-IV функциональными классами по NYHA. Общая смертность не отличалась между группами, однако частота комбинированной конечной точки (смерть от любых причин и госпитализация по любым причинам) была значительно ниже у больных, получавших препарат в высокой дозе, как и общее число госпитализаций (снижение на 24%). По этой причине высокие целевые дозы ингибиторов АПФ, использованные в основных клинических исследованиях, рекомендуются и для повседневной клинической практики, хотя увеличение дозы со средней до высокой, вероятно, приносит небольшую пользу.

В рандомизированном исследовании NETWORK [63] больные сердечной недостаточностью II-IV функционального класса получали эналаприл в дозах 2,5 мг два раза в сутки, 5 мг два раза в сутки или 10 мг

два раза в сутки. Через 24 недели зависимости между дозой препарата и клиническими результатами лечения выявлено не было. Смертность в 3 группах составила 4,2, 3,3 и 2,9% соответственно (разница не достоверна). Частота комбинированной конечной точки (смерть, госпитализация, связанная с сердечной недостаточностью, или ее прогрессирование) также была сходной (12,3, 12,9 и 14,7% соответственно).

В исследованиях ATLAS и NETWORK не было выявлено различий частоты конечных точек при лечении ингибиторами АПФ в средних и высоких дозах. Таким образом, врачи должны стараться повышать дозы ингибиторов АПФ до целевых значений, эффективность которых была продемонстрирована в соответствующих клинических исследованиях (при условии хорошей переносимости). Практические рекомендации по применению ингибиторов АПФ при сердечной недостаточности приведены в табл. 4 [64].

### Сравнение ингибиторов АПФ с блокаторами рецепторов ангиотензина II

В нескольких исследованиях сравнивали клиническую эффективность ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II. В большинстве из них блокаторы рецепторов не имели преимуществ перед ингибиторами АПФ. В исследовании ELITE-2 [65] были включены 3152 больных хронической сердечной недостаточностью. В течение в среднем 555 дней смертность была сопоставимой в группах лозартана и каптоприла (11,7 и 10,4% соответственно). В исследовании OPTIMAAL (Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan) [66] были рандомизированы 5447 больных сердечной недостаточностью после инфаркта миокарда, которым назначали лозартан или каптоприл. Смертность через 2,7 года наблюдения была сходной в двух группах (18 и 16% соответственно). В исследовании VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction) [67] были рандомизированы 15 703 больных инфарктом миокарда, осложнившимся систолической дисфункцией левого желудочка и/или сердечной недостаточностью, которым назначали каптоприл, валсартан или комбинацию двух препаратов. В течение 24,7 месяца не было выявлено различий смертности или других исходов между тремя группами. Напротив, в исследовании CHARM-added (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) [68] добавление кандесартана к ингибитору АПФ привело к клинически значимому снижению частоты сердечно-сосудистых исходов, хотя смертность не изменилась.

Учитывая отсутствие различий между ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II в

завершенных к настоящему времени исследованиях, ингибиторы АПФ должны оставаться препаратами первой линии у больных сердечной недостаточностью. Продолжающиеся клинические исследования в различных подгруппах больных, а также у пациентов с сердечной недостаточностью и сохранной систолической функцией позволят уточнить сравнительную роль препаратов двух групп в лечении сердечной недостаточности.

В крупном исследовании OVERTURE (Omapatrilat Versus Enalapril Randomised Trial of Utility in Reducing Events) [69] была сопоставлена эффективность ингибитора АПФ и омапатрилата (ингибитора АПФ и нейтральной эндопептидазы) у 5570 больных хронической сердечной недостаточностью. Через 14,5 месяца не было выявлено различия частоты комбинированной первичной конечной точки (смерть или госпитализация по поводу сердечной недостаточности) между двумя группами.

### Бессимптомная систолическая дисфункция левого желудочка

Больные с бессимптомной систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса менее 40-45%) должны получать ингибиторы АПФ при отсутствии противопоказаний (класс I, уровень доказательств A) (табл. 3)[50,51]. В одном крупном исследовании (профилактическая часть SOLVD) [70] были рандомизированы больные с низкой фракцией выброса левого желудочка ( $\leq 0,35$ ), у которых отсутствовали клинические признаки сердечной недостаточности. Им назначали плацебо или эналаприл. Большинство больных страдали коронарной болезнью сердца и перенесли ИМ. В среднем через 3,12 года терапия ингибитором АПФ привела к снижению риска смерти или госпитализации по поводу появившейся или прогрессирующей сердечной недостаточности с 24,5 до 20,6%. Снижение числа госпитализаций по поводу прогрессирования сердечной недостаточности составило примерно 70 случаев на 1000 леченых больных (NNT в течение 3 лет равнялось 14). Риск развития сердечной недостаточности снизился с 38,6 до 29,8%, а медиана срока до появления симптомов сердечной недостаточности увеличилась с 8,3 месяцев в группе плацебо до 22,3 месяцев в основной группе. Снижения общей смертности или частоты госпитализаций по любым причинам при лечении ингибитором АПФ не выявлено. Однако недавно Jong и соавт. [71], продолжившие исследование SOLVD-P, сообщили о значительном снижении смертности (50,9 против 56,4%) в течение 11,3 лет у больных основной группы. Представляет интерес тот факт, что эналаприл значительно снижал частоту сахарного диабета у больных с дис-

Таблица 4. Практические рекомендации по применению ингибиторов АПФ при сердечной недостаточности [64]

**Показания к назначению ингибиторов АПФ**

- Все больные сердечной недостаточностью и бессимптомной дисфункцией левого желудочка.
- Без противопоказаний (ангионевротический отек в анамнезе, беременность, двусторонний стеноз почечных артерий)
- Соблюдать осторожность
- Выраженное нарушение функции почек (креатинин  $>2,5$  мг/дл или  $>221$  мкмоль/л)
- Гиперкалиемия ( $K > 5,0$  ммоль/л)
- Артериальная гипотония (снижение систолического АД менее 90 мм рт. ст.), сопровождающаяся симптомами
- Взаимодействие с другими препаратами: препараты калия, калийсберегающие диуретики (включая спиронолактон), заменители соли с высоким содержания калия, НПВП, блокаторы рецепторов ангиотензина II

**Что обещать больным?**

- Первичной целью терапии является профилактика смерти и госпитализаций. Функциональный класс и толерантность к физической нагрузке могут и не улучшиться

**Когда начинать лечение?**

- Сразу после установления диагноза и исключения противопоказаний

**Дозы ингибиторов АПФ**

|              | Стартовая суточная доза (мг) | Целевая суточная доза (мг) | Источник |
|--------------|------------------------------|----------------------------|----------|
| Каптоприл    | 6.25 три раза                | 50 – 100 три раза          | [31]     |
| Эналаприл    | 2.5 два раза                 | 10 – 20                    | [54–56]  |
| Лизиноприл   | 2.5 – 5                      | 30 – 35                    | [62]     |
| Рамиприл     | 2.5                          | 5 два раза или 10 один раз | [57]     |
| Трандолаприл | 1,0                          | 4                          | [73]     |

- Лечение начинать с низкой дозы
- Дозу увеличивать в два раза каждые 2 недели (ускоренное титрование дозы возможно у больных с бессимптомной дисфункцией левого желудочка, легкой сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией и госпитализированных пациентов)
- Дозу следует увеличивать до целевой или максимальной переносимой

**Мониторирование**

- Клиническое состояние, АД регулярно во время титрования
- Функция почек: креатинин и сывороточный уровень калия
- Информировать больного о пользе лечения
- Рекомендовать ему сообщать о нежелательных явлениях (головокружение, симптомы гипотонии, кашель)

**Решение проблем***Артериальная гипотония*

- Оценить целесообразность продолжения применения других средств, снижающих АД (нитратов, антагонистов кальция, других вазодилататоров)
- При отсутствии задержки жидкости обсудить возможность снижения доз или отмены диуретиков
- Снизить дозу

*Кашель*

- Исключить другие причины кашля (заболевания легких и бронхов, отек легких)
- Если кашель вызывает сильное беспокойство и появляется вновь после временной отмены и возобновления приема ингибитора АПФ, обсудить возможность назначения блокатора рецепторов ангиотензина II

*Ухудшение функции почек*

- В начале лечения возможно некоторое повышение уровней креатинина (в пределах  $<3$  мг/дл, или 266 мкмоль/л) и калия ( $<6$  ммоль/л). Если эти изменения небольшие и не сопровождаются симптомами, то какие-либо действия не требуются. Продолжить наблюдение
- Обсудить возможность отмены нефротоксичных препаратов (НПВП), препаратов калия, калийсберегающих диуретиков. При отсутствии признаков застоя крови снизить дозу диуретиков
- Если уровни креатинина/калия остаются высокими, снизить дозу ингибитора АПФ в 2 раза. Повторно определить уровни креатинина и калия. Направить пациента на консультацию к специалисту

НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты. Указаны только дозы ингибиторов АПФ, которые изучались в крупных плацебоконтролируемых исследованиях у больных сердечной недостаточностью. В некоторых европейских странах для лечения сердечной недостаточности зарегистрированы также другие ингибиторы АПФ.

функцией левого желудочка, особенно при наличии нарушенной гликемии натощак [72].

Эффективность ингибиторов АПФ у больных с дисфункцией левого желудочка после инфаркта миокарда изучалась в двух крупных исследованиях – SAVE (Survival And Ventricular Enlargement) [31] и TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation) [73,74]. Лечение каптоприлом и трандолаприлом привело к снижению смертности и частоты повторных госпитализаций.

### Диастолическая сердечная недостаточность

Проблема лечения диастолической сердечной недостаточности остается спорной, главным образом из-за недостатка исследований [75,76]. Ингибиторы АПФ могут улучшить расслабление и растяжимость сердца, а также подавляют нейрогуморальную активацию и вызывают регресс гипертрофии левого желудочка при длительном лечении [77-79]. Соответственно, ингибиторы АПФ рекомендуют применять для лечения сердечной недостаточности у больных с сохранной систолической функцией левого желудочка (класс IIa, уровень доказательств C) (табл. 3) [50,51].

Альтернативой, вероятно, могут служить блокаторы рецепторов ангиотензина II, в пользу чего свидетельствует эффективность кандесартана в этой выборке, продемонстрированная в исследовании CHARM-preserved [80]. В любом случае роль различных методов лечения диастолической сердечной недостаточности нуждается в дополнительном изучении.

### Острый инфаркт миокарда

Пероральное применение ингибиторов АПФ в течение 36 ч после развития острого ИМ дает благоприятный эффект (класс IIa, уровень доказательств A), особенно при наличии инфаркта передней стенки левого желудочка, снижения фракции выброса и легкой или умеренной сердечной недостаточности (класс I, уровень доказательств A) (табл. 5) [81,82]. После острого инфаркта миокарда больным с клиническими признаками сердечной

недостаточности или бессимптомной дисфункцией левого желудочка следует проводить длительную терапию ингибиторами АПФ (класс I, уровень доказательств A). Терапия показана также больным группы высокого риска и пациентам с сахарным диабетом (класс I, уровень доказательств A) [50,51,81,82] (табл. 5). Польза ингибиторов АПФ после острого ИМ, по-видимому, наиболее значительная у больных сахарным диабетом.

В зависимости от срока назначения ингибиторов АПФ после острого ИМ крупные исследования можно разделить на 2 группы (раннее и позднее вмешательство). В несколько непродолжительных исследований, предполагавших раннее назначение ингибиторов АПФ, включали любых больных острым ИМ: CONSENSUS-2 (2nd Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study) [84], ISIS 4 (4th International Study of Infarct Survival) [85], GISSI-3 (the 3rd Study of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza) [86], CCS-1 (The 1st Chinese Cardiac Study) [87]. В другие рандомизированные исследования, наоборот, включали больных группы высокого риска, а лечение начинали позднее и продолжали в течение более длительного срока: SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) [31], AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) [57] и TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation) [73]. В этих исследованиях принимали участие больные с клиническими признаками сердечной недостаточности (AIRE) или систолической дисфункции левого желудочка (SAVE, TRACE). В исследованиях обоих типов было показано, что ингибиторы АПФ снижают смертность после острого ИМ.

Назначение ингибиторов АПФ в ранние сроки после ИМ (<24-36 ч) оказывало небольшое влияние на смертность, что, вероятно, отражало более низкий сердечно-сосудистый риск у пациентов, включенных в эти исследования, и короткую продолжительность лечения. Клиническая значимость достигнутого эффекта была спорной, что позволяет подвергнуть сомнению целесообразность применения ингибиторов АПФ у пациентов группы низкого риска.

Таблица 5. Применение ингибиторов АПФ при инфаркте миокарда

| Показание                                                                                                          | Класс | Уровень | Источник |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------|----------|
| <i>Острый ИМ, первые 24 ч</i>                                                                                      |       |         |          |
| Высокий риск (сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, не проводилась реперфузия, обширный инфаркт) | I     | A       | [81, 82] |
| Все больные                                                                                                        | IIa   | A       | [81, 82] |
| <i>Острый ИМ (&gt;24 ч), постинфарктный кардиосклероз</i>                                                          |       |         |          |
| Сердечная недостаточность и бессимптомная дисфункция левого желудочка (фракция выброса <45%)                       | I     | A       | [81, 82] |
| Больные диабетом группы высокого риска                                                                             | I     | A       | [81]     |

В исследовании ISIS 4 у 58 050 больных каптоприл или плацебо назначали в среднем через 8 ч после появления симптомов острого ИМ [85]. В течение 5 нед смертность была немного, но достоверно ниже в группе каптоприла (7,2 и 7,7% соответственно). Абсолютная разница составила 4,9 случая смерти на 1000 больных за 1 мес. Благоприятный эффект препарата сохранялся в течение по крайней мере 1 года (разница 5,4 случая смерти на 1000 больных). Через 1 мес разница была небольшой и статистически незначимой. Абсолютная польза лечения была более выраженной в определенных подгруппах высокого риска, например, у пациентов, перенесших ИМ в анамнезе (разница 18 случаев смерти на 1000 больных), больных с клиническими признаками сердечной недостаточности (разница 14 случаев смерти на 1000 больных) и инфарктом передней стенки левого желудочка. Напротив, у пациентов с другой локализацией инфаркта пользы от терапии каптоприлом не выявлено. Частота повторного ИМ, постинфарктной стенокардии, кардиогенного шока и инсульта была сходной в двух группах. Терапия каптоприлом сопровождалась увеличением частоты артериальной гипотонии, которая требовала прекращения лечения (10,3 и 4,8% соответственно).

В исследование GISSI-3 [86] были включены 19 394 больных, которым назначали лизиноприл или плацебо. Через 6 нед смертность была ниже в группе лизиноприла (6,3 и 7,1% соответственно). Эта разница сохранялась через 6 мес. Частота повторного ИМ, постинфарктной стенокардии, кардиогенного шока и инсульта не отличалась между группами лизиноприла и плацебо.

В исследовании CCS-1 [87] были рандомизированы 13 634 больных острым ИМ, которым назначали каптоприл или плацебо. В основной группе была выявлена тенденция к снижению смертности через 35 дней (9,1 и 9,6% соответственно; разница недостоверна).

В исследовании CONSENSUS-2 [84] 6090 рандомизированных больных получали эналаприл или плацебо в течение 24 ч после развития острого ИМ. Терапию начинали с внутривенной инфузии эналаприла, после чего больные продолжали прием препарата внутрь. Через 1 и 6 мес смертность в двух группах существенно не отличалась (соответственно 6,3 и 10,2% в группе плацебо и 7,2 и 11,0% в группе эналаприла). Артериальная гипотония в ранние сроки наблюдалась у 12% больных группы эналаприла и 3% больных группы плацебо. Был сделан вывод о том, что терапия эналаприлом, начатая в течение 24 ч после развития острого ИМ, не улучшает выживаемость больных в течение ближайших 180 дней.

И, наконец, в исследование SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long term Evaluation) [88] были включены 1556 больных в течение 24 ч после появления симптомов острого ИМ (им не проводился тромболизис). Пациентам назначали зофеноприл или плацебо. Частота смерти или тяжелой сердечной недостаточности через 6 нед была значительно ниже в группе зофеноприла (7,1 и 10,6% соответственно). Отмечено также недостоверное снижение смертности, однако через 1 год она была значительно ниже в группе зофеноприла (10,0 и 14,1%).

При мета-анализе результатов лечения ингибиторами АПФ более чем 100 000 больных инфарктом миокарда [89] было выявлено снижение смертности в течение 30 дней с 7,6% в группе плацебо до 7,1%. Разница между группами составила 5 случаев на 1000 больных, получавших ингибитор АПФ в течение 4-6 нед (NNT=200). Благоприятный эффект был более выраженным (до 10 на 1000) в группах высокого риска, например, у пациентов с сердечной недостаточностью или инфарктом миокарда передней стенки левого желудочка. Напротив, эффект отсутствовал у пациентов группы низкого риска, включая больных с ИМ нижней стенки, не страдавших сердечной недостаточностью. У больных сахарным диабетом выявлена только тенденция к снижению смертности. Ингибиторы АПФ снижали также частоту нефатальной сердечной недостаточности (14,6 и 15,2% соответственно), но не влияли на риск повторного ИМ или инсульта. Терапия препаратами этой группы сопровождалась увеличением частоты стойкой гипотонии (17,6 и 9,3%) и нарушения функции почек (1,3 и 0,6%).

Результаты анализа показали, что благоприятный эффект проявлялся в основном в течение первой недели: раннее назначение ингибиторов АПФ позволило спасти жизнь 239 больным, в том числе в течение первой недели после ИМ – 200 пациентам. Эти данные свидетельствуют о том, что ингибиторы АПФ могут быть использованы в острую фазу ИМ, но только у больных группы высокого риска. При их применении следует избегать внутривенного введения эналаприла и начинать лечение с низкой дозы, которую постепенно увеличивают в течение 48 ч под контролем АД и функции почек.

**Позднее вмешательство.** В этих исследованиях продемонстрирована более значительная польза терапии ингибиторами АПФ, которую назначали подобранным больным группы высокого риска в более поздние сроки (более 48 ч) после ИМ и продолжали в течение длительного времени.

В исследование SAVE [31] были включены 2230 больных с фракцией выброса левого желудочка менее 40%. Их рандомизировали в течение 3-16 дней

после ИМ и назначали каптоприл или плацебо. Через 42 мес смертность была ниже в группе каптоприла (20 и 25% соответственно). Кроме того, лечение каптоприлом привело к снижению частоты фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, в том числе сердечной недостаточности, госпитализации и повторного ИМ. Благоприятный эффект не зависел от тромболитической терапии и лечения аспирином или  $\beta$ -блокаторами.

В исследовании TRACE [73] приняли участие 1749 больных с систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса менее 35%), страдавших и не страдавших явной сердечной недостаточностью, которым назначали трандолаприл или плацебо через 3-7 дней после ИМ. В течение 24-50 мес смертность была ниже в группе трандолаприла (34,7 и 42,3% соответственно;  $p < 0,001$ ). Терапия трандолаприлом привела также к снижению риска развития внезапной смерти и тяжелой сердечной недостаточности, но не влияла на риск повторного ИМ. Проанализированы отдаленные результаты лечения спустя 6 лет после его начала [74]. Ожидаемая продолжительность жизни составила 4,6 года в группе плацебо и 6,2 года в группе трандолаприла. Таким образом, медиана продолжительности жизни у больных, получавших трандолаприл во время исследования, увеличилась на 15,3 мес (27%). Следовательно, лечение ингибитором АПФ в критический период ассоциируется с улучшением отдаленного прогноза.

В исследовании AIRE [57] 1986 больных с клиническими признаками сердечной недостаточности после острого ИМ были рандомизированы на 2 группы и получали рамиприл или плацебо, которые назначали через 3-10 дней после ИМ. Пациентов наблюдали в течение по крайней мере 6 мес (в среднем 15). Смертность значительно снизилась в группе рамиприла (17 и 23% соответственно). Снижение частоты комбинированной конечной точки (смерть, тяжелая/рефрактерная сердечная недостаточность, ИМ или инсульт) также было статистически значимым. Благоприятный эффект проявлялся уже в первые 30 дней и был сопоставимым в различных выборках больных.

При мета-анализе исследований, предполагавших более позднее назначение ингибиторов АПФ [53], было выявлено снижение смертности с 29,1 до 23,4% в течение в среднем 2,6 лет. Разница между группами составила 57 случаев смерти на 1000 больных, получавших лечение (NNT 18). Исследования также показали, что ингибиторы АПФ снижают риск развития сердечной недостаточности и частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. При лечении ингибиторами АПФ риск повторного ИМ снизился с 13,2 до 10,8%, а риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности – с 15,5 до 11,9%.

Результаты исследований вызвали споры по поводу того, как следует применять ингибиторы АПФ у больных ИМ. Одни авторы предлагали назначать лечение всем больным и продолжать его только при наличии клинических признаков сердечной недостаточности или систолической дисфункции левого желудочка. По мнению других экспертов, небольшая польза терапии, начатой в ранние сроки, в действительности проявлялась только у больных группы высокого риска; соответственно, им и следует назначать ингибиторы АПФ. При этом продолжать терапию следует в течение неопределенного срока. Точку в этих спорах поставили исследования HOPE (Heart Outcomes Protection Evaluation) [34] и EUROPA (EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) [90], которые продемонстрировали пользу применения ингибиторов АПФ у больных коронарным атеросклерозом (или пациентов группы высокого риска) (см. вторичная профилактика).

### Артериальная гипертензия

Ингибиторы АПФ показаны для лечения артериальной гипертензии (класс I, уровень доказательств A) (табл. 6) [91]. В современных руководствах рекомендуется снижать АД до различных значений в зависимости от профиля риска (чем выше риск, тем ниже целевое АД) [91,92]. У больных артериальной гипертензией первичной целью лечения является контроль АД, который может быть достигнут с помощью различных препаратов, которые снижают риск сердечно-

**Таблица 6. Применение ингибиторов АПФ при артериальной гипертензии**

| Показание                                                                                                                                                                  | Класс | Уровень | Источник |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------|----------|
| Контроль АД                                                                                                                                                                | I     | A       | [91, 92] |
| Больные с сердечной недостаточностью, систолической дисфункцией левого желудочка, сахарным диабетом, ИМ или инсультом в анамнезе, высоким риском коронарной болезни сердца | I     | A       | [91, 92] |

сосудистых осложнений при длительной терапии, в том числе диуретиков,  $\beta$ -блокаторов, ингибиторов АПФ, антагонистов кальция и блокаторов рецепторов ангиотензина II. Добиться адекватного снижения АД можно только с помощью комбинации антигипертензивных средств. В ряде крупных длительных сравнительных исследований не было выявлено преимуществ какой-либо определенной схемы лечения. Результаты этих исследований следует интерпретировать осторожно, так как некоторые из них не обладали достаточной статистической силой. Кроме того, небольшие различия в уровне АД на момент рандомизации могли оказать существенное влияние на отдаленные результаты, а схема антигипертензивной терапии меняется в течение длительного срока. С учетом результатов этих исследований, а также информации, полученной из других источников (например, у больных сердечной недостаточностью, ИМ и т.д.), подбирать конкретный препарат следует индивидуально [92]. Так, ингибиторы АПФ можно рассматривать в качестве средств первой линии у больных сердечной недостаточностью, систолической дисфункцией левого желудочка или сахарным диабетом, перенесенным ИМ или инсультом, а также у пациентов группы высокого риска коронарной болезни сердца, так как эффективность препаратов этой группы в указанных выборках была подтверждена в специальных исследованиях [91-93] (табл. 6).

В исследовании STOP-2 (Swedish Trial in Old Patients with hypertension) [94] 6614 больных в возрасте 70-84 года с артериальной гипертонией были рандомизированы на две группы и получали терапию стандартными антигипертензивными средствами (атенолол, метопролол, пиндолол или гидрохлортиазид) или новыми препаратами (эналаприл, лизиноприл, фелодипин или исрадипин). Снижение АД было сходным во всех группах. Частота первичной комбинированной конечной точки (фатальные инсульт и ИМ и другие сердечно-сосудистые осложнения) была сопоставимой в группах сравнения. Разницы частоты другой комбинированной конечной точки (фатальный и нефатальный инсульт, фатальный и нефатальный ИМ, смерть от других сердечно-сосудистых осложнений) также не выявили.

Одной из вторичных целей исследования ABCD (Appropriate Blood pressure Control Diabetes) [95] было сравнение эффективности нисолдипина и эналаприла в профилактике развития и прогрессирования диабетических осложнений в течение 5 лет у 470 больных. С помощью множественного регрессионного анализа было показано, что терапия нисолдипином ассоциируется с более высокой частотой фатального и нефатального ИМ, чем лечение эналаприлом,

однако число подобных исходов было слишком мало, чтобы делать какие-либо выводы. Смертность была сходной в двух группах.

В исследовании CAPPP (The Captopril Prevention Project) [96] сравнивали эффекты ингибиторов АПФ и стандартной терапии (диуретики,  $\beta$ -блокаторы) на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у 10 985 больных артериальной гипертонией. По влиянию на риск сердечно-сосудистых осложнений (комбинация ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти) две схемы не отличались, однако частота инсульта была выше в группе каптоприла. В то же время частота диабета снизилась при лечении каптоприлом. В подгруппе больных сахарным диабетом ингибитор АПФ имел преимущества по эффективности в профилактике сердечно-сосудистых осложнений.

В рандомизированном контролируемом исследовании UKPDS (The UK Prospective Diabetes Study) [97,98] была сопоставлена эффективность ингибитора АПФ (каптоприла) и  $\beta$ -блокатора (атенолола) у больных СД 2 типа. Каптоприл и атенолол одинаково эффективно снижали АД и риск макрососудистых осложнений, включая смертность, однако исследование, вероятно, не обладало достаточной статистической силой. Прогрессирование ретинопатии в течение 9 лет и развитие альбуминурии отмечено у одинакового процента больных двух групп. Частота гипогликемических реакций не отличалась между группами. Был сделан вывод о том, что антигипертензивная терапия каптоприлом и атенололом одинаково эффективна в профилактике диабетических осложнений. Это исследование не подтвердило каких-либо преимуществ или недостатков одного из двух препаратов. Можно предположить, что снижение АД само по себе имеет более важное значение, чем выбор конкретного антигипертензивного препарата.

В исследовании PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) [99] 6105 больных, страдавших и не страдавших артериальной гипертонией и перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, были рандомизированы на две группы и получали активную терапию (периндоприл, к которому при необходимости добавляли индапамид) или плацебо. Первичной конечной точкой был любой инсульт. В течение 4 лет активная терапия привела к снижению частоты инсульта (10 и 14% соответственно) и риска любых сосудистых осложнений. Снижение риска инсульта было сопоставимым у больных с повышенным и нормальным АД. Комбинированная терапия периндоприлом и индапамидом вызывала более выраженное снижение АД и сердечно-сосудистого риска (43%), чем монотера-

пия периндоприлом. Однако последняя также сопровождалась клинически значимым снижением риска инсульта.

При мета-анализе 4 плацебоконтролируемых исследований ингибиторов АПФ [100] (12 124 больных, в основном с коронарной болезнью сердца) было выявлено снижение риска инсульта на 30%, коронарной болезни сердца на 20% и основных сердечно-сосудистых исходов на 21%. Результаты антигипертензивной терапии различной интенсивности и применения антигипертензивных препаратов разных классов менее убедительны. При сравнении схем терапии ингибиторами АПФ или диуретиками/ $\beta$ -блокаторами различия частоты конечных точек выявлено не было. Только в 2-х исследованиях прямо сравнивали схемы терапии, основанной на ингибиторах АПФ и антагонистах кальция (STOP-2 и ABCD). При объединении результатов исследований было отмечено снижение риска коронарной болезни сердца у больных, получавших ингибиторы АПФ, однако частота инсульта, сердечно-сосудистая и общая смертность существенно не отличались между группами сравнения. При анализе частоты сердечной недостаточности обнаружили тенденцию к снижению риска ее развития при применении ингибиторов АПФ.

В другой мета-анализ [101] были включены 9 рандомизированных исследований, в которых сравнивались "старые" препараты (диуретики и  $\beta$ -блокаторы), антагонисты кальция и ингибиторы АПФ у 62 605 больных артериальной гипертонией. Частота исходов не отличалась между группами.

В исследовании ANBP-2 (Australian national blood pressure study) [102] изучались результаты лечения у 6083 больных артериальной гипертонией, получавших ингибитор АПФ (эналаприл) или диуретик (гидрохлортиазид). При необходимости в обеих группах к лечению добавляли  $\beta$ -блокаторы, антагонисты кальция и  $\alpha$ -блокаторы. Снижение АД было сопоставимым в двух группах, однако через 4,1 года кумулятивная частота смерти и сердечно-сосудистых осложнений оказалась ниже в группе больных, которым назначали ингибиторы АПФ (56,1 и 59,8 на 1000 человеко-лет), в основном за счет снижения частоты ИМ, в то время как частота инсульта была сопоставимой в двух группах.

Иные результаты были получены в исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) [103], в которое были включены 33 357 больных артериальной гипертонией, у которых имелся еще по крайней мере один сердечно-сосудистый фактор риска. Больных разделили на 3 группы и назначали хлорталидон, амлодипин или лизиноприл. Первичной конечной

точкой была смерть от сердечно-сосудистых причин и нефатальный ИМ. Вторичные конечные точки включали в себя смерть от любых причин, инсульт и различные комбинации сердечно-сосудистых исходов, в том числе реваскуляризация коронарных артерий, госпитализация по поводу стенокардии, сердечная недостаточность и поражение периферических артерий. Длительность наблюдения составила 4,9 года. Разницы частоты первичной конечной точки между группами не выявили. Общая смертность также была сходной в группах лизиноприла и хлорталидона. В группе лизиноприла была выше частота сердечно-сосудистых исходов (33,3 и 30,9% соответственно), инсульта (6,3 и 5,6%) и сердечной недостаточности (8,7 и 7,7%), что заставляет подвергнуть сомнению целесообразность применения ингибиторов АПФ в качестве средств первой линии у больных артериальной гипертонией, не относящихся к группе высокого риска и не страдающих сердечной недостаточностью.

В целом создается впечатление, что целевое АД или степень его снижения имеют большее значение, чем выбор определенного препарата, хотя результаты исследований у больных с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями продемонстрировали преимущества ингибиторов АПФ у пациентов с сердечной недостаточностью, сахарным диабетом и больных группы высокого сердечно-сосудистого риска.

### Вторичная профилактика в группе высокого сердечно-сосудистого риска

Длительная терапия ингибиторами АПФ у больных без сердечной недостаточности эффективна при наличии сердечно-сосудистых заболеваний или сахарного диабета и некоторых других факторов риска (класс I, уровень доказательств A) (табл. 7). В нескольких исследованиях изучалась эффективность ингибиторов АПФ у больных коронарной болезнью сердца, не страдающих застойной сердечной недостаточностью. В исследовании PART-2 [104] у 600 больных с поражением коронарных, церебральных или периферических артерий рамиприл по сравнению с плацебо в течение 2 лет несколько снижал АД (6 мм рт. ст.) и массу левого желудочка, но не влиял на толщину стенки общей сонной артерии и частоту основных сердечно-сосудистых исходов. Эти данные свидетельствуют о том, что гипотензивное действие ингибиторов АПФ имеет более важное значение, чем другие их эффекты. В исследовании QUIET (Quinapril Ischemic Event Trial) [105] в течение 3-х лет оценивали частоту сердечных конечных точек при лечении квинаприлом или плацебо у больных с нормальной функцией левого желудочка, которым выполняли

Таблица 7. Применение ингибиторов АПФ с целью вторичной профилактики

| Показания                                                                                                                      | Класс | Уровень | Источник |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------|----------|
| Больные высокого риска<br>(симптомы сердечно-сосудистого заболевания<br>или диабет и по крайней мере<br>еще один фактор риска) | I     | A       | [34, 90] |

коронарную ангиографию. Разницы прогрессирования коронарного атеросклероза при ангиографии не выявили. Исследование, в котором приняли участие 1750 больных без сердечной недостаточности, не обладало статистической силой, достаточной для выявления разницы клинических исходов. В исследовании SCAT (Simvastatin/enalapril Coronary Atherosclerosis Trial) [106] изучали эффекты гипохолестеринемического препарата (симвастатина) и ингибитора АПФ (эналаприла) на коронарный атеросклероз у 460 больных с нормальным уровнем холестерина. Эналаприл не отличался от плацебо по влиянию на тяжесть коронарных поражений.

В нескольких крупных многоцентровых исследованиях проверялась гипотеза о том, что ингибиторы АПФ способны снизить риск основных сердечно-сосудистых исходов у больных с коронарной болезнью сердца и поражением других сосудов: HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), EUROPA (EUropean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), PEACE (Prevention of Events with Angiotensin- Converting Enzyme Inhibition) и ONTARGET (telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial).

В исследование HOPE [34,107-109] были включены 9297 мужчин и женщин с подтвержденным атеросклерозом (коронарная болезнь сердца, поражение периферических артерий, инсульт) или сахарным диабетом и по крайней мере еще одним фактором риска (артериальная гипертония, курение сигарет, микроальбуминурия или дислипидемия). У 80% больных имелась коронарная болезнь сердца, у 55% – стенокардия, у 52% – инфаркт миокарда в анамнезе, у 43% – атеросклероз периферических артерий, у 25% – нестабильная стенокардия в анамнезе, у 26% – аортокоронарное шунтирование в анамнезе, у 18% – чрескожная реваскуляризация коронарных артерий, у 11% – инсульт или транзиторная ишемическая атака. Почти половина пациентов страдали артериальной гипертонией и около 40% – сахарным диабетом. Больным назначали плацебо или ингибитор АПФ (рамиприл) и продолжали наблюдение в среднем 5 лет. Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт) была

зарегистрирована у 17,8% больных группы плацебо и 14,0% больных группы рамиприла (разница составила 38 первичных исходов на 1000 больных, получавших лечение; NNT за 5 лет = 26,3). Терапия рамиприлом привела к снижению частоты всех компонентов этой конечной точки, а также различных вторичных конечных точек, включая общую смертность (с 12,2 до 10,4% в течение 5 лет), необходимость в реваскуляризации, диабетические осложнения, развитие сахарного диабета, остановка сердца, прогрессирование стенокардии или сердечная недостаточность. Представляет интерес тот факт, что снижение АД в группе рамиприла было сравнительно небольшим (систолическое АД – 3,3 мм рт. ст.), поэтому результаты лечения нельзя объяснить только антигипертензивным действием препарата [110].

Дополнительным подтверждением эффективности длительной терапии ингибиторами АПФ во вторичной профилактике являются результаты исследования EUROPA [90]. В него были включены 13 655 пациентов группы невысокого риска без сердечной недостаточности, страдавших стабильной коронарной болезнью сердца. В течение в среднем 4,2 лет им проводили лечение периндоприлом или плацебо. У больных группы периндоприла выявлено снижение частоты сердечно-сосудистых исходов (сердечно-сосудистая смерть, ИМ и внезапная смерть) с 10 до 8% (это означало, что для профилактики одного сердечно-сосудистого исхода необходимо проводить лечение в течение 4,2 лет у 50 больных). Польза ингибитора АПФ была сопоставимой во всех подгруппах больных.

В сочетании с результатами исследований у больных сердечной недостаточностью и ИМ исследования HOPE и EUROPA убедительно доказали общее протективное действие ингибиторов АПФ на сосуды у больных с коронарной болезнью сердца и другими формами атеросклероза. В исследовании PEACE изучается эффективность ингибитора АПФ (трандолаприла) в профилактике сердечно-сосудистых исходов у больных с подтвержденной коронарной болезнью сердца и нормальной систолической функцией левого желудочка. В исследовании ONTARGET сравниваются монотерапия ингибитором

Таблица 8. Применение ингибиторов АПФ для профилактики внезапной смерти

| Показания                             | Класс | Уровень | Источник   |
|---------------------------------------|-------|---------|------------|
| Больные сердечной недостаточностью    | I     | A       | [112, 113] |
| Больным с ИМ в анамнезе               | I     | A       | [112, 113] |
| Больные дилатационной кардиомиопатией | I     | B       | [112, 113] |

АПФ (рамиприлом) и блокатором рецепторов ангиотензина II (телмисартаном) и их комбинация [111]. Результаты этих крупных продолжающихся исследований расширят наши представления о подходах к лечению больных с высоким риском атеросклеротических осложнений.

### Профилактика внезапной сердечной смерти

Применение ингибиторов АПФ для профилактики внезапной сердечной смерти у больных с дисфункцией левого желудочка или сердечной недоста-

точностью после ИМ считается показанием I класса (уровень доказательств A) (табл. 8) [112,113]. У больных с бессимптомной дисфункцией левого желудочка и умеренной и выраженной сердечной недостаточностью лечение ингибиторами АПФ приводило к снижению частоты внезапной смерти на 20-54%. В некоторых исследованиях у больных сердечной недостаточностью этот эффект достиг статистической значимости, хотя внезапная сердечная смерть не была первичной конечной точкой [112,113].

## Литература

- Williams GH. Converting-enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. *N Engl J Med* 1988;319:1517-25.
- Kostis JB. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Emerging differences and new compounds. *Am J Hypertens* 1989;2:57-64.
- Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1998;97:1411-20.
- Jackson EK. Renin and angiotensin. In: Hardman JG, Limbird LE, Editors. *The pharmacological basis of therapeutics*. 10th Ed. New York; 2001: pp. 809-841.
- Hoyer J, Schulte KL, Lenz T. Clinical pharmacokinetics of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in renal failure. *Clin Pharmacokinet* 1993;24:230-54.
- Lonn EM, Yusuf S, Jha P et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994;90:2056-69.
- Zimmerman BG, Sybertz EJ et al. Interaction between sympathetic and renin-angiotensin system. *J Hypertens* 1984;2:581-92.
- Hornig H, Kohler C, Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation* 1997;95:1115-8.
- Linz W, Wohlfart P, Schoelkens BA et al. Interactions among ACE, kinins and NO. *Cardiovasc Res* 1999;43:549-61.
- Dzau VA. The relevance of tissue angiotensin-converting-enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 2001;88:1-20.
- Giannettasio C, Grassi G, Seravalle G et al. Investigation of reflexes from volume and baroreceptors during converting-enzyme inhibition in humans. *Am Heart J* 1989;117:740-5.
- Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996;275:1507-13.
- Thadei S, Virdis A, Ghiadoni L et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998;16:447-56.
- Hornig B, Landmesser U, Kohler C et al. Comparative effect of ace inhibition and angiotensin II type 1 receptor antagonism on bioavailability of nitric oxide in patients with coronary artery disease: role of superoxide dismutase. *Circulation* 2001; 103:799-805.
- Hornig B, Arakawa N, Drexler H. Effect of ACE inhibition on endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl G):G48-53.
- Francis GS, Benedict C, Johnstone DE et al. for the SOLVD Investigators. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990;82:1724-9.
- Swedberg K, Eneroth P, Kjeksush J et al. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation* 1990;82:1730-6.
- Swedberg K. Importance of neuroendocrine activation in chronic heart failure. Impact on treatment strategies. *Eur J Heart Fail* 2000;2:229-33.
- Husain A. The chymase— angiotensin system in humans. *J Hypertens* 1993;11:1155-9.
- Lee AF, MacFadyen RJ, Struthers AD. Neurohormonal reactivation in heart failure patients on chronic ACE inhibitor therapy: a longitudinal study. *Eur J Heart Fail* 1999;1:401-6.
- Boon WC, McDougall JG, Coghlan JP. Hypothesis: aldosterone is synthesized by an alternative pathway during severe sodium depletion. 'A new wine in an old bottle'. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998;25:369-78.
- Lotshaw DP. Role of membrane depolarization and T-type Ca<sup>2+</sup> channels in angiotensin II and K<sup>+</sup> stimulated aldosterone secretion. *Alol Cell Endocrinol* 2001;175:157-71.
- Paul M, Ganten D. The molecular basis of cardiovascular hypertrophy: the role of the renin—angiotensin system. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19(Suppl. 5):S51-8.
- Schiffrin E, Deng L. Comparison of effects of angiotensin I-converting enzyme inhibition and p-blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients. *Hypertension* 1995;25:699-703.

25. Matsuda H, Hayashi K, Arakawa K. Zonal heterogeneity in action of angiotensin-converting enzyme inhibitor on renal microcirculation: role of intrarenal bradykinin. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2272-82.
26. Keane WF, Shapiro BE. Renal protective effects of angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am J Cardiol* 1990;65:491-53.
27. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies and non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999;354:359-64.
28. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
29. Pitt B. Potential role of angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of atherosclerosis. *Eur Heart J* 1995;16:49-54.
30. Schoelkens BA, Landgraf W. ACE inhibition and atherosclerosis. *Can J Physiol Pharmacol* 2002;80:354-9.
31. 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. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
32. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fraction. *Lancet* 1993; 340:1173-8.
33. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M et al. for the ACE Inhibitors Collaborative Group. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 2002;360:1037-43.
34. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (HOPE). Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
35. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001;103:919-25.
36. Vaughan D. The renin-angiotensin system and fibrinolysis. *Am J Cardiol* 1997;79(Suppl. 5):12-6.
37. DiBianco R. Adverse reactions with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Med Toxicol* 1986;1:122-41.
38. Visser LE, Stricker BH, van der Velden J et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor associated cough: a population-based case-control study. *J Clin Epidemiol* 1995;48:851-7.
39. Wood R. Bronchospasm and cough as adverse reactions to the ACE inhibitors captopril, enalapril and lisinopril. A controlled retrospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:265-70.
40. Charton V, Dotlow S, Fidel J et al. Reproducibility of angiotensin converting enzyme inhibitor induced cough: a double-blind randomised study. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:125-9.
41. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Ann Intern Med* 1992;117:234-42.
42. Ahuja TS, Freeman D, Mahnen JD et al. Predictors of the development of hyperkalemia in patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Nephrol* 2000;20:268-72.
43. The RALES investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure. (The randomized aldactone evaluation study: RALES). *Am J Cardiol* 1996;78:902-7.
44. Wynckel A, Ebikili B, Melin J-P et al. Long-term follow-up of acute renal failure caused by angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Hypertens* 1998;11:1080-6.
45. Brown N, Ray W, Snowden M et al. Black Americans have an increased rate of angiotensin converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:8-13.
46. Sedman AB, Kershaw DB, Bunchman TE. Recognition and management of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Pediatr Nephrol* 1995;9:382-5.
47. Brent RL, Beckman DA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, an embryopathic class of drugs with unique properties: information for clinical theratology counselors. *Teratology* 1991;43:543-6.
48. Oakley C, Child A, Jung B, Prebitero P, Tornos P for the Task force on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003;24:761-81.
49. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, Shah PM et al. for the Task force on hypertrophic cardiomyopathy. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2003;25:1965-91.
50. Remme WJ, Swedberg K et al. for the task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-60.
51. 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) ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult 2002. Available from: <http://www.acc.org>.
52. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status. A meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1529-38.
53. Flather M, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murria G et al. for the ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000;355:1575-781.
54. The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
55. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
56. Cohn JN, 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;325:303-10.
57. Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy. *Lancet* 1993;342:821-8.
58. Narang R, Swedberg K, Cleland JG. What is the ideal study design for evaluation of treatment for heart failure? Insights from trials assessing the effect of ACE inhibitors on exercise capacity. *Eur Heart J* 1996;17:120-34.
59. Northridge DB, Rose E, Raftery ED et al. A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of quinapril in mild, chronic heart failure. *Eur Heart J* 1993; 14:403-9.
60. Gundersen T, Swedberg K, Amtorp O et al. Absence of effect on exercise capacity of 12-weeks treatment with ramipril in patients with moderate congestive heart failure. Ramipril Study Group. *Eur Heart J* 1994;15:1659-65.
61. Gundersen T, Wiklund I, Swedberg K. Effects of 12 weeks of ramipril treatment on the quality of life in patients with moderate congestive heart failure: results of a placebo-controlled trial. Ramipril Study Group. *J Cardiovasc Drugs Ther (United States)*, Aug 1995;9:589-94.
62. Packer M, Poole-Wilson PA, MD, Armstrong PW et al., on behalf of the ATLAS study group. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999;100:2312-8.
63. The NETWORK investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure, a dose comparison. *Eur Heart J* 1998;19:481-9.
64. MacMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers and spironolactone in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Failure* 2001;3:495-502.

65. Pitt B, A Poole-Wilson PA, Segl R, on behalf of the ELITE II investigators Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-7.
66. Dickstein K, Kjekshus J, and the OPTIMAAL Steering Committee for the OPTIMAAL Study Group Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360:752-60.
67. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velasquez EJ et al. for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.
68. McMurray JJV, Ostergren J, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-71.
69. Packer M, Califf RM, Konstam MA for the OVERTURE Study Group. Comparison of Omapatrilat and Enalapril in Patients With Chronic Heart Failure, The Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002;920:106-26.
70. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-91.
71. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF 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;361:1843-8.
72. Vermees E, Ducharme A, Bourassa MG et al. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure. Insight from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation* 2003;107:1291-6.
73. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE et al. for thetrandolapril cardiac evaluation (TRACE) study group: a clinical trial of the angiotensin converting enzyme inhibitortrandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 33:1670-76.
74. Torp-Pedersen C, Kober L. Effect of ACE inhibitortrandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. *Trandolapril Cardiac Evaluation. Lancet* 1999;354:9-12.
75. Philbin EF, Rocco TA, Lindenmuth NW et al. Systolic versus diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med* 2000;109:605-13.
76. Cleland JG. ACE inhibitors for 'diastolic' heart failure? reasons not to jump to premature conclusions about the efficacy of ACE inhibitors among older patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:637-9.
77. Effects of cardiac versus circulatory angiotensin-converting enzyme inhibition on left ventricular diastolic function and coronary blood flow in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1998;97:1342-47.
78. Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N et al. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension: the prospective randomized enalapril study evaluating regression of ventricular enlargement (preserve) trial. *Circulation* 2001; 104:1248-54.
79. Beltman F, Heesen W, Smit A et al. Two-year follow-up study to evaluate the reduction of left ventricular mass and diastolic function in mild to moderate diastolic hypertensive patients. *J Hypertens Suppl* 1998; 16:S15-9.
80. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger KB, Held P, McMurray JJV et al. for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-781.
81. Van de Werf et al. for the task force of the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation. *Eur Heart J* 2003;24:28-66.
82. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction) ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction American College of Cardiology; September 1999. Available from: [www.acc.org](http://www.acc.org).
83. Gottlieb S, MD, Leor J, Shotan A, Harpaz D, Boyko V, Rott D et al. Comparison of effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction in diabetic versus nondiabetic patients. *Am J Cardiol* 2003;92:1020-5.
84. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, y cols. Effects of early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSESSUS II). *N Engl J Med* 1992;327:678-84.
85. Fourth International Study of Infarct Survival Collaborative Group. ISIS-IV: a randomised factorial trial assessing early oral captopril. Oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669-85.
86. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3. Effects 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.
87. Chinese Cardiac Study Collaborative group. Oral captopril versus placebo among 13634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study. *Lancet* 1995;345:686-7.
88. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B for the survival of myocardial infarction long term evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;332:80-5.
89. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998;97:2202-12.
90. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease 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.
91. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancina G and Pyorala K et al. for the Second Joint Task Force of European and other Societies-ton Coronary Prevention: European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, European Society of Hypertension, International Society of Behavioural Medicine, European Society of General Practice/Family Medicine, European Network. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J* 1998;19:1434-503.
92. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003;289:2560-72.
93. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-10.
94. Hansson L, Lindholm L, Ekblom T et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
95. Estacio R, Jeffers B, Hiatt W et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on outcomes in patients with non-insulin dependant diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338: 645-52.

96. Hansson L, Lindholm L, Niskanen L et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353: 611-6.
97. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *Br Med J* 1998;317: 713-20.
98. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998;317:703-13.
99. Collaborative Group Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
100. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other bloodpressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000;355:1955-64.
101. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305-15.
102. Wing LM, Reid CM, Ryan P et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348(7):583-92.
103. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *JAMA* 2002;288:2981-97.
104. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G et al. Randomised, placebo controlled trial of the angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:438-43.
105. Cashin-Hemphill L, Holmvang G, Chan R et al. Angiotensin converting enzyme inhibition as antiatherosclerotic therapy: no answer yet. *Am J Cardiol* 1999;83:43-7.
106. Teo K, Burton J, Buller C et al. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: the Simvastatin/enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT). *Circulation* 2000;102:1748-54.
107. Arnold JMO, Yusuf S, Young J et al. on behalf of the HOPE Investigators. Prevention of heart failure in patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study. *Circulation* 2003;107:1284-90.
108. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
109. Bosch J, Yusuf S, Pogue J et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *Br Med J* 2002; 324:699-702.
110. Sleight P, Yusuf S, Pogue J et al. Blood-pressure reduction and cardiovascular risk in HOPE study. *Lancet* 2001;358:2130-1.
111. Yusuf S. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis. *Am J Cardiol* 2002;89:18A-25A.
112. Priori SG, Altiot E, Blomstrom-Lundqvist C et al. for the Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22:1374-450.
113. Priori SG, Altiot E, Blomstrom-Lundqvist C et al. for the Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Update on the guidelines for sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:13-5.