

## Рамиприл в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

Е.П. Свищенко, Л.В. Безродная

Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, г. Киев

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** *рамиприл, артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, нефропатия*

На основании данных исследований последних десятилетий была сформулирована концепция стратификации риска и обоснована необходимость выделения лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. У таких больных проведение профилактических и терапевтических вмешательств наиболее эффективно с точки зрения предупреждения или замедления развития патологического процесса – от устранения факторов риска сердечно-сосудистых осложнений до таких конечных точек, как инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, застойная сердечная недостаточность (СН). Поступательность развития событий представлена в 1991 году V. Dzau и E. Braunwald в виде схемы (рисунок), определяемой как сердечно-сосудистый континуум [3]. Ренин-ангиотензиновая система (РАС) является важным звеном, участвующим в формировании поражений на всех этапах этой патогенетической цепи. Блокада РАС позволяет предотвратить или замедлить переход от одной ступени континуума к другой. С точки зрения доказательной медицины наиболее эффективны в этом отношении ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Однако, результаты клинических исследований показали неравнозначную способность различных препаратов этого класса предотвращать сердечно-сосудистые события, что поставило под сомнение наличие у них классового эффекта.

Рамиприл имеет большую доказательную базу относительно положительного влияния на все этапы сердечно-сосудистого континуума и улучшение прогноза у широкого спектра больных, включая лиц не только с сердечно-сосудистой патологией, но и с сахарным диабетом (СД) и патологией почек. Во многом благо-

даря исследованиям с рамиприлом, расширилась сфера показаний к назначению ингибиторов АПФ у целого ряда категорий больных:

- у пациентов с артериальной гипертензией (АГ);
- при гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у больных с АГ;
- при СН;
- в острой фазе ИМ;
- в отдаленный период ИМ;
- при стабильном течении ишемической болезни сердца (ИБС);
- у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений;
- при диабетической и недиабетической нефропатии.

### Пациенты с артериальной гипертензией

Антигипертензивная эффективность рамиприла была продемонстрирована в исследовании CARE (1996), в котором 11 100 пациентам с мягкой и умеренной АГ назначали препарат рамиприл (тритаце, Sanofi-Aventis, Франция) однократно в дозе 2,5–10 мг/сут в течение 8 нед [7]. К концу периода наблюдения систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление (АД) снизилось в среднем на 21 и 13 мм рт. ст. соответственно ( $P < 0,0001$ ). При этом наиболее значительное снижение АД было отмечено у пациентов пожилого возраста – 87,2 % больных достигли целевого уровня ДАД ( $\leq 90$  мм рт. ст. или снижения его на  $\geq 10$  мм рт. ст.). У пациентов с изолированной систолической АГ снижение САД до целевых значений ( $< 140$  мм рт. ст. или не менее чем на 20 мм рт. ст.) наблюдали у 71,8 % обследованных европейской расы и 64,4 % – негроидной. Выраженный антигипертензивный эффект

рамиприла сопровождался невысокой частотой развития побочных эффектов, из которых наиболее частыми были сухой кашель (3 %) и головная боль (2,4 %).

Важным критерием эффективности антигипертензивной терапии является способность оказывать органопротекторное действие: предупреждать поражения органов-мишеней или вызывать обратное развитие патологических процессов, развившихся в них вследствие АГ. Наличие такого свойства у рамиприла убедительно продемонстрировано в исследованиях RACE (1995) и HYCAR (1995) [1, 8].

### Больные с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка

У пациентов с АГ и ГЛЖ в исследовании HYCAR изучали влияние рамиприла, назначаемого в дозах 5 и 1,25 мг, на степень регресса ГЛЖ по сравнению с плацебо. Базовой терапией у пациентов всех групп был фуросемид (20 мг/сут), период наблюдения – 6 мес. В исследовании было показано дозозависимое кардиопротекторное действие рамиприла. У пациентов, принимавших рамиприл в дозе 5 мг/сут, масса миокарда уменьшилась на (20,3±6,6) г, у больных, которым назначали рамиприл в дозе 1,25 мг/сут, – на (13,0±7,8) г, тогда как в группе плацебо к концу наблюдения этот показатель увеличился на (9,1±7,2) г. Тот факт, что при приеме рамиприла в дозе 1,25 мг/сут не наблюдали существенного снижения уровня АД, величина которого была сравнима с таковой в группе пла-

цебо, свидетельствует о способности рамиприла вызывать обратное развитие ГЛЖ независимо от антигипертензивного действия, что, очевидно, связано с непосредственными тканевыми эффектами рамиприла, обусловленными высокой липофильностью препарата и широким распределением его в тканях.

Регрессионный анализ не выявил существенного влияния динамики АД на степень регресса ГЛЖ, наиболее важным фактором в этом отношении был исходный индекс массы миокарда ( $P=0,005$ ).

Целью рандомизированного исследования RACE было сравнение влияния рамиприла и  $\beta$ -адреноблокатора атенолола на уровень АД, ГЛЖ и другие эхокардиографические параметры у пациентов с АГ при наблюдении в течение 6 мес. Это первое представительное мультицентровое исследование с использованием эхокардиографии для сравнения эффективности влияния ингибиторов АПФ и  $\beta$ -адреноблокаторов на массу миокарда левого желудочка. Оно показало преимущество рамиприла перед атенололом с точки зрения способности вызывать регресс ГЛЖ. Через 6 мес наблюдения масса миокарда ЛЖ у пациентов, принимавших рамиприл, уменьшилась более значительно, чем в группе атенолола ( $P=0,04$ ). Снижение АД в обеих группах было сопоставимым, что свидетельствует о дополнительных, не связанных с антигипертензивным действием, свойствах рамиприла, способствующих регрессу ГЛЖ.

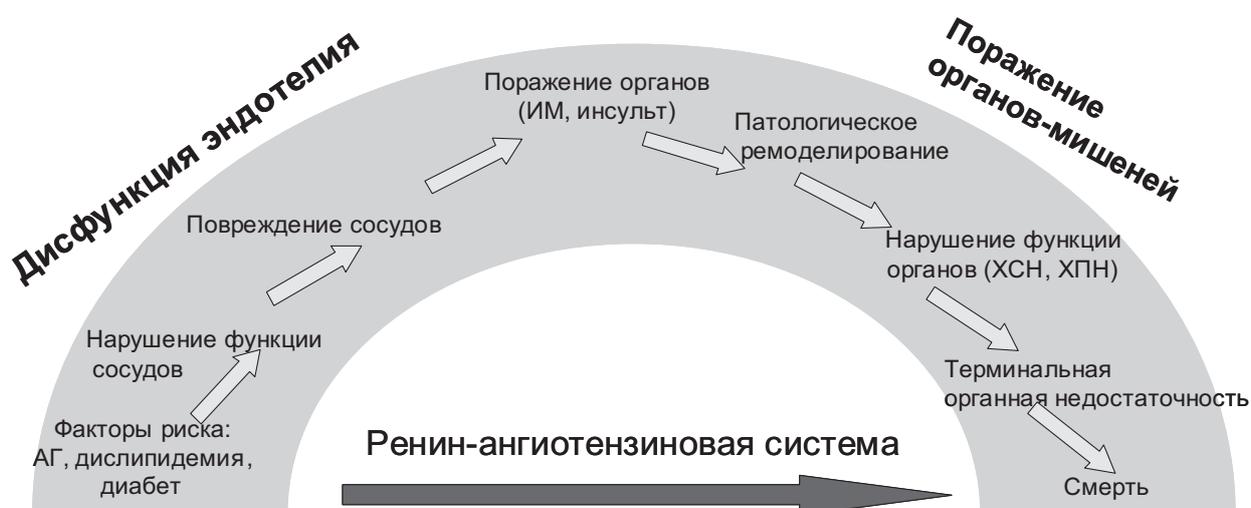


Рисунок. Сердечно-сосудистый континуум (Dzau V., Braunvald E., 1991).

**Больные с острым инфарктом миокарда**

У больных с острым ИМ рамиприл достоверно увеличивает выживаемость, улучшает прогноз, что подтвердили исследования AIRE (1993) и AIREX (1997). В многоцентровом рандомизированном исследовании AIRE, включавшем 2006 пациентов с ИМ и СН, изучали влияние рамиприла по сравнению с плацебо на смертность, частоту развития тяжелой СН, нефатального реинфаркта и инсульта [4]. Рамиприл назначали на 3-и–10-е сутки от начала ИМ в дозе 2,5 мг 2 раза в сут с дальнейшим ее увеличением до 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность исследования составляла в среднем 15 мес. По сравнению с группой плацебо в группе рамиприла наблюдали снижение общей смертности на 27 %, внезапной смерти – на 30 %, суммарных случаев (комбинированная конечная точка) смерти, повторного ИМ, инсульта или развития тяжелой СН – на 19 %. Достоверное снижение смертности наблюдали уже на 30-е сутки от начала терапии независимо от возраста, пола, наличия стенокардии и характера базисной терапии.

После окончания исследования AIRE наблюдение за его участниками продолжили в рамках исследования AIREX [5]. Продолжительность исследования – в среднем 5 лет. При назначении рамиприла на 3-и–10-е сутки от начала ИМ в течение 12,4 мес не только улучшилась выживаемость больных в ранние сроки заболевания, но и уменьшился риск возникновения смерти от всех причин на 36 % по сравнению с группой плацебо в отдаленный период заболевания.

Анализ данных многоцентрового регистра MITRA PLUS (Maximal Individual Therapy of Acute Myocardial Infarction PLUS registry) показал преимущество рамиприла во влиянии на выживаемость больных с ИМ не только по сравнению с плацебо, но и по сравнению с другими ингибиторами АПФ. Анализ смертности в трех группах пациентов, перенесших ИМ с элевацией сегмента ST, которые принимали рамиприл, другой ингибитор АПФ или плацебо, показал, что госпитальная летальность в группе рамиприла была достоверно ( $P < 0,05$ ) ниже, чем в группе плацебо, и ниже, чем у пациентов, принимавших другой ингибитор АПФ. Частота нефатальных коронарных и цереброваскулярных событий также была достоверно ниже при использовании рамиприла, чем при приеме других ингибиторов АПФ [14].

**Пациенты со стабильным течением ишемической болезни сердца**

У пациентов со стабильным течением ИБС ингибиторы АПФ (рамиприл и периндоприл) улучшают прогноз заболевания, что продемонстрировано в исследованиях HOPE (с рамиприлом) и EUROPA (с периндоприлом). По результатам исследования HOPE (одного из самых масштабных в кардиологии), при применении ингибитора АПФ рамиприла в дозе 10 мг/сут снижаются сердечно-сосудистая смертность, риск развития ИМ и инсульта у пациентов с ИБС с высоким риском без сопутствующей СН [16]. При этом положительный эффект лишь в незначительной степени объясняют влиянием препарата на уровень АД, который в среднем снизился всего на 2–3 мм рт. ст. Считают, что эффективность рамиприла для профилактики осложнений связана с его так называемыми тканевыми эффектами, в частности органо- и вазопрокторным действием.

В исследование HOPE было включено 9297 пациентов с ИБС с высоким риском (в возрасте  $\geq 55$  лет с сердечно-сосудистой патологией или СД без признаков СН и сниженной фракцией выброса) в сочетании не менее чем с одним фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Им назначали рамиприл в дозе 2,5 и 10 мг/сут или плацебо в среднем на 5 лет. Первичную конечную точку (ИМ, инсульт или смерть от сердечно-сосудистых причин) зарегистрировали у 651 (14,0 %) больного группы рамиприла и у 826 (17,8 %) пациентов группы плацебо ( $P < 0,001$ ). Лечение рамиприлом привело к снижению частоты развития сердечно-сосудистой смерти на 26 % ( $P < 0,001$ ), ИМ – на 20 % ( $P < 0,001$ ), инсульта – на 32 % ( $P < 0,001$ ), смерти от любых причин – на 16 % ( $P < 0,005$ ), реваскуляризации – на 15 % ( $P < 0,002$ ), остановки сердца – на 37 % ( $P < 0,03$ ), СН – на 23 % ( $P < 0,001$ ) и осложнений СД – на 16 % ( $P < 0,03$ ).

Результаты исследования HOPE впервые показали, что ингибитор АПФ рамиприл способен продлевать жизнь больным с высоким сердечно-сосудистым риском, а также подтвердили обоснованность концепции, согласно которой блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на тканевом уровне обуславливает предупреждение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Полученные в исследовании данные свидетельствуют о целесообразности назначения ра-

миприла с целью улучшения прогноза практически всем пациентам с сердечно-сосудистой патологией. Его эффективность как средства вторичной профилактики объясняют дополнительными, не связанными с антигипертензивным действием, свойствами – блокадой тканевой РАС, тормозящим влиянием на пролиферацию гладкомышечных клеток, улучшением эндотелиальной функции, регрессом ГЛЖ, усилением фибринолиза и стабилизацией атеросклеротической бляшки.

Стратегической целью лечения больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений является предотвращение или замедление развития этих осложнений. Как показали исследования последних лет, не все препараты, блокирующие РАС, равнозначны в этом отношении.

Так, в исследовании TRANSCEND предполагали получить данные, подтверждающие, что использование блокатора рецепторов ангиотензина II телмисартана для лечения пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений не менее эффективно, чем терапия рамиприлом, и более эффективно по сравнению с плацебо. Однако по эффективности (частоте достижения первичной конечной точки – сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта, госпитализации в связи с СН) телмисартан существенно не отличался от плацебо, хотя уровень АД в группе телмисартана был достоверно ниже, чем в контрольной группе. Результаты этого исследования поставили под сомнение эффективность использования блокаторов рецепторов ангиотензина II как препаратов, сравнимых с рамиприлом в снижении частоты развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с высоким риском.

Внутри класса ингибиторы АПФ также различаются между собой по способности улучшать прогноз у лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. В пользу этого свидетельствуют результаты исследований PEACE и QUIET [2, 11]. В исследовании PEACE оценивали влияние ингибитора АПФ трандолаприла на прогноз у больных с ИБС. Использование трандолаприла было не эффективным в отношении первичной конечной точки: случаи сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ или реваскуляризации миокарда наблюдали с одинаковой частотой как у больных, получавших трандолаприл, так и у пациентов, получавших плацебо.

Эффективность другого ингибитора АПФ – квинаприла – у пациентов с высоким риском изучали в исследованиях QUIET и IMAGINE. Первое включало пациентов с подтвержденным коронарным атеросклерозом без АГ и с нормальной функцией левого желудочка. Однако, при добавлении квинаприла к стандартной терапии в течение трех лет не отмечено замедления прогрессирования коронарного атеросклероза по данным коронарографии или увеличения интервала времени до появления первого кардиального осложнения, а также существенно не изменялись частота проведения реваскуляризации, развития ИМ или смертность. Исследование IMAGINE включало больных с ИБС, которым была проведена операция аортокоронарного шунтирования (n=2553). Применение квинаприла в дозе 40 мг/сут не влияло на течение заболевания: частота развития осложнений у пациентов, получавших квинаприл, и у лиц, которым назначали плацебо, существенно не отличалась. Продолжительность лечения – 3,5 года.

**Антиатеросклеротический эффект рамиприла** – один из основных механизмов его положительного влияния на течение ИБС. Наличие этого эффекта доказано в проспективном исследовании SECURE, проведенном в рамках HOPE [9]. У 732 пациентов с сосудистой патологией или СД и одним или более факторов риска с помощью ультразвукового метода изучали влияние рамиприла и витамина Е на толщину комплекса интима-медиа сонных артерий. Все пациенты (средний возраст –  $\geq 55$  лет, без СН или сниженной фракции выброса левого желудочка) были разделены на две группы. Пациенты одной группы получали рамиприл (в дозе 2,5 или 10 мг/сут) либо плацебо, другой – витамин Е (400 ЕД/сут) или плацебо. Скорость утолщения комплекса интима-медиа в группе плацебо составила 0,0217 мм/год, в группе пациентов, принимавших рамиприл в дозе 2,5 мг/сут, – 0,0180 мм/год, в дозе 10 мг/сут – 0,0137 мм/год ( $P=0,033$ ). Следовательно, рамиприл оказывает дозозависимое антиатеросклеротическое действие, проявляющееся замедлением темпов прогрессирования атеросклеротического процесса, что, очевидно, и является одним из факторов благоприятного влияния рамиприла на течение сердечно-сосудистых заболеваний. И хотя в абсолютных значениях различие между группами было не очень заметным, относительное замедление прогрессирования атеросклеротического про-

цесса у пациентов, получавших рамиприл в дозе 10 мг/сут, было более выраженным (на 37 %), чем в группе плацебо, что совпадает со снижением (на 32 %) частоты риска развития инсульта в исследовании HOPE. Подобное замедление прогрессирования атеросклеротического процесса продемонстрировано и в исследованиях с применением липидснижающих препаратов, в которых уменьшение частоты развития клинических событий ассоциируют с их стабилизирующим влиянием на патогенетические механизмы развития и прогрессирования атеросклероза. Существенных различий между витамином E и плацебо по влиянию на прогрессирование атеросклеротических изменений не было выявлено.

Антиатеросклеротический эффект рамиприла в этом исследовании не зависел от его влияния на уровень АД, а был связан с прямым вазопротекторным действием, поскольку у большинства пациентов АД было хорошо контролируемой или ее не было вовсе. Антиатерогенное действие рамиприла объясняют как блокадой локальной тканевой PAC, так и эндотелийзависимыми реакциями, обусловленными брадикинином, накапливающимся в тканях при применении ингибиторов АПФ. Брадикинин является мощным стимулятором высвобождения оксида азота и других сосудорасширяющих факторов, которые тормозят пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, уменьшают активность воспалительных процессов и оксидантный стресс.

Однако, как показал ряд исследований, не все ингибиторы АПФ обладают антиатеросклеротическим действием. Отсутствие у квинаприла и эналаприла способности замедлять прогрессирование коронарного атеросклероза в исследованиях QUIET и SCAT [11, 13], а также сравнимые с плацебо результаты лечения трандолаприлом в исследовании PEACE [2] свидетельствуют о специфичности эффектов рамиприла.

**Нефропротекторное действие** рамиприла доказано в исследованиях у больных с диабетической и недиабетической нефропатией.

Установлено, что у пациентов с поражением почек и альбуминурией применение средств, блокирующих активность PAC, более эффективно, чем использование других антигипертензивных препаратов при одинаковом их влиянии на уровень АД. Это обусловлено значительной активацией местной PAC в ткани почек при их поражении и важной ролью, которую она играет

в развитии почечных нарушений функционального и органического характера. Нефропротекторное действие ингибиторов АПФ у больных с поражением почек и АД проявляется замедлением снижения скорости клубочковой фильтрации, уменьшением микро- и макропротеинурии, торможением развития и прогрессирования патологических морфологических изменений. Подавление действия ангиотензина II на уровне почки считают основой ренопротекции. Ингибиторы АПФ селективно снижают тонус эфферентных артериол, при этом уменьшается гидростатическое давление в клубочках. Благодаря дилатации приводящих сосудов почечный кровоток не ухудшается, несмотря на снижение системного АД.

В исследовании REIN было убедительно показано, что у пациентов с хроническим поражением почек и протеинурией при применении рамиприла риск развития конечной стадии почечной недостаточности снижался в два раза [12]. Исследование было проведено у 352 пациентов с недиабетической нефропатией (с АД и без нее). У больных с экскрецией белка  $\geq 3$  г/сут риск развития терминальной почечной недостаточности или увеличения в два раза содержания креатинина в крови при лечении рамиприлом был в два раза ниже, чем на фоне терапии без включения ингибиторов АПФ. Уровень АД при лечении рамиприлом и другими препаратами не отличался. Экскреция белка у больных, принимавших рамиприл, уменьшилась более чем в два раза (на 55 %). У больных с очень высокой экскрецией белка ( $> 7$  г/сут) на фоне терапии рамиприлом наблюдали наиболее выраженный нефропротекторный эффект: к концу исследования 20 % пациентов требовалось проведение диализа, тогда как в группе больных, не принимавших рамиприл, – 70 % больных.

На основании результатов исследования REIN ингибиторы АПФ были включены в рекомендации по лечению больных с хроническими заболеваниями почек.

Еще одно исследование, подтвердившее благоприятное влияние препаратов этой группы на функцию почек у больных с АД, – рандомизированное двойное слепое исследование AASK [15], в котором сравнивали эффективность применения ингибиторов АПФ (рамиприл), антагонистов кальция (амлодипин) и  $\beta$ -адреноблокаторов (метопролол CR/XL) у больных с гипертензивной нефропатией. В исследование были

включены 1094 пациента с АГ и сниженной скоростью клубочковой фильтрации (20–65 мл·мин<sup>-1</sup>·1,73 м<sup>-2</sup>), которые находились под наблюдением 3–6,4 года. При применении рамиприла риск развития конечной стадии почечной недостаточности и смерти был на 22 % ниже, чем при использовании метопролола (P=0,04) и на 38 % – амлодипина (P=0,004).

У пациентов с диабетической нефропатией эффективность применения рамиприла доказана в исследованиях MICRO-HOPE [16]. В исследовании было включено 3654 пациента с СД. Уменьшение частоты развития сердечно-сосудистых осложнений у них на фоне приема рамиприла в дозе 10 мг/сут сопровождалось снижением риска развития нефропатии в виде протеинурии ( $\geq 300$  мг/сут) на 24 %. В исследовании DIABHYCAR, в котором принимали участие 4912 больных с СД, не отмечено влияние рамиприла в дозе 1,25 мг/сут на сердечно-сосудистую смертность, частоту развития нефатального ИМ, СН, случаев госпитализации и развития конечной стадии почечной недостаточности при незначительном уменьшении протеинурии [10]. Эти данные позволили подтвердить заключение о дозозависимой эффективности рамиприла для вторичной профилактики и показали, что для достижения кардио- и вазопротекторного действия ингибиторов АПФ необходимо применять препараты в терапевтических дозах. Использование их в низких дозах не дает желаемого эффекта.

Таким образом, благодаря доказанным антигипертензивному, антиатеросклеротическому, кардио-, вазо- и нефропротекторному эффектам, рамиприл является препаратом выбора при лечении больного на всех этапах сердечно-сосудистого континуума.

## Литература

1. 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 of the RACE study group

// J. Hypertens. – 1995. – Vol. 13 (11). – P. 1325-1334.

2. Braunwald E., Domanski M.J., Fowler S.E. et al. PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease // New Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351(20). – P. 2058-2068.

3. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement // Amer. Heart J. – 1991. – Vol. 121 (Pt 1). – P. 1244-1263.

4. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators // Lancet. – 1993. – Vol. 342 (8875). – P. 821-828.

5. Hall A.S., Murray G.D., Ball S.G. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. Acute Infarction Ramipril Efficacy // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 1493-1497.

6. Heart Outcomes Prevention Evaluation 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. – Vol. 22 (355). – P. 253-259.

7. Kaplan N.M. The CARE Study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients. The Clinical Altace Real-World Efficacy (CARE) Investigators // Clin Ther. – 1996. – Vol. 18(4). – P. 658-670.

8. Li vre M., Gu ret P., Gayet C. Ramipril-induced regression of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive individuals. HYCAR Study Group // Hypertension. – 1995. – Vol. 25 (1). – P. 92-97.

9. Lonn E., Yusuf S., Dzavik V. et al. SECURE Investigators 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.

10. Marre M., Lievre M., Chatellier G. et al. DIABHYCAR Study Investigators. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomized, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study) // Brit. Med. J. – 2004. – Vol. 328. – P. 495.

11. 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.

12. Ruggenti P., Perna A., Gherardi G. et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 359-364.

13. Teo K.K., Burton J.R., Buller C.E. 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. – Vol. 102 (15). – P. 1748-1754.

14. Wienbergen H., Schiele R., Gitt A.K. et al. MITRA PLUS Study Group Impact of ramipril versus other angiotensin-converting enzyme inhibitors on outcome of unselected patients with ST-elevation acute myocardial infarction // Amer. J. Cardiology. – 2002. – Vol. 90 (10). – P. 1045-1049.

15. Wright J.T. Jr., Bakris G., Greene T. et al. African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial // JAMA. – 2002. – Vol. 288 (19). – P. 2421-2431.

16. Yusuf S., 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. Med. – 2000. – Vol. 342 (3). – P. 145-153.

Поступила 02.02.2010 г.

## Ramipril in the treatment and prevention of cardiovascular diseases

E.P. Svishchenko, L.V. Bezrodnaya

*The results of randomized controlled trials and meta-analysis studying the efficiency of ramipril in patients with hypertension, left ventricular hypertrophy, ischemic heart disease, heart failure, diabetic and nondiabetic nephropathy are reviewed. Ramipril has a broad evidence base in relation to positive influence on all stages of cardiovascular continuum and improvement of prognosis. It was studied at wide spectrum of patients, including persons not only with cardiovascular pathology but also with diabetes mellitus and kidney pathology. In a great deal due to research with ramipril the sphere of indications for angiotensin-converting enzyme inhibitors included broader patient categories.*