

УДК 616.12-008.313

## Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при ишемической болезни сердца

**Купчинская Е. Г.**

ДУ «ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н. Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев, Украина

**Резюме.** В статье приведены данные о классификациях ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), результатах применения различных ИАПФ при сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе при ишемической болезни сердца.

**Ключевые слова:** ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы, одной из основных причин развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (ССО), инвалидизации и преждевременной смерти. С возрастом распространенность ИБС увеличивается. Среди взрослого населения Украины, по данным официальной статистики, распространенность всех форм ИБС достигала 24 % [7, 8]. Основной целью лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является уменьшение смертности и частоты развития ССО, а также замедление прогрессирования/ регрессия атеросклероза, ремоделирования сердца, сосудов и поражения других органов-мишеней (при артериальной гипертензии), улучшение качества жизни. При этом важное значение имеет улучшение (или хотя бы не ухудшение) метаболизма липидов и углеводов как процессов, участвующих в развитии и прогрессировании атеросклероза. На основании результатов многочисленных многоцентровых исследований выделены основные группы препаратов, позволяющих в той или иной степени достичь указанной цели, разработаны предпочтительные показания для назначения препаратов той или иной группы с учетом течения заболевания, наличия и характера сопутствующей патологии. В последние годы перечень основных групп препаратов, традиционно рекомендуемых для лечения пациентов с ИБС, был дополнен препаратами, влияющими на активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС) – ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторами рецепторов ангиотензина II. Учитывая наличие убедительных данных о положительном влиянии на прогноз пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями ИАПФ, Американская Ассоциация Сердца рекомендует назначать препараты этой группы при отсутствии противопоказаний всем больным старше 75 лет с инфарктом миокарда в анамнезе, ИБС или высоким риском ее развития, фракцией выброса менее 40 % [11]. Согласно Европейским рекомендациям (2013) и отечественным рекомендациям по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца (2014) показаниями для назначения ИАПФ пациентам с ИБС является наличие сопутствующей артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), хронической сердечной недостаточности (СН) и значения фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) 45 % и менее [7].

РАС и ее основное эффекторное звено – ангиотензин-II (АТ-II) – участвует во множестве процессов, в том числе в регуляции водно-солевого обмена, артериального давления, иммунного ответа, репарации тканей, ремоделировании миокарда и сосудистой стенки, включающем гипертрофию кардиоми-

---

оцитов и сосудистых гладкомышечных клеток, пролиферацию фибробластов, усиленный синтез и интерстициальное накопление коллагена. PАС, как и большинство систем организма, является важной адаптационной системой. В организме функционирует не только циркулирующая (системная), но и тканевая (локальная) PАС (в миокарде, сосудах, почках, центральной нервной системе, жировой ткани). Циркулирующая и тканевая PАС функционируют достаточно обособленно. Так, избыточное потребление натрия сопровождается снижением активности циркулирующего звена PАС, но активацией ее тканевого звена. Вероятно, это может быть одной из причин эффективности блокаторов PАС вне зависимости от активности циркулирующего звена системы – как при высокой, так и при нормальной и низкой ее активности, т. е. не только при повышении активности ренина и ангиотензина-II в крови, но и при нормальной и даже низкой их концентрации. Чрезмерная активация PАС связана с развитием и прогрессированием важнейших сердечно-сосудистых заболеваний – артериальной гипертензии и поражении органов-мишеней при АГ, атеросклероза, ишемической болезни сердца, а также метаболического синдрома, сахарного диабета 2-типа, патологии почек, сердечно-сосудистых осложнений. К основным патогенетическим звеньям атеросклероза относят нарушение липидного обмена, дисфункцию эндотелия, острое локальное и хроническое системное воспаление, оксидантный стресс. PАС и собственно А-II играют ключевую роль в этих процессах [12, 44, 51, 62, 66]. Возможно, поэтому исследователей интересовала возможность влияния на активность PАС в клинических целях.

Начало клинического применения ИАПФ относится к 1979 году – с начала использования каптоприла, синтезированного в 1975 году сотрудниками компании Bristol-Myers Squibb D. Cushman и M. Ondetti. Затем этой же фирмой был разработан ИАПФ фозиноприл, а в лаборатории Merk Sharp & Dohme – эналаприл и лизиноприл. В настоящее время эта группа препаратов насчитывает несколько десятков веществ. ИАПФ широко используются в клинической практике для лечения пациентов с АГ, гипертрофией и дисфункцией левого желудочка, в том числе постинфарктной, сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, диабетической и недиабетической нефропатией, протеинурией, с высоким сердечно-сосудистым риском, при нарушениях мозгового кровообращения, стабильном течении ишемической болезни сердца, в острой фазе инфаркта миокарда.

Группа ИАПФ неоднородна. Представители ее различаются между собой химической структурой и фармакокинетическими свойствами (липофильностью, афинностью к тканевой PАС, способностью связываться с белками, путями элиминации, продолжительностью действия и пр.). Вкратце напомним об этих особенностях. В зависимости от необходимости метаболических превращений ИАПФ разделяют на две группы: лекарства – изначально активные вещества (лизиноприл, либензаприл, церонаприл – в организме практически не связываются с белками и выводятся в неизменном виде; а также каптоприл, алацеприл и альтиоприл, которые в дальнейшем метаболизируются в печени в активные и неактивные метаболиты) и пролекарства – изначально неактивные вещества, требующие метаболической трансформации для превращения в активные соединения – прилаты (все прочие представители этой группы).

По характеру лигандов цинка в молекуле выделяют вещества, содержащие сульфгидрильную группу (каптоприл, метиоприл, алацеприл, зофеноприл), карбоксильную группу (эналаприл, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, беназеприл, цилазаприл, спироприл и др.), фосфонильную группу (фозиноприл, церо-

наприл и др.), гидроксаминую группу (индраприл). Считается, что наличие в препарате сульфгидрильной группы может способствовать уменьшению развития толерантности к нитратам и риска развития интоксикации сердечными гликозидами. Наличием сульфгидрильной группы также объясняют увеличение образования простагландинов в ишемизированном миокарде, потенцирование сосудорасширяющего действия эндогенного и экзогенного оксида азота и незначительное влияние индометацина на кардиопротекторный эффект зофеноприла [6]. В то же время развитие некоторых побочных эффектов ИАПФ (нейтропении, нарушения вкуса, головной боли) также иногда связывают с наличием сульфгидрильной группы.

ИАПФ различаются липофильностью. К гидрофильным относятся лизиноприл, церонаприл и либензаприл. Гидрофильные ИАПФ практически не связываются с белками, мало проникают через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Имеются данные об отсутствии значимого снижения активности гидрофильного лизиноприла при одновременном приеме с аспирином [18]. Но вряд ли это связано с гидрофильностью препарата, т. к. имеются похожие данные о зофеноприле, кардиопротекторные свойства которого лишь незначительно уменьшаются под влиянием индометацина [6]. Прочие ИАПФ/их активные метаболиты являются липофильными. Однако индексы липофильности у них разные, липофильность ИАПФ, как правило, несколько выше, чем их активных метаболитов. Так, по данным С. Chevillard (1993), индекс липофильности рамиприла и рамиприлата составляет соответственно 2,34 и 0,92, трандолаприла и трандолаприлата – 1,49 и 1,46, периндоприла и периндоприлата – 0,94 и 0,87, эналаприла и эналаприлата – 0,5 и 0,11 [9]. В статье Д. В. Преображенского с соав. (2007) приведены несколько иные значения индексов липофильности ИАПФ и их активных метаболитов [6]. Липофильные ИАПФ лучше связываются с белками крови и проникают в ткани, более активно подавляя тканевую РАС, проникают через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры.

По продолжительности действия ИАПФ можно разделить на три группы: 1) препараты короткого действия, требующие, как правило, трехкратного и более приема в сутки (каптоприл); 2) препараты с действием средней продолжительности, требующие двукратного приема в сутки (эналаприл, зофеноприл); 3) препараты длительного действия, эффект которых сохраняется в течение суток при однократном приеме (лизиноприл, фозиноприл, рамиприл, трандолаприл, периндоприл, квадроприл, квинаприл, спираприл). Однако и при назначении последних в ряде случаев может использоваться их двукратный прием.

Пути выведения ИАПФ и их метаболитов также разнятся. Почечный путь элиминации имеют гидрофильные ИАПФ (лизиноприл и др.), а также липофильные лекарства (каптоприл и др.). Преимущественно почками (более 60 %) выводятся эналаприл, периндоприл, цилазаприл, квинаприл, беназеприл и их метаболиты. Два основных пути элиминации (почечный и печеночный) имеют моэксиприл, фозиноприл, рамиприл. Трандолаприл и спираприл характеризуются преимущественно печеночным выведением (соответственно более 60 и 85 %).

Негативное влияние АГ на прогноз пациентов известно давно. Согласно данным исследования INTERHEART, АГ является одним из наиболее мощных факторов развития инфаркта миокарда (ИМ) [87]. Мета-анализ, проведенный Lewington S. с соавторами с использованием 61 проспективного исследования, обнаружил линейную зависимость между повышением систолического артериального давления (САД) и риском сердечно-сосудистой смерти в группе

---

лиц 40–60 лет. Среди этой когорты обследованных повышение САД на каждые 20 мм рт. ст. ассоциировалось с двукратным увеличением сердечно-сосудистого риска [52]. Высокая эффективность ИАПФ у лиц с АГ доказана многими исследованиями, что позволило отнести препараты этой группы к первой линии антигипертензивной терапии. Следует отметить, что эффективность ИАПФ в лечении АГ обусловлена не только их антигипертензивным эффектом, но и выраженными органопротекторными свойствами, метаболической нейтральностью (и даже имеются сообщения об улучшении углеводного и липидного обмена под влиянием некоторых ИАПФ), положительным влиянием на прогноз пациентов.

Положительные метаболические эффекты ИАПФ были обнаружены многими исследователями. Уменьшение новых случаев развития СД при лечении больных АГ ИАПФ по сравнению с плацебо или другими антигипертензивными препаратами было отмечено в ряде исследований: HOPE (рамиприл и плацебо), ALLHAT (лизиноприл и диуретик, антагонист кальция). Данные о повышении чувствительности тканей к инсулину при улучшении или отсутствии изменений толерантности к глюкозе, отсутствии негативного влияния на липидный обмен у больных АГ и сахарным диабетом 2-го типа были получены еще в 80–90-х годах. Рандомизированное исследование CAPPP, длившееся 6 лет, выявило уменьшение частоты развития сахарного диабета (на 21 %) в группе пациентов, принимавших каптоприл, по сравнению с лицами, принимавшими бета-адреноблокатор и диуретик [43]. У больных СД 6-месячный прием квинаприла приводил к достоверному снижению содержания глюкозы в крови натощак, ее постпрандиального уровня и улучшению гликемического индекса, что свидетельствует об уменьшении инсулинорезистентности [11]. В этом же исследовании обнаружено достоверное увеличение содержания в крови холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) под влиянием квинаприла и периндоприла, при отсутствии значимых изменений содержания липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) в крови. В дальнейшем эти данные были подтверждены рядом других исследований. Geng D. F. с соавт. (2012) на основании проведенного мета-анализа рандомизированных исследований, включившего более 92 тысяч пациентов (с АГ, ИБС, ССЗ вообще, сердечной недостаточностью), среди которых более 78 % не имели на начало исследований СД, обнаружили значимое уменьшение риска развития СД под влиянием ИАПФ по сравнению с бета-адреноблокаторами, диуретиками, плацебо или антагонистами кальция. При этом рамиприл способствовал достижению нормогликемии. В мета-анализе плацебо-контролируемых исследований также были подтверждены данные об уменьшении новых случаев СД на фоне приема ИАПФ [78].

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является независимым фактором риска развития ССО и смерти [32, 41, 83]. Активация PAC участвует и в этих процессах. А-II стимулирует синтез мРНК, протеина, экспрессию факторов роста и развитие фиброза. Это приводит к формированию гипертрофии ЛЖ и стенки сосудов, их ремоделированию [4, 22, 68, 86]. В этом процессе роль локальной PAC даже значительно превышает циркулирующей PAC [10]. Возможность регрессии ГЛЖ, в том числе и под влиянием ИАПФ, доказана целым рядом экспериментальных и клинических исследований. В частности, в эксперименте на крысах с ГЛЖ, развившейся вследствие перевязки брюшной аорты, W. Linz было обнаружено, что применение рамиприла препятствует развитию фиброза и ГЛЖ [54]. ИАПФ положительно влияют на ремоделирование миокарда, вызывают

регрессию ГЛЖ, что, несомненно, сказывается на прогнозе пациентов. В исследовании HUSAR 6-месячный прием рамиприла пациентами с АГ (в комбинации с фуросемидом) вызывал дозозависимое уменьшение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), достигающее достоверности при использовании препарата в дозе 5,0 мг/сут. При использовании его в суточной дозе 1,25 мг наблюдали лишь тенденцию к уменьшению ММЛЖ, а в группе плацебо (с фуросемидом) ММЛЖ имела тенденцию к увеличению [53]. Эти данные подтверждаются результатами исследования RACE: у больных АГ регрессия ГЛЖ через 6 месяцев лечения рамиприлом оказалась более выраженной, чем в группе пациентов, принимавших атенолол [14]. Достоверное уменьшение ММЛЖ под влиянием рамиприла наблюдали и у пациентов с ИБС или атеросклерозом периферических артерий в исследовании PART-2 [56]. Имеются многочисленные данные о регрессии ГЛЖ под влиянием периндоприла [64]. Периндоприл (в комбинации с индапамидом) также вызывал уменьшение ММЛЖ у пациентов с АГ [34]. Среди пациентов, перенесших острый ИМ с ФВ от 40 % и выше, прием периндоприла (4–8 мг/сут) замедлял постинфарктное ремоделирование левого желудочка: в группе периндоприла объем полости ЛЖ за 12 месяцев увеличивался на 0,7 мл, а в группе плацебо – на 4,0 мл ( $P < 0,001$ ) [38].

В настоящее время важная роль в патогенезе практически всех ССЗ отводится функции, точнее – дисфункции эндотелия. Эндотелиальная дисфункция проявляется нарушением синтеза оксида азота (NO), увеличением продукции АТ-II, что ведет к активизации воспалительных реакций, окислительного стресса, апоптоза, дисбаланса в системе фибринолиза [5, 36]. Имеются данные о наличии тесной корреляционной связи между нарушением эндотелийзависимой вазодилатации и количеством пораженных коронарных артерий [21]. Поэтому нормализацию/улучшение функции эндотелия можно рассматривать как фактор, позитивно влияющий на течение ССЗ. Корректирующее влияние на функцию эндотелия доказано для целого ряда ИАПФ: квинаприла, рамиприла, периндоприла, зофеноприла, фозиноприла. В исследовании TREND, в котором у пациентов с коронарным атеросклерозом изучали динамику реакции коронарных артерий на внутрикоронарное введение ацетилхолина (по данным коронароангиографии) до и после 6-месячного приема квинаприла (40 мг/сут.), обнаружили достоверное уменьшение извращенной вазоконстрикции, наблюдавшейся до лечения, и даже вазодилатацию – после лечения квинаприлом. При этом в группе плацебо характер реакции сосудов на введение ацетилхолина практически не изменился [57]. Подобные данные были получены в исследовании BANFF: у пациентов с коронарным атеросклерозом лечение квинаприлом приводило к улучшению кровотока в плечевой артерии, чего не наблюдали в группах пациентов, принимавших эналаприл и лозартан [20]. А также в исследовании МЕРКУРИЙ.RU: при обследовании курящих пациентов с АГ, стенокардией и альбуминурией было выявлено улучшение эндотелиальной функции сосудов в ответ на лечение квинаприлом [2]. В дополнительных проектах многоцентрового исследования EUROPA (PERFECT и PERTINENT) у больных со стабильным течением ИБС без клинических признаков СН исследовали влияние периндоприла на функциональное состояние эндотелия плечевой артерии (ультразвуковым методом оценивали состояние эндотелийзависимой вазодилатации) и маркеры эндотелиальной функции, воспаления и тромбообразования [30, 37, 65]. Полученные результаты подтвердили улучшение функции эндотелия плечевой артерии под влиянием пе-

---

риндоприла. А также обнаружили увеличение содержания брадикинина и уменьшение содержания фактора некроза опухоли- $\alpha$ , что также указывает на улучшение функции эндотелия и уменьшение воспаления в сосудистой стенке. Следует напомнить, что в исследовании EUROPA периндоприл назначался дополнительно к бета-адреноблокаторам, статинам и антитромбоцитарным препаратам. Кроме того, через четыре года лечения во всех возрастных группах вне зависимости от наличия АГ, СД, перенесенного инфаркта миокарда наблюдали достоверное уменьшение случаев нефатального инфаркта миокарда (на 22 %), общей смертности (на 14 %), остановки сердца (на 46 %). Не вызывает сомнений положительное влияние ИАПФ, в частности рамиприла, на функциональное состояние артерий – улучшение их эластических свойств и уменьшение жесткости [15, 16]. Этот эффект ИАПФ может рассматриваться как вазопротекторный в связи с данными о наличии тесной связи между жесткостью сосудистой стенки и сердечно-сосудистыми событиями и смертностью [28, 85]. Появились данные о том, что у пациентов с заболеваниями периферических артерий (перемежающейся хромотой) 24-недельный прием рамиприла (10 мг/сут.) приводит к достоверному значительному увеличению продолжительности безболевого ходьбы по сравнению с плацебо [17]. Полученные данные подтверждают ангиопротекторный эффект препарата.

ИАПФ относятся к основной группе препаратов современной терапии сердечной недостаточности, независимо от причины ее развития. Такое утверждение основано на результатах целого ряда рандомизированных многоцентровых исследований: CONSENSUS, SOLVD-PREVENTION (для эналаприла), ATLAS (для лизиноприла), AIRE (для рамиприла), TRACE (для трандолаприла), SAVE (для каптоприла) и др. [46, 61, 67, 73, 74, 69]. Следует отметить, что эффективность ИАПФ доказана у пациентов не только с систолической, но и с диастолической дисфункцией левого желудочка при наличии клинических проявлений СН [31, 50].

В ряде исследований обнаружен антиаритмический эффект ИАПФ, что наряду с другими эффектами может быть обусловлено уменьшением образования АТ-II, обладающего проаритмогенными свойствами [35]. Способность ИАПФ предупреждать развитие пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП) была подтверждена в мета-анализе, проведенном G. Huang с соавторами. Имеются данные об уменьшении частоты развития ранних и отсроченных рецидивов ФП после успешной кардиоверсии у пациентов с ее персистирующей формой при добавлении эналаприла (10 мг 2 раза в день) к терапии амиодароном. Так, в группе амиодарона частота раннего развития рецидива ФВ составила 14,7 %, а в группе дополнительного приема эналаприла – 4,3 %, вероятность сохранения синусового ритма (согласно анализу Каплана-Мейера) составила соответственно к 4-й неделе 61,3 % и 84,3 % ( $P = 0,002$ ), в течение 270 дней – 57,3 % и 74,3 % [80]. Эналаприл уменьшал (по сравнению с плацебо) частоту возникновения ФП у пациентов с дисфункцией левого желудочка, принимавших участие в исследовании SOLVD. В процессе наблюдения ФП возникла у 5,4 % пациентов группы эналаприла и у 24 % – группы плацебо. На момент рандомизации все пациенты имели синусовый ритм [84]. Подобные результаты были получены Т. Komatsu с соавт. Авторы оценивали эффективность монотерапии кордароном (100–200 мг/сут.) и его комбинацией с эналаприлом (5 мг/сут.) у больных с пароксизмальной формой ФП. В течение 12 и 24 месяцев рецидивы ФП не возникали соответственно у 45 и 30 % пациентов группы кордарона и у 80 и 54 % – группы комбинированной терапии;

трансформация ФП в постоянную форму произошла у 48,5 % больных моно-терапии и у 20 % – комбинированной. При этом у пациентов группы монокор-дарона обнаружили увеличение размеров левого предсердия, в группе дополни-тельного приема эналаприла размер предсердия значимо не изменился [48]. Уменьшение риска развития ФП было выявлено и на фоне лечения тран-долаприлом пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда [47]. При срав-нении влияния на частоту развития желудочковой тахикардии (ЖТ) эналапри-ла с изосорбида динитратом и гидралазином у больных с СН обнаружили уменьшение ЖТ на 27 % в группе эналаприла, что сопровождалось значимым уменьшением частоты внезапной смерти (на 52 и 49 % соответственно через 1 и 2 года наблюдения) [39].

Эффективность ИАПФ доказана и у пациентов в острой фазе инфаркта мио-карда. Особый интерес представляет исследование SMILE-1, в котором паци-ентам с острым инфарктом миокарда передней локализации без клинических признаков сердечной недостаточности, не получавших тромболитическую те-рапию, ингибитор АПФ зофеноприл назначался в первые сутки развития ин-фаркта, лечение продолжали в течение последующих 6 дней [19]. Эффектив-ность лечения оценивали через 6 недель и через год. Шестинедельное лече-ние сопровождалось уменьшением случаев внезапной сердечной смерти (на 63 %), смертности от прогрессирующей сердечной недостаточности (на 31 %), тенденцией к уменьшению общей смертности (на 25 %). Причем снижение общей смертности и тяжелой сердечной недостаточности было наиболее вы-ражено у тяжелых пациентов – с повторным инфарктом миокарда (на 83 %), с СД (на 61 %) и с АГ (на 47 %) [24, 25]. Улучшение прогноза больных, прини-мавших зофеноприл с первых суток заболевания, сохранялось и через год – смертность в этой группе и через год оказалась на 29 % ниже, чем в контроль-ной группе. Как и через 6 недель лечения, наиболее значительный эффект наблюдали среди более тяжелых пациентов – с АГ, старше 70 лет, с Q-инфарктом. В рандомизированном исследовании SMILE-3 – SMILE-ISCHEMIA (в котором участвовали пациенты, перенесшие острый инфаркт миокарда без дисфункции левого желудочка и АГ) – 6-месячный прием зофе-ноприла (30–60 мг/сут.) приводил к достоверному уменьшению общей частоты любых проявлений ишемии миокарда (депрессии сегмента ST при суточ-ном мониторинговании ЭКГ или нагрузочном тестировании, клинических при-знаков стенокардии) по сравнению с группой плацебо [23]. Кроме того, в группе зофеноприла почти в три раза реже возникали серьезные желудочко-вые аритмии, развитие или прогрессирование СН, сердечно-сосудистые со-бытия. Как показали исследования, включение ИАПФ в терапию острого ин-фаркта миокарда даже на непродолжительное время позволяет существенно улучшить прогноз пациентов. В исследовании GISSI-3 было обнаружено поло-жительное влияние лизиноприла, назначаемого в первые сутки острого ин-фаркта миокарда, на смертность больных. Причем снижение смертности на-блюдали уже в первые сутки лечения (на 40 %), 6-недельное снижение смерт-ности составило 11 % [42]. Наибольший эффект был отмечен в группе больных с СД, особенно 2-го типа. В исследовании COURAGE продемонстрированы преимущества консервативного лечения, включающего лизиноприл, перед перкутанным коронарным вмешательством у пациентов с многососудистым поражением [45]. Ретроспективное когортное исследование влияния на смертность пациентов, перенесших инфаркт миокарда, различных ИАПФ (эна-лаприла, фозиноприла, каптоприла, квинаприла, лизиноприла и рамиприла),

---

проведенное в Канаде, обнаружило наибольшую эффективность рамиприла (перечень препаратов приведен в соответствии с их эффективностью – от наименьшей к максимальной) [63]. Аналогичные данные были получены в исследовании MITRA PLUS (проведенном на основании данных немецкого регистра). По данным этого исследования у больных с инфарктом миокарда с elevацией сегмента ST, применение рамиприла дополнительно к общепринятой терапии способствовало снижению риска госпитальной летальности на 46 % по сравнению с добавлением иных ИАПФ к такой же терапии. В исследованиях AIRE и AIREX изучали влияние рамиприла по сравнению с плацебо на риск преждевременной смерти у больных острым ИМ и СН II–III ФК. Период наблюдения составил в первом случае 15 месяцев, во втором – 59 месяцев. Применение рамиприла сопровождалось достоверным уменьшением риска смерти, эффект нарастал по мере увеличения периода наблюдения – от 27 до 36 % соответственно в AIRE и AIREX. По данным В. О. Шумакова с соавт., применение назначения периндоприла на 10–16 сутки острого инфаркта миокарда способствовало уменьшению полости левого желудочка, более эффективному улучшению сегментарной сократимости миокарда [13]. Периндоприл оказался эффективным и у пациентов с коронарным синдромом X. Применение периндоприла (4–8 мг/сут в течение более 6 месяцев) у этих пациентов способствовало уменьшению клинических проявлений заболевания, достоверному увеличению пороговой мощности нагрузки и ее продолжительности (по данным тредмил-теста), а также нормализации эндотелийзависимой вазодилатации [1]. Имеются сведения об эффективности цеазаприла и рамиприла у пациентов с синдромом X [58, 60].

Имеются данные о положительном влиянии ряда ИАПФ на прогноз пациентов. В 2012 году был опубликован мета-анализ 20 исследований, проведенных в течение 2000–2011 годов и оценивающих влияние ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина) на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [82]. Из ИАПФ использовались в качестве монотерапии лизиноприл (исследование ALLHAT, pilot-YVET), эналаприл (ANBP-2) и различные ИАПФ (JMIC-B), комбинированной терапии – периндоприл и индапамид (ADANCE), а также 2 исследования, в которых периндоприл назначали дополнительно к индапамиду (HYVET) и к амлодипину (ASCOT-BPLA). Результаты данного исследования свидетельствуют, что применение ИАПФ приводит к достоверному снижению на 10 % общей смертности (в этот анализ были включены результаты 7 исследований, указанных выше). Снижение смертности обнаружено по сравнению с группами лиц, принимавших плацебо или иную антигипертензивную терапию (диуретики, антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы). Данные о снижении смертности, частоты развития инсульта и сердечно-сосудистых событий под влиянием ИАПФ среди лиц с ИБС или СН были получены и в других мета-анализах [33, 77]. Согласно данным исследования HOPE, рамиприл достоверно улучшает прогноз пациентов без признаков сердечной недостаточности, но с высоким риском. В данное исследование включали пациентов старше 55 лет, из них 80 % имели ИБС, 38,4 % – СД, 47 % – АГ. В результате лечения наблюдали уменьшение общей смерти (от всех причин) – на 16 %, сердечно-сосудистой смерти – на 26 %, частоты развития инфаркта миокарда – на 20 %, инсульта – на 32 %, риска остановки сердца – на 37 %, сердечной недостаточности – на 23 %, осложнений СД – на 16 % [88]. А также отметили уменьшение новых случаев СД, а у пациентов с сопутствующим СД – уменьшение случаев разви-

тия его осложнений: диабетической ретинопатии, нефропатии/протеинурии и др. При анализе влияния длительного приема рамиприла на изучаемые параметры у пациентов, продолжавших его прием в течение 2,6 года и начавших прием рамиприла после окончания приема плацебо (НОPE-TOO), обнаружили дальнейшее снижение относительных рисков первичной конечной точки, инфаркта миокарда [26]. В исследовании AIRE (1993) применение рамиприла приводило к снижению смертности от всех причин на 25 % и на 11 % – к снижению риска развития повторного инфаркта миокарда. С положительным влиянием рамиприла на прогноз пациентов с высоким кардиоваскулярным риском ассоциируются и результаты исследования SECURE [55], проведенного в рамках исследования НОPE. В данном исследовании было выявлено уменьшение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий под влиянием 4-летнего приема рамиприла по сравнению с плацебо. Причем данный эффект оказался дозозависимым – был выявлен лишь в группе пациентов, принимавших рамиприл в дозе 10 мг/сутки. В группе пациентов, принимавших рамиприл в дозе 2,5 мг/сут., динамика ТКИМ под влиянием лечения соответствовала ее динамике в группе плацебо. Как известно, утолщение комплекса интима-медиа общих сонных артерий считается маркером атеросклеротического поражения коронарных артерий, а также риском развития инсульта и инфаркта миокарда [27, 79]. В исследовании EUROPA участвовали более 12000 пациентов высокого риска – со стабильной ИБС без признаков СН. Наличие ИБС было подтверждено результатами коронарографии, нагрузочного тестирования. Примерно 2 % обследованных имели стенокардию III–IV ФК. Пациентам дополнительно к базисной терапии назначали либо периндоприл (8 мг/сут.), либо плацебо. Лечение периндоприлом сопровождалось уменьшением частоты развития первичной конечной точки (кардиоваскулярная смерть, инфаркт миокарда, остановка сердца), которая в группе периндоприла была отмечена у 8 % больных, в группе плацебо – у 10 % [75]. Есть мнение, что влияние периндоприла в данном исследовании связано с его антигипертензивным действием (снижение САД/ДАД в среднем составило 5/2 мм рт. ст.) [49]. Однако среди включенных в исследование пациентов АГ была диагностирована только у 27 %. Через 4,2 года наблюдения снижение относительного риска нефатального ИМ, внезапной смерти, смертности от ССЗ среди больных со стабильной стенокардией без СН, не нуждающихся в реваскуляризации, составило 20 % по сравнению с плацебо. Частота нефатального ИМ снизилась на 22 %, сердечно-сосудистой смерти – на 14 % [40]. Применение эналаприла у больных с сердечной недостаточностью, по данным исследования SOLVD-Treatment, сопровождалось снижением общей смертности на 16 %, по данным исследования CONSENSUS – на 27 % по сравнению с плацебо [73]. В последующем на основании 10-летнего наблюдения появились данные о том, что эналаприл продлевает жизнь больным с хронической СН IV функционального класса (по NYHA) в 1,5 раза [71].

Следует отметить, что в некоторых исследованиях добавление к стандартной терапии ИБС ИАПФ не оказывало дополнительного положительного влияния на прогноз пациентов. Такие результаты были получены в исследовании PEACE (трандолаприл 4 мг/сут.), QUIET (3-летний прием квинаприла 20 мг/сут.) и IMAWINE (аккуприл у пациентов после операции аорто-коронарного шунтирования) [29, 64, 76, 81]. При сравнении эффективности каптоприла с комбинацией диуретика и бета-адреноблокатора (исследование CAPPP) у больных с артериальной гипертензией не было обнаружено достоверных различий в

---

частоте достижения конечной точки (инфаркт+инсульт+кардиоваскулярная смерть), развития инфаркта миокарда, общей смерти, а частота развития инсультов оказалась даже выше в группе каптоприла [43]. В исследовании ALLHAT сравнивали эффективность лизиноприла, амлодипина и хлорталидона. Оказалось, что в группе лизиноприла выше, чем в группе диуретика, относительный риск развития сердечной недостаточности (ОР 1,19; 95 % ДИ 1,07–1,31), инсульта (ОР 1,15; 95 % ДИ 1,02–1,30) и любых кардиоваскулярных событий (ОР 1,10; 95 % ДИ 1,05–1,16) [72]. В исследовании CAMELOT (включали пациентов высокого кардиоваскулярного риска с поражением коронарных артерий) влияние эналаприла на первичную кардиоваскулярную конечную точку лишь несколько превосходило плацебо (ОР 0,85; 95 % ДИ 0,67–1,07), но уступало амлодипину. Первичная конечная точка была выявлена у 23,1 % лиц группы плацебо, 20,2 % – группы эналаприла и у 16,6 % – группы амлодипина [59].

## **ВЫВОДЫ**

Согласно результатам многочисленных исследований, эффективность ИАПФ в лечении целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний несомненна. Показания к их назначению постепенно расширяются. Сегодня они рекомендованы и для лечения определенного контингента пациентов с ИБС. Правда, эффективность разных представителей этой группы по влиянию на прогноз не одинакова. Несмотря на общность действия ИАПФ относительно влияния на превращение неактивного АТ-I в активный АТ-II, препараты этой группы различаются химической структурой, липофильностью и пр., что может объяснять индивидуальные свойства каждого из них. Неоднозначность влияния на прогноз пациентов, а также различная эффективность отдельных ИАПФ в той или иной ситуации может быть также обусловлена обнаруженной в ряде исследований зависимостью эффектов от используемой дозы препарата. Несомненно, в дальнейшем доказанная база ИАПФ будет расширена. Тем не менее, при выборе конкретного препарата конкретному пациенту следует учитывать и особенности фармакологической характеристики препарата, и результаты доказательной медицины относительно эффективности выбранного препарата с учетом его дозы, и наличие сопутствующей патологии. Следует помнить, что терапевтическая замена ИАПФ в пределах класса без учета индивидуальных особенностей пациента и фармакологических качеств препарата не всегда является оправданной [3].

## **Angiotensin-converting enzyme inhibitors at ischemic heart disease**

**Kupchynska O.**

SI «NSC «Institute of cardiology n. a. acad. M. D. Strazhesko» NAMS, Kyiv, Ukraine

**Summary.** In the article information is resulted about classifications of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, results of application of different inhibitors ACE at cardio-vascular diseases, including at ischemic heart disease.

**Keywords:** angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, cardio-vascular diseases, ischemic heart disease.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Амосова К. М., Захарова В. И., Андреев Е. В. и соавт. Эффективность тривалого застосування периндоприлу при коронарному синдромі X // Серце і судини. – 2006. – № 2. – С. 37–44.
2. Арутюнов Г. П. и соавт. Двойное открытое параллельное исследование по изучению влияния квинаприла в сравнении с лизиноприлом на дисфункцию эндотелия у курящих пациентов, страдающих мягкой и умеренной артериальной гипертензией в сочетании со стенокардией и имеющих альбуминурию (МЕРКУРИЙ.RU) // Сердце. – 2007. – 14 (6). – С. 2–7.
3. Визир В. А., Березин А. Е. Сопоставление эффективности различных ингибиторов АПФ у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 3. – С. 51–56.
4. Гомазков О. А. Ангиотензин-превращающий фермент в кардиологии: молекулярные и функциональные аспекты // Кардиология. – 1997. – № 11. – С. 58–62.
5. Карпов Ю. А. Ренин-ангиотензиновая система сосудистой стенки как мишень для терапевтических вмешательств // Кардиология. – 2003. – № 6. – С. 97–101.
6. Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Бугримова М. А. и соавт. Зофеноприл (зокардис) – кардиоселективные ингибитор ангиотензинпревращающего фермента: особенности клинической фармакологии и перспективы применения при лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Рос. мед. журнал. – 2007. – № 4. – С. 3–10.
7. Рекомендації з діагностики та лікування стабільної ішемічної хвороби серця. – К., 2014. – 48 с.
8. Серцево-судинна захворюваність в Україні та рекомендації щодо покращення здоров'я в сучасних умовах : аналітично-статистичний посібник // під ред. В. М. Корнацького. – К., 2012. – 117 с.
9. Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В., Савина Н. М. О современной классификации ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента // Кардиология. – 1998. – № 6. – С. 82–85.
10. Скворцов Л. А., Мареев В. Ю., Беленков Ю. Н. Блокаторы рецепторов ангиотензина-II (механизмы действия, первые клинические результаты) // Кардиология. – 1998. – № 4. – С. 36–50.
11. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Ингибиторы АПФ // Consilium medicum. – 2004. – Т. 4, № 1. – С. 10–12.
12. Шумаков В. А., Талаева Т. В., Пархоменко А. Н., Братусь В. В. Острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, лечение. – К. : Четверта хвиля, 2006. – 608 с.
13. Шумаков В. О., Талаева Т. В., Терешкевич Л. П., Малиновська І. Е. Особливості перебігу післяінфарктного періоду на тлі прийому інгібіторів ангиотензин-перетворюючого ферменту // Укр. кардіол. журнал. – 2011. – № 4. – С. 25–30.
14. Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Dal Pal C. et al. ACE inhibitor ramipril is more effective than the beta-blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Results of the RACE (ramipril cardioprotective evaluation) study on behalf the RACE study group // J. Hypertension. – 1995. – Vol. 13. – P. 1325–1334.
15. Ahimastos A., Natoli A., Lawler A. et al. Ramipril reduces Large-Artery Stiffness in Peripheral Arterial Disease and Promotes Elastogenic Remodeling in Cell Culture // Hypertension. – 2005. – Vol. 45. – P. 1194–1199.
16. Ahimastos A. A., Dart A. M., Lawler A. et al. Reduced arterial stiffness may contribute to angiotensin-converting enzyme inhibitor induced improvements in walking time in peripheral disease patients // J. Hypertension. – 2008. – Vol. 26. – P. 1037–1042.
17. Ahimastos A. A., Walker P. J., Askew D et al. Effect of ramipril on walking times and quality of life among patients with peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized controlled trial // JAMA. – 2013, Feb. 6. – Vol. 309 (5). – P. 453–460.
18. Alimento M., Campodonico J., Santambrogio G. et al. The antagonistic effect of aspirin on the expression of prostaglandin participation in the antihypertensive activity of ACE inhibitors // Cardiologia. – 1997. – Vol. 42. – P. 605–610.
19. Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B. et al. For the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) study investigators. The effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction // Engl. J. Med. 1995. – Vol. 332. – P. 80–85.
20. Anderson T. J. et al. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilatation in patients with coronary disease (BANFF study) // J Am Coll. Cardiol. – 2000 Jan. – Vol. 35 (1). – P. 60–66.
21. Berry C., L'Allier P. L., Gregoire J et al. Comparison of intravascular ultrasound and quantities coronary angiography for

- 
- the assessment of coronary artery disease progression // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115, N 14. – P. 1851–1857.
22. Black M. J., Bertram J. F., Campbell J. H. Campbell G. R. Angiotensin II induces cardiovascular hypertrophy on perindopril-treated rats // *J. Hypertens*. – 1995. – V. 13. – P. 683–692.
23. Borghy C., Ambrosioni E. on behalf of the SMILE-3 working party. Effects of zofenopril on ischemia following myocardial infarction: the SMILE-3 study // *AHA Scientific Session-2003*; abstract 3129.
24. Borghy C., Bacchelli S., Esposti D. D. et al., on behalf of the SMILE study investigators. Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute myocardial infarction in patients with arterial hypertension // *Amer. J Hypertension*, 1999. – Vol. 12. – P. 665–672.
25. Borghy C., Bacchelli S., Esposti D. D. et al. On behalf of the SMILE study investigators. Effects of the early ACE inhibition in diabetic nonthrombolized patients with anterior myocardial infarction // *Diabetes Care*, 2003. – Vol. 26. – P. 1862–1868.
26. Bosch J, Lonn E, Pogue J et al. HOPE/HOPE-TOO Study investigators. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112 (9). – P. 1339–1346.
27. Bots M. L., Hoes A. W., Koudstaal P. J et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study // *Circulation*. – 1887. – Vol. 96, N 5. – P. 1432–1437.
28. Boutouyrie P., Tropeano A. I., Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study // *Hypertension*. – 2002. – Vol. 39. – P. 10–15.
29. Braundwald E., Domanski M. J., Fowler S. E. et al. PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting enzyme inhibition in stable coronary artery disease // *N Engl Med*. – 2004. – Vol. 351. – P. 2058–2068.
30. Ceconi C, Fox K. M., Remme W. J. et al. EUROPA Investigators; PERTINENT Investigators and the Statistical Committee. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study PERTINENT // *Cardiovasc. Res*. – 2007. – Vol. 73. – P. 237–246.
31. Cleland J. G. 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. – Vol. 3. – P. 637–639.
32. Cooper R., Simmons B. E., Castanar A. et al. Left ventricular hypertrophy is associated with increased mortality independent of ventricular function and number of coronary arteries severely narrowed // *Am. J. Cardiol*. – 1990. – V. 65. – P. 441–445.
33. Dagenais G. R., Pogue J., Fox K et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials // *Lancet*. – 2006. – Vol. 368. – P. 581–588.
34. De Luca N., Mallion J. M., O'Rourke M. F et al. Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/indapamide as a first-line combination: the REASON echocardiography study // *Am. J. Hypertens*. – 2004. – Vol. 17. – P. 660–667.
35. Dzau V. Cardiac rennin-angiotensin system. Molecular and functional aspects // *Fm. J. Med*. – 1988. – Vol. 84. – P. 22–27.
36. Dzau V., Bernstein K., Celermaier D et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data // *Am J Cardiol*. – 2001. – Vol. 88, Suppl. L. – P. 1–20.
37. Ferrari R. EUROPA: perindopril's action on markers of thrombosis, inflammation, and endothelial dysfunction in coronary artery disease Oral presentation. A Satellite Symposium held during the ESC Congress. Munich, 2004.
38. Ferrari R. and PREAMI Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) study // *Arch. Intern. Med*. – 2006. – Vol. 166. – P. 659–666.
39. Fletcher R. D., Cintron G. B., Johnson G. et al. Enalapril decreases prevalence of ventricular tachycardia in patients with chronic congestive failure. The V-HeFT II VA Cooperative Studies // *Circulation*. – 1993. – Vol. 87. – P. 149–155.
40. Fox K. M., Henderson J. R., Bertrand M. E et al. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized6 double-blind6 placebo-controlled6 multicentre trial (the EUROPA study) // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – P. 782–788.
41. Frochlich E. D. Left ventricular hypertrophy as a risk factor // *Philadelphia*, 1986. – P. 137–144.
42. 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. Gruppo

Italiano per Jo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico // *Lancet*. – 1994. – Vol. 343 (8906). – P. 1115–1122.

43. Hansson L., Lindholm L. H., Niskanen L. et al. Effect of ACE inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Captopril Prevention Project (CAPPP) // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 611–616.

44. Jacoby D. S., Rader D. J. Renin-angiotensin system and atherothrombotic disease: from genes to treatment // *Arch. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 163. – P. 1155–1164.

45. Kerelakes D. J., Teirstein P. S., Sarembok I. J et al. The truth and consequences of the COURAGE trial // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50 (16). – P. 1598–1603.

46. Kober L., Torp-Pedersen C., Carlsen J. E et al. For thetrandolapril cardiac evaluation (TRACE) study group: a clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 33. – P. 1670–1676.

47. Kober L., Torp-Pedersen C., Carlsen J. E et al. The significance of trandolapril for mortality after AMI in patients with reduced left ventricular function. TRACE Study Group // *Ugeskr. Laeger*. – 1997. – Vol. 159. – P. 1616–1622.

48. Komatsu T., Ozava M., Tachibana H. et al. Combination therapy with amiodarone and enalapril in patients with paroxysmal atrial fibrillation prevents the development of structural atria remodeling // *Int. Heart J.* – 2008. – Vol. 371. – P. 435–447.

49. Kwaku M., Burman K. D., Becker K. L., Mannan M. The EUROPA trial // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – P. 1935.

50. Kyriakidis M., Triposkiadis F., Dernellis J. et al. Effects of cardiac versus circulatory angiotensin-converting enzyme inhibition on left ventricular diastolic function and coronary blood flow in hypertrophy obstructive cardiomyopathy // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97. – P. 1342–1347.

51. Landmesser U., Drexler H. Oxidative stress, the rennin-angiotensin system and atherosclerosis // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 5 (Suppl. A). – P. 3–7.

52. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // *Lancet*. – 2002. – V. 360. – P. 1903–1913.

53. Livre M., Guret P., Gayet C. Ramipril-induced regression of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive individuals. HYCAR Study Group // *Hypertension*. – 1995. – Vol. 25. – P. 92–97.

54. Linz W. Ramipril prevents left ventricular hypertrophy with myocardial fibrosis without blood pressure reduction: a one year study in rats // *Brit. J. Pharmacology*. – 1992. – Vol. 102. – P. 970–975.

55. Lonn E., 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. – Vol. 103 (7). – P. 919–925.

56. MacMahon S., Sharpe N., Gamble G. et al. Prevention of atherosclerosis with ramipril trial-2 // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36. – P. 438–443.

57. Mancini G.D. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trail on Reversing Endothelial Dysfunction) Study // *Circulation*, 1996. – Vol. 94 (3). – P. 258–265.

58. Nalbantgil I., Onder R., Altintig A et al. Therapeutic benefits of cilazapril in patients with syndrome X // *Cardiology*. – 1998. – Vol. 89. – P. 130–133.

59. Nissen S. E., Delarue F., Burckl C. et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT Study: a randomized controlled trial // *JAMA*. – 2004. – Vol. 292. – P. 2217–2226.

60. Ozcelik E., Altun A., Ozbay G. Antianginal and anti-ischemic effects of nisoldipine and ramipril in patients with syndrome X // *Clin. Cardiol.* – 1999. – Vol. 22 (5). – P. 361–365.

61. Packer M., Poole-Wilson P. A., Armstrong P. W 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. – Vol. 100. – P. 2312–2318.

62. Paul M., Poyan Mehr A., Kreutz R. Physiology of local rennin-angiotensin systems // *Physiol. Rev.* – 2006. – Vol. 86. – P. 747–803.

63. Pilote L. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute

---

myocardial infarction: a class effect? // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 141. – P. 102–112, 157–158.

64. Pitt B., O'Neill B., Feldman R et al. QUIET Study group. The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function // *Amer. J. Cardiology.* – 2001. – Vol. 87 (9). – P. 1058–1063.

65. Remme W. J. EUROPA: perindopril's benefits according to blood pressure and endothelial function in coronary artery disease. Oral presentation. A Satellite Symposium held during the ESC Congress 2004, Munich.

66. Ridker P. M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107 (3). – P. 363–369.

67. Rutherford J. D., Pfeffer M. A., Moye L. A et al. SAVE Investigators. Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial // *Circulation.* – 1994. – Vol. 89. – P. 1731–1738.

68. Schukert H., Hense H-W., Danser J. et al. Association between circulating components of the renin-angiotensin-system and left ventricular mass (abstr.) // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92. – P. I–709.

69. 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. – Vol. 342. – P. 821–828.

70. Safar M. E. Treatment one year with perindopril: effect on cardiac mass and arterial compliance in essential hypertension // *J. Hypertension.* – 1988 – Vol. 6, suppl. 3. – P. S33–S39.

71. Swedberg K., Kjekshus J., Snappin S. Long-term survival in severe heart failure in patients treatment with enalapril. 10 ears follow-up of CONSENSUS1 // *Eur. Heart J.* – 1996. – Vol. 2. – P. 135–139.

72. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group7 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 (ALLHAT) // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288. – P. 2981–2997.

73. The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure // *New Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 315. – P. 1429–1435.

74. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions // *New Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 327. – P. 685–691.

75. 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: randomized double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 782–788.

76. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease // *New Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 2058–2068.

77. Thompson A. M., Hu T., Eshelbrenner C. L. et al. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease event among persons without hypertension: a meta-analysis // *JAMA.* – 2011. – Vol. 305. – P. 913–922.

78. Tocci G., Paneni F., Palano F et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers and diabetes: a meta-analysis of placebo-controlled clinical trials // *Am. J. Hypertension.* – 2011. – Vol. 24. – P. 582–590.

79. Touboul P. J., Hernandez-Hernandez R., Kucukoglu S. et al. Carotid artery intima-media thickness, plaque and Framingham cardiovascular score in Asia, Africa / Middle East and Latin America: the PARC-AALA study // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* – 2007. – Vol. 23, N 5. – P. 557–567.

80. Ueng K. C., Tsai T. P., Yu W. C. et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Result of a prospective and controlled study // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 2090–2098.

81. Van Gilst W. H., Warnica J. W., Baillot R. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with coronary artery disease and preserved left ventricular function: Ischemia Management with Accupril post-bypass graft via inhibition of angiotensin-converting enzyme (IMAGINE) compared with the other major trials in coronary artery disease // *Am Heart J* et al. – 2006. – Vol. 151. – P. 1240–1246.

82. van Vark L., Bertrand M., Akkerhuis K. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: A meta-analysis of randomized clinical trials of rennin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158988 patients // *Eur. Heart J.* – 2012; DOI:10.1093/eurheart/ehs075.

83. Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C. et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 48–54.

84. Vermees E., Tardif J. C., Bourassa M. G. et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 2926–2931.
85. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analyses // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 55. – P. 1318–1327.
86. Waeber B, Brunner H. R. Cardiovascular hypertrophy. Role of angiotensin-II and bradikinin // *J. Cardiovasc. Pharm.* – 1996. – Vol. 27. – P. S36–S40.
87. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364. – P. 937–952.
88. Yusuf S. W., Sleight P., Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *New Engl. J.* – 2000. – Vol. 342 (3). – P. 145–153.

Рецензент: Крамарева В. Н., д. м. н., доцент кафедры внутренней медицины № 4 Национального медицинского университета им. А. А. Богомольца

Статья поступила в редакцию 05.05.2014 г.

---

Биомаркеры для прогнозирования  
внезапной сердечной смерти

81