

# Нужно ли отказываться от «старых» ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в пользу «новых»?

А.Д. Радченко

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

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, классификация, показания, проблема выбора

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) широко вошли в клиническую практику лечения и профилактики сердечно-сосудистых и ряда сопутствующих заболеваний (сахарный диабет (СД), нефропатия и др.) [1–5, 8–12, 20, 23, 40, 60, 67, 69, 80, 81]. Их появлению мы обязаны земноводному – бразильской змее Жагагаса. Именно из ее яда в 1971 г. впервые был получен тепротид, обладающий выраженным гипотензивным действием. Однако применение тепротида в клинической практике было недолгим из-за его токсичности, кратковременности эффекта и неудобства введения (внутривенно). Начало «эры ИАПФ» связано с двумя исследователями – D. Cushman и M. Ondetti, которые в 1975 г. в лаборатории компании Bristol-Myers Squibb синтезировали первый пероральный ИАПФ – каптоприл. Вскоре были синтезированы два других ИАПФ – лизиноприл и эналаприл. В настоящее время имеется несколько десятков химических соединений, способных тормозить образование ангиотензина II, и накопилось множество данных об эффективности использования ИАПФ при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Эти данные продолжают пополняться результатами новых исследований. Практически нет ни одного патологического состояния в кардиологии, где бы не были показаны ИАПФ.

В последнее время, благодаря активному продвижению крупных фармацевтических компаний, многие врачи стали получать информацию о значительном преимуществе более «новых» (соответственно более дорогих) ИАПФ перед «старыми» (соответственно более дешевыми) и об их «уникальном» механизме действия [64]. Так ли это? Данная статья призвана помочь

практическому врачу разобраться в потоке информации, которую они получают, и ответить на такие вопросы:

– что для клинициста означают особенности фармакокинетики и фармакодинамики различных ИАПФ?

– имеются ли различия между ИАПФ в степени снижения артериального давления (АД) и влиянии на дополнительные показатели, характеризующие АД?

– имеются ли «уникальные», то есть присущие только определенному ИАПФ свойства, не зависящие от его способности снижать АД?

– нужно ли отказываться от назначения «старых» ИАПФ в пользу «новых»?

## Классификация ИАПФ и особенности фармакокинетики

ИАПФ делятся на активные лекарственные формы и пролекарства. Первые (каптоприл, либезаприл, лизиноприл и церонаприл) непосредственно обладают биологической активностью и мало метаболизируются в организме (прежде всего в печени). Для практики это означает, что их эффективность мало зависит от состояния печени. Все другие известные ИАПФ сами по себе являются неактивными веществами, или пролекарствами. Лишь после всасывания в желудочно-кишечном тракте в результате гидролиза они превращаются в активные диацидные метаболиты в печени, например, эналаприл превращается в эналаприлат, фозиноприл – в фозиноприлат и т. д. Поэтому, при заболеваниях печени или под воздействием агентов (например, алкоголя, барбитуратов), которые изменяют активность ферментов печени, эффективность таких ИАПФ может меняться.

Пролекарства обычно имеют большую продолжительность действия и лучшее всасывание в желудочно-кишечном тракте, однако действие их более медленное (нельзя использовать как скорую помощь), возможна индивидуальная вариабельность эффекта в зависимости от активности работы ферментов печени (особенно при употреблении алкоголя).

ИАПФ также классифицируют по способности растворяться в жирах: липофильные и гидрофильные. Липофильные – обычно связываются с белками, способны метаболизироваться в печени и проникать через гематоэнцефалический барьер. Гидрофильные ИАПФ в Украине представлены лизиноприлом, мало связываются с белками, что снижает их биодоступность. Но именно благодаря этому они не конкурируют с другими лекарствами за связывание с белками. Так, лизиноприл является предпочтительным для комбинированной терапии с сердечными гликозидами, антикоагулянтами, антиаритмиками и рядом других, поскольку не связывается с белками плазмы крови и, таким образом, не меняет фармакокинетику других препаратов. Хотя применение других ИАПФ не исключается. Активность лизиноприла практически не снижается при употреблении нестероидных противовоспалительных препаратов [1, 10]. Лизиноприл также отличается малой проницаемостью через гематоэнцефалический и плацентарный барьер, что позволило применять его у детей.

ИАПФ также отличаются по химической структуре: в зависимости от того, какая химическая группа в их молекуле связывается с ионом цинка в активных центрах:

- препараты, содержащие сульфгидрильную группу (каптоприл, алацеприл, зофеноприл и др.);
- препараты, содержащие карбоксиалкильную группу (эналаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл и др.);
- препараты, содержащие фосфинильную группу (фозиноприл и церонаприл);
- препараты, содержащие гидроксамовую группу (идраприл).

Наличие SH-группы часто связывают с такими побочными явлениями ИАПФ, как нейтропения, нарушение вкуса, головная боль и возможная протеинурия.

Существуют также отличия между ИАПФ в путях выведения. Есть препараты, которые выводятся исключительно почками или печенью,

а есть – с двойным путем выведения. Это имеет значение при наличии у пациента нарушения функции почек в виде низкой скорости клубочковой фильтрации. При уровне клубочковой фильтрации < 30 мл/мин необходимо сразу назначать меньшие дозы ИАПФ, которые выводятся исключительно почками, и жестко мониторировать показатели функции почек (уровень электролитов и креатинина) при проведении длительной терапии и увеличении дозы. Некоторые специалисты высказывают мнение, что назначение меньших доз снижает клиническую эффективность ИАПФ с почечным путем выведения и рекомендуют применять исключительно ИАПФ с двойным путем выведения. Однако есть другая точка зрения. Во-первых, нужно разделять понятие поражение почек и сниженная функция. Поражение почек – это не всегда низкая клубочковая фильтрация. О поражении почек мы говорим также и при наличии протеинурии. Практически все ИАПФ (эналаприл, лизиноприл, периндоприл, каптоприл) с почечным путем выведения в клинических исследованиях доказали свою эффективность в уменьшении протеинурии. Лизиноприл стал фактически золотым стандартом для сравнительной оценки эффективности других антигипертензивных препаратов при диабетической нефропатии. Поэтому данные препараты можно безопасно назначать пациентам, например, с диабетической нефропатией без значительного снижения уровня клубочковой фильтрации. Во-вторых, действительно, при низкой скорости клубочковой фильтрации (< 30 мл/мин) нужны меньшие дозы ИАПФ, но более низкая доза еще не означает более низкую концентрацию препарата в крови. При нарушении выведения концентрация ИАПФ и его продолжительность действия увеличиваются. То есть, применяя меньшие дозы, мы обеспечиваем ту же концентрацию препарата в крови и, соответственно, в тканях, что и в результате применения больших доз при нормальной выделительной функции почек. В этой ситуации основные неприятности связаны не с меньшей активностью препарата, а с более высокой вероятностью развития побочных явлений и более легкой возможностью передозировать препарат. При обеспечении тщательного мониторинга, прежде всего, АД, уровня калия, натрия и креатинина, назначение этих препаратов у больных со значительно (< 30 мл/мин) сниженной скоростью клубочко-

Таблица 1

ИАПФ, применяемые для лечения диабетической нефропатии (Рекомендации Американской ассоциации эндокринологов и Американской ассоциации нефрологов)

Препарат	Начальная доза	Целевая доза
Беназеприл	10 мг/сут	20–40 мг/сут в 1–2 приема
Каптоприл	6,25–25 мг 3 раза в сутки	25–150 мг 2 или 3 раза в сутки
Эналаприл	5 мг/сут	10–40 мг/сут в 1–2 приема
Фозиноприл	10 мг/сут	20–80 мг/сут
Лизиноприл	10 мг/сут	20–80 мг/сут
Моэксиприл	7,5 мг/сут	7,5–30 мг/сут в 1–2 приема
Периндоприл	4 мг/сут	4–16 мг/сут в 1–2 приема
Квинаприл	10–20 мг/сут	20–80 мг/сут в 1–2 приема
Рамиприл	1,25 мг/сут (при клиренсе креатинина <40 мл/мин) или 2,5 мг/сут	1,25–20 мг/сут в 1–2 приема
Трандолаприл	1 мг/сут	2–4 мг/сут

вой фильтрации возможно. Обычно начальные дозы ИАПФ при почечной недостаточности указываются производителем в инструкции (табл. 1).

Объединив все вышесказанное, L. Оrie в 1994 г. предложил свою классификацию ИАПФ, согласно которой ИАПФ разделяют на три класса:

I класс – липофильные ИАПФ, которые сами по себе обладают фармакологической активностью, но в печени подвергаются дальнейшим превращениям (каптоприл, алацеприл, альтиоприл). В результате биотрансформации этих активных ИАПФ образуются активные и неактивные метаболиты, которые выводятся путем почечной экскреции;

II класс – пролекарства, которые становятся активными лишь после метаболической трансформации (гидролиза) в печени. Активной формой этих пролекарственных ИАПФ являются их диацидные метаболиты. Данный класс разделяется на три подкласса:

IIA – препараты с преимущественно почечной элиминацией: более 60 % лекарства выводится через почки (беназеприл, квинаприл, периндоприл, цилазаприл, эналаприл);

IIВ – пролекарства, активные диацидные метаболиты которых имеют два пути элиминации, то есть выводятся и через почки, и с желчью и калом (моэксиприл, рамиприл, фозиноприл, спираприл);

IIС – препараты с преимущественно печеночной элиминацией: более 60 % лекарства выводится с желчью и калом (трандолаприл).

III класс – гидрофильные препараты, которые не метаболизируются в организме, цирку-

лируют в крови вне связи с белками плазмы и выводятся почками в неизменном виде (лизиноприл, либензаприл, церонаприл).

Также существует классификация ИАПФ по продолжительности действия:

1. Препараты короткого действия, которые необходимо назначать 2 или 3 раза в сутки (каптоприл и метиоприл).

2. Препараты со средней продолжительностью действия, которые необходимо принимать не менее 2 раз в сутки (зофеноприл и эналаприл).

3. Препараты длительного действия, которые в большинстве случаев обеспечивают круглосуточный контроль уровня АД при приеме 1 раз в сутки (квинаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, спираприл, трандолаприл, фозиноприл, квадроприл).

Таким образом, разные ИАПФ, отличающиеся по фармакокинетике, могут применяться в различных клинических ситуациях. Не существует каких-либо «универсальных» ИАПФ, которые бы были идеальными при всех клинических состояниях. При этом необходимо отметить, что короткодействующие ИАПФ нельзя использовать в качестве долговременной терапии, так как большая кратность приема (каптоприл нужно назначать как минимум три раза в день) снижает приверженность пациента к лечению. Однако их с успехом можно применять для купирования гипертензивных кризов.

### Сравнение способности ИАПФ снижать артериальное давление

Всем известно, что основное гемодинамическое действие ИАПФ – это их способность

уменьшать периферическое сопротивление, влиять на натрийурез и, таким образом, снижать АД, не вызывая существенных изменений частоты сокращений сердца [1–5, 80]. У пациентов с нормальным и повышенным АД без сердечной недостаточности (СН) они немного снижают сердечный выброс. В противоположность другим вазодилататорам, при назначении ИАПФ обычно отсутствует рефлекторная тахикардия, возможно из-за их влияния на чувствительность барорецепторов, стимуляцию вагуса и снижение активности симпатoadренальной системы. У пациентов с СН ИАПФ индуцируют также венозную дилатацию, уменьшая таким образом преднагрузку на сердце.

Существует достаточно много исследований, в которых сравнивали антигипертензивную эффективность различных ИАПФ. При этом, в части из них проводилось сопоставление не совсем адекватных доз. Наиболее полное сравнение антигипертензивной эффективности различных ИАПФ представлено в метаанализе Cochrane Collaboration-2009 [40]. В него вошли результаты 92 исследований, охвативших 12 954 пациентов в возрасте в среднем 54,4 года с уровнем АД в среднем 157,1/101,2 мм рт. ст. Длительность монотерапии различными ИАПФ в среднем составила 6,2 нед. Эффективность ИАПФ сравнивали с таковой плацебо, поэтому степень снижения АД при применении препаратов рассчитывали как разницу между снижением АД на фоне ИАПФ и снижением АД на фоне плацебо. В среднем, на фоне плацебо систолическое АД (САД) снизилось на 3,2 мм рт. ст., диастолическое (ДАД) – на 3,7 мм рт. ст.

Для беназеприла статистически достоверное снижение АД, по сравнению с плацебо, наблюдали лишь в дозе 20 мг и более. Каптоприл в любых изучаемых дозах был достоверно более эффективен, чем плацебо, при двух- или трехкратном назначении. Минимальная суточная эффективная доза была 37,5 мг. Для цилазаприла минимальная суточная эффективная доза составила 2,5 мг, для эналаприла – 5 мг, для фозиноприла – 10–20 мг, имидаприла – скорее 20 мг (мало данных), лизиноприла – 10 мг, мозксиприла – 15 мг, периндоприла – 4 мг, квинаприла – скорее 20 мг (мало данных), рамиприла – 5 мг, спираприла – 3–6 мг, трандолаприла – 1 мг. Указанные дозы для некоторых ИАПФ отличаются от рекомендованных производителями стартовых доз, которые чаще меньше. Это следует

учитывать. Стартовые дозы дают возможность избежать эффекта «первой дозы», но они не всегда позволяют достоверно снизить АД. Для снижения АД нужно назначать эффективные дозы. В табл. 2 указаны наименьшие дозы, которые обеспечивают снижение АД близкое к максимальному: для лизиноприла – 10 мг, для рамиприла – 5 мг, для эналаприла – 20 мг. Нельзя назначить 5 мг эналаприла или 2,5 мг рамиприла и ждать существенного антигипертензивного эффекта. Кроме того, необходимо учитывать, что для некоторых ИАПФ степень снижения АД может возрасти при увеличении дозы (дозозависимый эффект), как, например, для лизиноприла от 10 до 80 мг. Для других ИАПФ при увеличении дозы не наблюдают существенного снижения АД, как, например, для рамиприла с 5 до 10 мг или для спираприла с 6 до 12 мг.

Наименьшее влияние на уровень САД имели ИАПФ цилазаприл и рамиприл, на уровень ДАД – цилазаприл и квинаприл. Наибольшее влияние на уровень САД оказывали каптоприл и имидаприл, на уровень ДАД – спираприл, имидаприл, каптоприл (см. табл. 2). Другие ИАПФ были приблизительно равны.

На рис. 1 представлено сравнение ИАПФ в различных сопоставимых дозах – 1/8, 1/4, 1/2 от максимальной и максимальной. В дозе 1/8 от максимальной наиболее эффективным был лизиноприл; в дозе 1/4 от максимальной первенство лизиноприла сохранялось и значительно увеличилось снижение АД при использовании рамиприла, трандолаприла; в дозе 1/2 от максимальной значительно возросла эффективность беназеприла, эналаприла, фозиноприла, имидаприла, мозксиприла, спираприла, при этом эффективность других ИАПФ, в том числе периндоприла и рамиприла, была ниже. Лизиноприл в виде монотерапии в дозе 40 мг не изучали. В максимальных дозах, рекомендуемых производителем, наиболее эффективными были лизиноприл, имидаприл, периндоприл (см. рис. 1Г). Эффективность рамиприла, эналаприла, мозксиприла, квинаприла в максимальных дозах не изучали. Если оценить наибольшее снижение АД, достигнуть которого возможно при использовании доз  $\geq 1/2$  от максимальной, то наиболее эффективны лизиноприл и имидаприл, наименее эффективен – рамиприл (рис. 2).

Следует отметить, что несмотря на указанные незначительные отличия по среднему снижению АД, в отдельных исследованиях эффек-

Таблица 2

Суммарное влияние различных ИАПФ на уровень артериального давления

Препарат	Наименьшая доза, при которой наблюдался антигипертензивный эффект, близкий к максимальному, мг	Максимальное среднее снижение САД, мм рт. ст.	Максимальное среднее снижение ДАД, мм рт. ст.
Беназеприл	20	-8,7	-4,92
Каптоприл	37,5	-9,68	-5,43
Цилазаприл	2,5	-5,58	-3,5
Эналаприл	20	-8,66	-4,8
Фозиноприл	20	-7,62	-5
Имидаприл	Не определена	-9,3	-5,75
Лизиноприл	10	-8,0	-4,76
Моэксиприл	Не определена	-8,45	-4,38
Периндоприл	4	-7,09	-5,02
Квинаприл	Не определена	-7,05	-3,35
Рамиприл	5	-6,29	-4,14
Спираприл	6	-8,54	-6,08
Трандолаприл	1	-7,31	-4,42

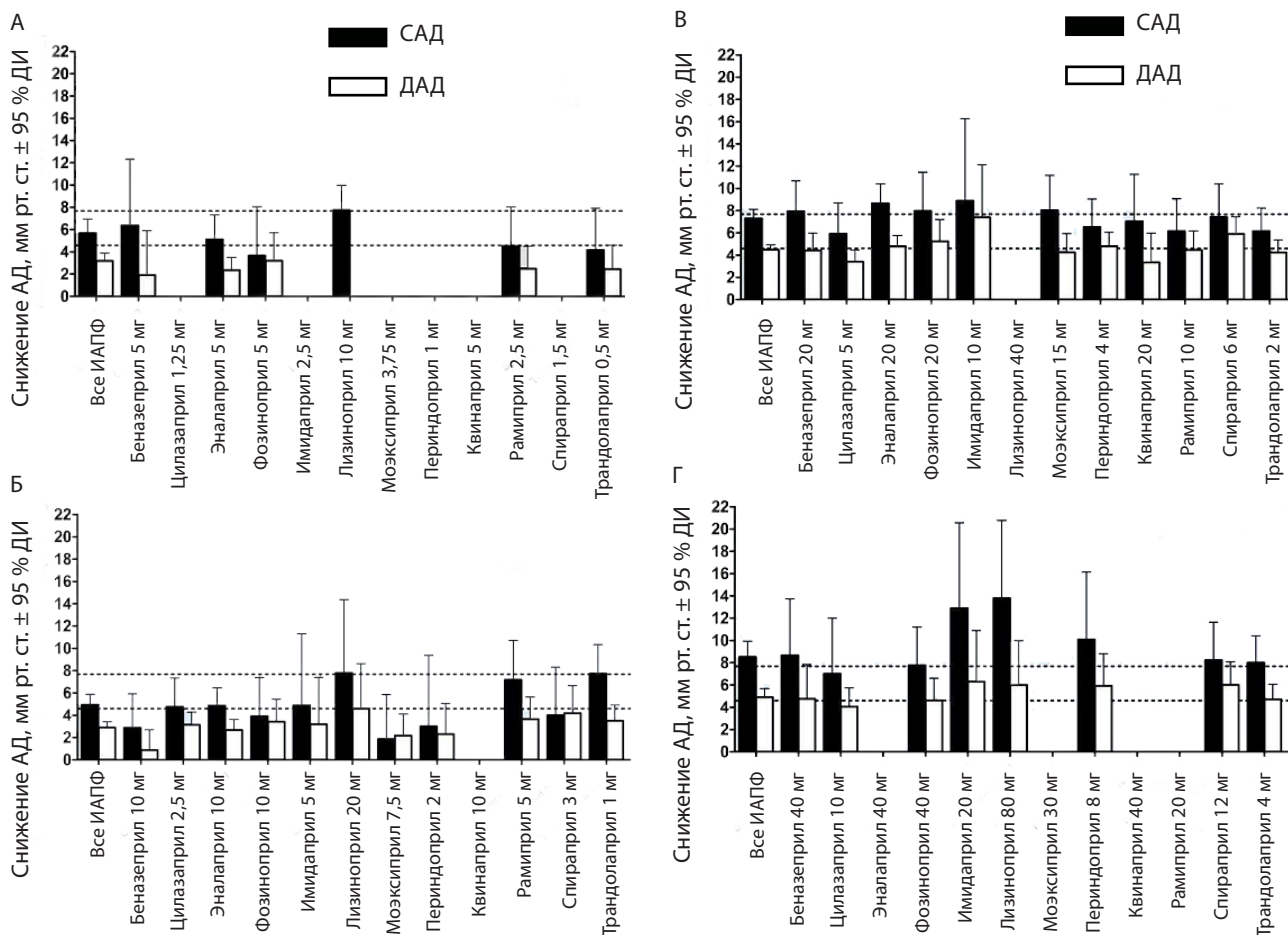


Рис. 1. Среднее снижение артериального давления на фоне приема различных ИАПФ: А – в дозе 1/8 от максимальной; Б – в дозе 1/4 от максимальной; В – в дозе 1/2 от максимальной; Г – в максимальной дозе.



тивность различных ИАПФ была значительно выше или ниже. Поэтому в целом можно считать, что антигипертензивная эффективность ИАПФ одинакова и на первый план должна выходить не степень снижения АД, а такие показатели, как соотношение пик/корыто, вариабельность АД, длительность антигипертензивного эффекта. Поэтому, безусловно, препараты с длительностью действия 24 ч и соотношением пик/корыто более 50 % имеют преимущества, так как позволяют увеличить приверженность пациента к лечению и снизить вариабельность АД. Среди таких препаратов есть и «старые» (лизиноприл), и «новые» (рамиприл, периндоприл, трандолаприл).

### Дополнительные свойства ИАПФ, не зависящие от их способности снижать артериальное давление

При короткосрочном назначении ИАПФ уменьшаются уровни ангиотензина II и альдостерона и повышаются уровни ренина и ангиотензина I. Так как ангиотензин II стимулирует симпатoadреналовую систему, то при назначении ИАПФ происходит снижение уровня норадреналина, адреналина и вазопрессина. Дополнительно ИАПФ способствуют образованию брадикинина, обладающего вазодилататорными способностями [80]. При длительном лечении ИАПФ уровни ангиотензина II и альдостерона возвращаются на прежний уровень за счет активации альтернативных путей (феномен «ускользания»). Однако влияние на образование кининов, простаглицлина и оксида азота сохраняется, частично объясняя вазодилататорный, антитромботический и антипролиферативный эффекты ИАПФ. Последний проявляется уменьшением сосудистой и кардиальной гипертрофии и экстрацеллюлярного матрикса [71]. ИАПФ также предупреждают апоптоз кардиомиоцитов в перегруженном сердце.

Для ИАПФ характерно положительное влияние на почки: они в большей степени расширяют отводящую артериолу, уменьшая внутриклубочковое давление и протеинурию, снижают всасывание натрия в трубчатках. Антисклеротическое действие ИАПФ опосредуется их способностью влиять на уровень альдостерона, брадикинина, пролиферацию гладкомышечных клеток, функцию эндотелия, активацию и аккумуляцию воспалительных клеток, оксидантный стресс. Кроме того, ИАПФ способны модулировать

фибринолитический баланс, снижая уровень ангиотензина II и стимулируя тканевой активатор плазминогена 1-го типа. Они также уменьшают агрегацию тромбоцитов, увеличивают образование оксида азота и простаглицлина [10].

Все эти положительные качества присущи всем ИАПФ, хотя между препаратами существуют различия в их способности проникать внутрь клетки и влиять на внутриклеточную ренин-альдостероновую систему. Некоторые исследователи и фармацевтические компании превозносят эти свойства ИАПФ, определяя их как нечто особенное, которое делает уникальным некоторые препараты. Но большинство липофильных ИАПФ должны обладать способностью легко проникать в клетку. Так, известно, что активный метаболит фозиноприла имеет индекс липофильности – 2,0 ЕД, в то время как у периндоприлата он равен 0,872 ЕД, у эналаприлата – 0,108 ЕД [5]. Это значит, что он должен более легко проникать во все органы и ткани организма. В эксперименте показано, что фозиноприлат подавляет активность ангиотензинпревращающего фермента в сердечной мышце в большей степени, чем рамиприлат и эналаприлат (К. Huang и соавт., 2002), что, согласно утверждению исследователей, может лежать в основе более выраженного (по сравнению с другими препаратами группы) кардиопротективного потенциала. Однако в клинических исследованиях наблюдали, что нелипофильный лизиноприл достоверно снижает смертность и риск

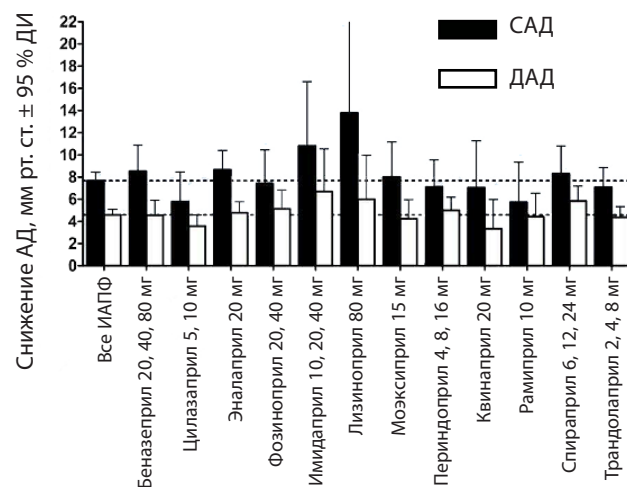


Рис. 2. Максимальное среднее снижение артериального давления на фоне приема различных ИАПФ в дозе  $\geq 1/2$  от максимальной.

госпитализаций при СН [80]. Препараты с низкой липофильностью – каптоприл, эналаприл и рамиприл – также вошли в руководства по лечению СН [72]. В настоящее время мы не можем говорить, что один ИАПФ лучше по каким-то свойствам, чем другой, только на основании данных экспериментальных исследований.

Очень часто, говоря об «уникальных» плеiotропных свойствах ИАПФ, забывают о влиянии их на уровень АД. Действительно, разница в снижении АД в 2–3 мм рт. ст. может показаться незначительной. Однако это только в случае снижения АД у одного пациента. Когда же в исследование вовлечено сотни или тысячи пациентов с артериальной гипертензией (АГ), СН или другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, то такая разница между группами с различным лечением оказывается статистически достоверной, и при этом уже нельзя утверждать, что снижение АД в 2–3 мм рт. ст. не может обусловить различия во влиянии на конечные точки [26]. Так, в исследовании VALUE разница в достигнутом САД между группами валсартана и амлодипина составила всего 2,2 мм рт. ст. в пользу амлодипина, что привело к тому, что в группе амлодипина частота развития нефатального инфаркта миокарда (ИМ) была достоверно меньше, а частота развития инсульта имела тенденцию к снижению ( $P=0,08$ ) по сравнению с группой валсартана (S. Julius и соавт., 2004).

В некоторых исследованиях было показано, что антигипертензивные препараты, одинаково снижая САД и ДАД на плечевой артерии, по-разному влияют на уровень пульсового и центрального (аортального) АД. Так, в исследовании LIFE наблюдали достоверные различия между группами атенолола и лозартана по уровню пульсового АД в конце исследования [27]. А в исследовании [41] рамиприл на 5 мм рт. ст. больше снижал АД в аорте, чем атенолол. В исследовании ASCOT комбинация амлодипина и периндоприла оказалась более эффективной по влиянию на аортальное давление, чем комбинация атенолола и тиазида, – аортальное САД снижалось на 4,4 мм рт. ст. больше [58, 74]. При этом именно лозартан, рамиприл и комбинация амлодипина и периндоприла в исследованиях LIFE, HOPE и ASCOT обеспечивали достоверное снижение частоты развития конечных точек, что было связано с их положительным влиянием на уровень центрального АД. Безусловно, это не уменьшает преимущества данных препаратов

или комбинаций, однако при существовании различий по уровню АД нельзя утверждать, что указанные препараты улучшают прогноз независимо от их влияния на уровень АД.

На сегодняшний момент не существует клинических доказательств, что какие-либо особенности действия тех или иных ИАПФ, за исключением их способности снижать АД, обеспечивают им первенство в назначении. Такие доказательства можно получить при прямом сравнении различных ИАПФ в слепых проспективных рандомизированных исследованиях с сопоставлением по уровню АД, которых до настоящего времени не проводили.

### **Нужно ли отказываться от назначения «старых» ИАПФ в пользу «новых»?**

Из вышесказанного следует, что не существует достоверных различий между ИАПФ по их влиянию на уровень АД. Различия по выраженности плеiotропных эффектов не имеют доказательной клинической базы для того, чтобы утверждать о преимуществах какого-либо отдельно взятого ИАПФ. Поэтому в практической деятельности врач должен опираться на существующие руководства по лечению того или иного клинического состояния. Рассмотрим некоторые из них.

**Лечение артериальной гипертензии.** Для длительного лечения АГ можно использовать любые ИАПФ, за исключением короткодействующего каптоприла, который остается одним из немногих препаратов в Украине для купирования гипертензивных кризов [3, 11, 38, 39]. Возможны некоторые предпочтения в назначении тех или иных ИАПФ в зависимости от наличия сопутствующей патологии. Так, при заболеваниях печени (цирроз, гепатит с печеночной недостаточностью) предпочтительно назначение ИАПФ с почечным (эналаприл, лизиноприл, периндоприл, беназеприл, квинаприл) или двойным (моэксиприл, рамиприл, фозиноприл, спираприл) путем выведения. При снижении скорости клубочковой фильтрации ( $<30$  мл/мин) более безопасно назначение ИАПФ с печеночным (трандолаприл) или двойным путем выведения. Однако при условиях качественного жесткого лабораторного контроля при обоих состояниях возможно назначение и любых других ИАПФ. Гидрофильные ИАПФ (лизиноприл) можно назначать при длительной терапии нестероидными противовоспалительными пре-

паратрами [1, 7, 10]. Имеются также доказательства, что у курильщиков лизиноприл реже вызывает кашель, чем другие ИАПФ [7]. Согласно руководствам, лизиноприл также эффективен при наличии ретинопатии, мигрени, изолированной систолической АГ [11, 13, 17, 60, 78].

Среди многообразия различных генерических лизиноприлов на украинском рынке представлен и Витоприл (STADA, Германия). В отделе симптоматических гипертензий ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» изучали антигипертензивную эффективность данного препарата у пациентов с мягкой и умеренной АГ [6]. Установлено, что лечение Витоприлом в виде моно- или комбинированной с гидрохлортиазидом терапии на протяжении 2 мес приводило к достоверному снижению уровней офисного АД с  $(164,4 \pm 1,2) / (100,5 \pm 0,9)$  до  $(133,7 \pm 1,1) / (82,3 \pm 1,0)$  мм рт. ст. Целевого АД достигли у 85,2 % пациентов. На фоне лечения Витоприлом наблюдали достоверное снижение уровней среднесуточного, дневного, ночного САД/ДАД – соответственно на 19,2/10,6, 18,8/14,8 и 19,9/5,8 мм рт. ст. Целевого среднесуточного АД ( $< 120/80$  мм рт. ст.) достигли у 63 % пациентов. Применение Витоприла также обеспечивало достоверное снижение величины и скорости утреннего подъема САД и частоты сокращений сердца, характеризовалось малой частотой возникновения побочных явлений (16,6 %) и частотой отмены (10 %). Витоприл не приводил к достоверным изменениям биохимических показателей, которые изучались.

Таким образом, не существует значимых преимуществ так называемых «новых» ИАПФ перед «старыми» в лечении АГ.

#### **Лечение сердечной недостаточности.**

Согласно действующим рекомендациям по лечению СН, ИАПФ являются обязательной составляющей (при их переносимости) ведения пациентов с данной патологией [72]. Эти препараты способствуют улучшению выживаемости больных и уменьшают частоту госпитализаций. В рекомендации Европейского общества кардиологов 2008 г. внесены ИАПФ, которые имеют наибольшую доказательную базу эффективности при СН: эналаприл, каптоприл, лизиноприл, рамиприл, трандолаприл [72]. Впервые благоприятное влияние эналаприла на прогноз жизни больных с СН продемонстрировано в исследовании CONSENSUS [25, 75]. Оно было досрочно прекращено после того, как стало очевидным,

что смертность в группе больных, леченных эналаприлом, на 27 % была ниже, чем в контрольной. В последующие годы выполнено несколько десятков рандомизированных испытаний (SAVE, AIRE, TRACE, SOLVD, GISSI-3, ATLAS), которые подтвердили результаты CONSENSUS [31, 33, 37, 43, 48, 54, 55, 63, 65, 68, 70, 78, 79, 86, 89]. По сводным данным, применение ИАПФ снижает смертность больных с СН в среднем на 23 % и уменьшает общее число случаев смерти и госпитализации в связи с декомпенсацией СН в среднем на 35 % (K. Swedberg и соавт., 2005).

В исследовании SOLVD-PREVENTION у пациентов с низкой фракцией выброса (меньше 40 %), эналаприл предупреждал возникновение клинических проявлений СН [79]. Полученные в ходе испытаний ATLAS, GISSI-3, EUCLID результаты дали основание утверждать, что длительная терапия лизиноприлом также эффективно влияет на выживаемость и заболеваемость пациентов на всех этапах развития СН. При этом в исследовании ATLAS было показано, что при СН назначение лизиноприла в низких дозах сопровождалось достоверно большей вероятностью развития комбинированной конечной точки (смерть от всех причин и госпитализации от всех причин), чем при назначении высоких доз [54]. В исследовании NETWORK при назначении эналаприла в дозах 2,5; 5 и 10 мг дважды в день не отмечено достоверных различий по конечным точкам в группах с разной дозировкой [77]. Ни в одном из исследований не показаны различия в назначении средних и высоких доз ИАПФ. Поэтому существующие руководства лишь рекомендуют достигать целевых доз ИАПФ при условии их хорошей переносимости. Трандолаприл (исследование TRACE), рамиприл (AIRE) и каптоприл (SAVE) были эффективны у пациентов после ИМ при наличии систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ). При диастолической дисфункции ЛЖ назначение ИАПФ показано при наличии клинических проявлений СН [28, 45, 48, 51, 73, 85]. Нет убедительных доказательств, что какой-либо ИАПФ имеет преимущества при диастолической дисфункции.

Таким образом, для лечения СН и систолической дисфункции ЛЖ предпочтительно назначать ИАПФ, которые имеют наиболее убедительные доказательства эффективности, полученные в больших рандомизированных исследованиях и, соответственно, вошедшие в руко-



Таблица 3

Влияние ИАПФ на развитие конечных точек у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией

Исследование	Препараты сравнения	Тип анализа (по конечным точкам)	Относительный риск снижения всех сердечно-сосудистых событий, %	Относительный риск снижения смерти, %	Относительный риск снижения микроваскулярных конечных точек, %
ABCD	Эналаприл / низолдипин	Первичный	67	33	Не сообщалось
FACET	Фозиноприл / амлодипин	Первичный	51	19	Не сообщалось
CAPP	Каптоприл / тиазиды или β-АБ	В подгруппах	41	46	Не сообщалось
UKPDS	Каптоприл / ателолол	Первичный	-29*	-14*	-29*
STOP-2	ИАПФ / диуретики или β-АБ ИАПФ / антагонисты кальция	В подгруппах	15 6**	12 -14*	Не сообщалось Не сообщалось
ALLHAT	Лизиноприл / хлорталидон	Вторичный	-8*	-2*	Не сообщалось
ADVANCE	Периндоприл и индапамид / плацебо	Первичный	8* (9 макро + микро)	14 (от всех причин) 18 (сердечно-сосудистая смерть)	9*

**Примечание.** \* – не достоверно; \*\* – риск возникновения инфаркта миокарда в группе приема ИАПФ был меньше (относительный риск 0,51, доверительный интервал 0,28–0,92) по сравнению с таковым в группе приема антагонистов кальция; β-АБ – β-адреноблокаторы.

водства по лечению СН, – эналаприл, каптоприл, лизиноприл, рамиприл, трандолаприл и, возможно, фозиноприл (одобрено FDA). При диастолической дисфункции возможно назначение любых ИАПФ [22, 47].

**Сахарный диабет.** ИАПФ у пациентов с СД показаны как препараты первой линии для лечения АГ и диабетической нефропатии (см. раздел ниже). Влияние ИАПФ на развитие конечных точек у пациентов с СД и АГ представлено в табл. 3. Для большинства ИАПФ, в том числе так называемых «старых», доказана эффективность у больных данной категории при наличии АГ по влиянию на прогноз. У пациентов с СД 1-го типа лизиноприл приводил к уменьшению прогрессирования (при ее наличии в небольшой степени) или предупреждению возникновения ретинопатии независимо от наличия АГ [17, 76]. Поэтому одним из показаний к применению лизиноприла и является СД 1-го типа. Уменьшение ретинопатии было также отмечено в исследовании UKPDS при более интенсивном контроле АД [83, 84]. Предупреждение развития микроальбуминурии доказано в исследовании P. Ruggenenti и соавторов для трандолаприла у пациентов с СД и АГ и у пациентов с высоким риском для рамиприла [62, 88].

Следует отметить, что ни в рекомендациях Американской ассоциации эндокринологов [8],

ни в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии не выделяют преимуществ каких-либо отдельных ИАПФ при СД, но подчеркивается важность контроля АД. В исследовании ADVANCE было показано, что дополнительное рутинное назначение антигипертензивной терапии в виде комбинации периндоприла и индапамида приводит к достоверному снижению риска возникновения макро- и микрососудистых событий на 9 % (но недостоверно отдельно для макрососудистых и отдельно для микрососудистых событий), общей смертности – на 14 % и риска возникновения кардиоваскулярной смерти – на 18 %. Кроме того, у пациентов с СД, даже имеющих нормальное АД, использование антигипертензивной терапии способствовало снижению вероятности появления микроальбуминурии на 21 %. В этом исследовании было подтверждено преимущество достижения более низкого уровня САД (< 135 мм рт. ст.) по сравнению с более высоким (< 140 мм рт. ст.). Однако в исследовании ACCORD BP более интенсивное лечение пациентов с СД (САД < 120 мм рт. ст.) по сравнению с обычным (САД < 140 мм рт. ст.) не привело к достоверному снижению частоты первичной конечной точки (сердечно-сосудистых событий), но отмечено достоверное снижение частоты развития инсульта на 41 %. Поэтому

Таблица 4

Рекомендации Европейского общества гипертензии относительно лечения пациентов с поражением почек

Тип поражения почек	Целевое АД, мм рт. ст.	Препарат выбора	Другие антигипертензивные способы достижения целевого АД (А)
Диабетическая нефропатия	< 130/80 (В)	ИАПФ или БРА (А)	Диуретики, затем β-АБ, антагонисты кальция (А)
Недиабетическая нефропатия с признаками почечной недостаточности	< 130/80 (А)	ИАПФ (А)	Диуретики, затем β-АБ, антагонисты кальция (А)
Недиабетическая нефропатия без признаков почечной недостаточности	< 130/80 (В)	Любой из препаратов первого ряда	Диуретики, ИАПФ, БРА, затем β-АБ, антагонисты кальция (А)
Поражение почек после трансплантации	< 130/80 (В)	Любой из препаратов первого ряда	Антагонисты кальция, диуретики, ИАПФ, БРА, β-АБ (А)

**Примечание.** В скобках указан уровень доказательности. БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; β-АБ – β-адреноблокаторы.

Таблица 5

Исследования по использованию ИАПФ при диабетической нефропатии (адаптировано из рекомендаций Американской фундаментации заболеваний почек)

Исследование	n	Исходно			Препараты сравнения	Клинические исходы			
		СКФ, мл/мин	Протеинурия, мг/сут	Среднее АД, мм рт.ст.		Прогрессирование почечной патологии	Протеинурия	Влияние на прогноз	Влияние на ГЛЖ
<b>Сахарный диабет 1-го типа</b>									
<i>ИАПФ по сравнению с плацебо</i>									
Lewis, 1993	409	84	2500	137/85	Каптоприл/плацебо	+			
<i>ИАПФ по сравнению с дигидропиридиновыми антагонистами кальция</i>									
Tarnow, 1999	52	88	1338	152/95	Лизиноприл/низолдипин				НД
<i>ИАПФ по сравнению с дигидропиридиновыми антагонистами кальция или β-АБ</i>									
Sawicki, 1997	33	80	1800	146/90	Рамиприл/фелодипин Рамиприл/метопролол	НД НД	НД НД		
<b>Сахарный диабет 2-го типа</b>									
<i>ИАПФ по сравнению с плацебо</i>									
Trevisan, 1995	152	Креатинин сыворотки 1,0 мг/дл	89	147/90	Рамиприл/плацебо		+		
Ruggenenti, 2004	1204	Креатинин сыворотки 0,9 мг/дл	7,2	151/87	Трандолаприл/плацебо		+		
<i>ИАПФ и недигидропиридиновые антагонисты кальция по сравнению с плацебо</i>									
Ruggenenti, 2004	1204	Креатинин сыворотки 0,9 мг/дл	7,6	151/87	Трандолаприл и верапамил/плацебо		+		
<i>ИАПФ по сравнению с диуретиком</i>									
Rahman, 2005	3674 5944 1888 5433	103 75 50 (<60) 50 (30–59)	–	146/85 146/84 147/83	Лизиноприл/хлорталидон	НД НД НД НД		НД	
<i>ИАПФ по сравнению с β-АБ</i>									
Bakris, 1998	34	67	2700	155/97	Лизиноприл/атенолол	+			
Schnack, 1996	105	82	127 мг/г креатинина	170/100	Рамиприл/атенолол		+		

Продолжение таблицы

Исследование	n	Исходно			Препараты сравнения	Клинические исходы			
		СКФ, мл/мин	Протеинурия, мг/сут	Среднее АД, мм рт. ст.		Прогрессирование почечной патологии	Протеинурия	Влияние на прогноз	Влияние на ГЛЖ
<i>ИАПФ по сравнению с дигидропиридиновыми антагонистами кальция</i>									
Schrier, 2002	480	82	30–300	137/84	Эналаприл/низолдипин	НД			
Estacio, 2000	470	83	30–300	156/98	Эналаприл/низолдипин	НД			
Agardh, 1996	335	102	94	163/99	Лизиноприл/нифедипин		+		
De Cesaris, 1996	46	148	151	155/100	Беназеприл/никардипин		+		
Chan, 1992	102	66	65	120 (среднее АД)	Эналаприл/нифедипин		+		
Chan, 2000	102	74	73	172/92	Эналаприл/нифедипин		+		
Veussi, 1996	18	110	76	183/95	Цилазаприл/амлодипин	НД			
<i>ИАПФ по сравнению с дигидропиридиновыми антагонистами кальция</i>									
Bakris, 1996	36	67	2700	155/97	Лизиноприл/верапамил	НД			

**Примечание.** НД – не достоверно, СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.

пока только рекомендации говорят о необходимости стремиться достигать уровня САД ближе к 130 мм рт. ст. При монотерапии ИАПФ это удается редко, поэтому часто необходима комбинация. Согласно рекомендациям Американского общества эндокринологов и Американского общества нефрологов, при диабетической нефропатии оптимальной является комбинация ИАПФ и диуретика, возможна также комбинация ИАПФ с антагонистами кальция недигидропиридинового ряда [8, 23, 67].

**Нефропатия.** ИАПФ в настоящее время с успехом применяют в нефрологической практике [13, 15, 50]. Нефропротекторный эффект этой группы препаратов, связанный с устранением неиммунных механизмов прогрессирования почечной патологии, остается максимальным по сравнению с другими лекарственными средствами. Применение ИАПФ показано как при первично-почечных заболеваниях (гломеруло-нефритах различного происхождения, первично сморщенной почке), так и при вторичных нефропатиях (особенно при диабетической нефропатии у больных с СД), как при сниженной клубочковой фильтрации, так и при нормальной (табл. 4). Нефропротекторный эффект ИАПФ проявляется на всех стадиях поражения почек:

– на стадии микроальбуминурии (при диабетической нефропатии) возможно остановить прогрессирование патологического процесса в почках;

– на стадии протеинурии возможно стабилизировать фильтрационную функцию почек и затормозить развитие поражения;

– на стадии почечной недостаточности возможно существенно продлить период до проведения диализа или трансплантации почки.

Начало клинического использования ИАПФ при поражении почек было положено в 80-е годы группами Н.-Н. Parving и S. Bjork, которые исследовали эффективность каптоприла у пациентов с инсулинозависимым СД по сравнению с плацебо и другими антигипертензивными препаратами. В других исследованиях было показано позитивное влияние эналаприла по сравнению с β-адреноблокаторами и рамиприлом у пациентов с СД 1-го типа на процесс снижения уровня гломерулярной фильтрации и развитие протеинурии. В дальнейшем стали появляться работы об эффективности ИАПФ при СД 2-го типа и нефропатии (табл. 5). Так, в подисследовании MICRO-HOPE исследования HOPE применение рамиприла на протяжении 4,5 года привело к достоверному на 25 % снижению частоты

развития ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти. Доказательства о влиянии на регресс протеинурии были получены для эналаприла, лизиноприла, трандолаприла, фозиноприла, периндоприла и др. У пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ в исследовании SOLVD эналаприл предупреждал развитие выраженной протеинурии у больных с СД. В исследовании BRILLIANT лизиноприл, по сравнению с нифедипином пролонгированного действия, приводил к более выраженному уменьшению выделения белка с мочой. В испытании CALM при почти одинаковом снижении АД лизиноприл в большей степени обеспечивал снижение уровня альбуминурии, по сравнению с кандесартаном, а при их комбинации влияние на АД и регресс протеинурии усиливалось. В исследовании DETAIL эналаприл не уступал телмисартану по положительному влиянию на функцию почек. В настоящее время проводится исследование у пациентов с диабетической нефропатией VA Nephron-D, в котором сравнивают эффективность лозартана с комбинацией лозартана и лизиноприла [32].

При недиабетическом поражении изучение влияния ИАПФ началось с исследования T. Hannedouche и соавторов, в котором у 100 пациентов с хронической почечной недостаточностью (уровень креатинина сыворотки 200–400 мкмоль/л) эналаприл, по сравнению с β-адреноблокаторами, несмотря на одинаковый уровень снижения АД, значительно замедлял развитие конечной стадии почечной недостаточности и смерти. Затем в исследовании REIN было продемонстрировано положительное влияние рамиприла на частоту развития конечной стадии почечной недостаточности при недиабетическом поражении почек. Рамиприл также был эффективен у афроамериканцев при гипертензивном нефросклерозе и почечной недостаточности в исследовании AASK [20, 23, 43, 62, 80, 89].

ИАПФ, наряду с блокаторами рецепторов ангиотензина II, являются средством выбора у пациентов с диабетической нефропатией, так как они предотвращают прогрессирование поражения почек у этой категории больных. При этом, при СД 1-го типа с АГ и нефропатии преимущество отдают ИАПФ, а при СД 2-го типа – блокаторам рецепторов ангиотензина II. При нефропатиях недиабетической этиологии назначение ИАПФ пациентам со сниженной клубочковой фильтрацией обязательно (см.

табл. 4). При отсутствии почечной недостаточности можно назначать любые антигипертензивные препараты.

Назначая ИАПФ при нефропатиях, как уже говорилось выше, следует придерживаться рекомендаций по дозировке (см. табл. 1). При этом современные рекомендации не отдают предпочтения ни одному из ИАПФ.

Таким образом, в настоящее время нет определенных доказательств, что какой-либо ИАПФ превосходит другие по влиянию на поражение почек. Есть препараты более исследованные и менее исследованные, но практически для всех имеются доказательства или большей эффективности в предотвращении / регрессе протеинурии, или не меньшей эффективности, чем у препаратов сравнения.

**Ишемическая болезнь сердца.** У пациентов с острым ИМ показаниями к назначению ИАПФ являются передняя локализация инфаркта, обширное поражение, отсутствие реперфузии, систолическая дисфункция ЛЖ или клинические проявления СН, СД [18, 35, 40, 45, 46, 49, 85, 89].

В некоторых исследованиях показана эффективность ИАПФ при их назначении в первые сутки ИМ и в более поздний период. При раннем (первые 24–36 ч) короткосрочном назначении отмечено незначительное благоприятное влияние ИАПФ на смертность у пациентов, которых включали в исследование неселективно. Так, в исследовании ISIS-4 у 58 050 пациентов с острым ИМ применяли или каптоприл, или плацебо [29, 42]. На протяжении 5 нед достоверно смертность была ниже в группе каптоприла – на 4,9 смерти меньше на 1000 пациентов. У пациентов с перенесенным ранее ИМ или клиническими проявлениями СН эффективность каптоприла была выше – соответственно на 18 и 14 смертей меньше на 1000 пациентов. При иной, чем передняя, локализации ИМ не отмечено преимуществ каптоприла. В исследовании GISSI-3 было включено 19 394 пациента, которые были рандомизированы получать лизиноприл или плацебо [31, 33–35, 55]. Смертность через 6 нед приема была ниже в группе лизиноприла. Различия сохранялись и на этапе 6 мес. В исследовании SMILE показано снижение смертности или возникновения тяжелой СН при передней локализации ИМ под влиянием зофеноприла [12]. Метаанализ Myocardial Infarction Collaborative

Group подтвердил преимущества раннего назначения ИАПФ при остром ИМ у пациентов с высоким риском (с передней локализацией ИМ, СН, СД и др.) [9]. При этом наибольшее количество жизней спасают уже на протяжении первой недели применения ИАПФ [14].

Благоприятное воздействие ИАПФ при использовании их в более поздние (3-и–10-е сутки) сроки после ИМ доказано для каптоприла (исследование SAVE) и трандолаприла (TRACE) у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ, а также для рамиприла (AIRE) у пациентов с клиническими проявлениями СН.

При стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) и относительно низком сердечно-сосудистом риске благоприятное влияние на прогноз было продемонстрировано для периндоприла в исследовании EUROPA: достаточно пролечить 50 пациентов на протяжении 4,2 года для того, чтобы предупредить одно сердечно-сосудистое событие (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или внезапная смерть) [26, 30]. При этом, в данное исследование включали пациентов без дисфункции ЛЖ и клинических признаков СН (средний возраст 60 лет). АГ имели только 27 % пациентов, большинство (85 %) из включенных – мужчины, СД был лишь у 11 %. ИМ перенесли 64 %, ангиографически подтвержденную ИБС имели 61 %, реваскуляризирующие вмешательства перенесли 55 % и только лишь позитивный стресс-тест имели 5 %. В связи с тем, что периндоприл был эффективен независимо от наличия СД или АГ, многие врачи стали активно всем своим пациентам с АГ назначать только периндоприл, мотивируя это тем, что ИБС – это распространенное заболевание в Украине (согласно статистике 60 % больных с АГ в Украине имеют и ИБС). При этом забывают, что исследование EUROPA планировалось именно для больных с ИБС без СН, а не для пациентов с АГ и ИБС. Более того, из исследования EUROPA исходно исключали пациентов с уровнем АД более 180/100 мм рт. ст. Средний уровень АД в начале исследования составил 137/82 мм рт. ст. Поэтому трактовать его результаты с позиций антигипертензивной терапии у больных с АГ и ИБС не представляется возможным. Для больных с АГ (в том числе и с ИБС) улучшение прогноза связано, прежде всего, со снижением АД. При наличии же клинических признаков СН результаты исследования EUROPA вообще неприменимы, поскольку таких пациентов не

допускали к участию в исследовании. Безусловно, СН не исключает возможность назначения периндоприла, который в некоторых исследованиях уменьшал ремоделирование ЛЖ [21]. Однако при этом нельзя *a priori* отвергать другие ИАПФ, для которых доказано благоприятное влияние на прогноз при СН и которые рекомендованы руководствами.

Учитывать также следует то, что периндоприл в исследовании EUROPA достоверно снижал уровень АД – разница с группой плацебо составила 5/2 мм рт. ст. у всех пациентов, и она была больше в некоторых подгруппах; это не позволяет утверждать, что эффективность периндоприла не зависела от его антигипертензивного эффекта.

Также нельзя забывать и о том, что ИБС должна быть верифицирована. Очень часто ИБС диагностируют на основании возраста пациента, наличия любых болей в области сердца без проведения нагрузочных тестов или коронарографии. В США ИБС имеют 16 млн взрослого населения, а АГ – 65 млн, то есть соотношение АГ и ИБС составляет 4,06. В Украине же в 2009 г. было зарегистрировано 11,9 млн больных с АГ и 8,7 млн больных с ИБС, то есть соотношение составляет 1,4. Получается, что в Украине значительно больше распространенность ИБС, чем в США. Можно предполагать, что выявление АГ в Украине хуже, однако по результатам эпидемиологических исследований, 33 % украинцев страдают АГ, что очень близко к данным официальной статистики – 31 %. Можно также говорить о расовых различиях – в США большая доля афроамериканцев, которые меньше страдают ИБС и больше АГ. Однако маловероятно, что это даст уж очень большую разницу в распространенности ИБС. Или можно утверждать, что в Украине живут особенные люди с большим количеством факторов риска развития ИБС, что сомнительно. При этом можно также говорить, что диагностика ИБС в Украине оставляет желать лучшего. Поэтому мотивировка, что большее количество пациентов с АГ имеют ИБС и поэтому им нужно назначать периндоприл, безосновательна.

Несколько отличается от испытания EUROPA исследование HOPE [69, 87, 88]. В него включали больных в возрасте старше 55 лет с более высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений как с ИБС, так и без ИБС, но с СД или перенесенным инсультом / заболеваниями периферических артерий, которым назначали



или рамиприл, или плацебо. Это исследование было спланировано не для изучения антигипертензивного влияния рамиприла, а для оценки возможностей назначения антигипертензивного препарата у пациентов с высоким риском. Было показано снижение частоты возникновения первичной конечной точки (инсульт + ИМ + сердечно-сосудистая смерть) на 22 %, а при СД – на 25 %, по сравнению с плацебо. При этом, в группе приема рамиприла отмечено большее снижение АД – разница составляла от 4/2 до 2/1 мм рт. ст. на различных этапах исследования, что, безусловно, могло играть ведущую роль в уменьшении частоты развития осложнений [69]. В группе пациентов с СД разница по ДАД составила 4 мм рт. ст., что обеспечило снижение частоты возникновения первичной конечной точки на 50 %. Основным выводом данного исследования было то, что дополнительное снижение АД на фоне назначения антигипертензивного препарата обеспечивает у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском снижение частоты развития кардиоваскулярных осложнений. Выводы об «уникальности» рамиприла не имеют достаточного подтверждения при различиях по уровню АД. В исследовании ONTARGET у такой же категории пациентов с высоким риском телмисартан, сравниваемый в испытании TRANSCEND с плацебо, по влиянию на конечные точки оказался не менее эффективным, чем рамиприл [87].

С другой стороны, если сравнивать данные об эффективности рамиприла у пациентов с СН, то из 7105 пациентов, которые приняли участие в рандомизированных исследованиях по СН и в

которых была показана эффективность ИАПФ, только 17,2 % принимали рамиприл, остальные же – другие ИАПФ [57]. Из 100 000 пациентов в острый период ИМ, которым назначали ИАПФ, рамиприл не получал ни один пациент. В исследовании HOPE СН была критерием исключения, а срок после перенесенного ИМ составлял в среднем один год. Таким образом, на основании результатов исследования HOPE нельзя говорить об эффективности рамиприла у всех специфических категорий пациентов без исключения. Для этого нужны спланированные исследования. Конечно, для врачей удобно иметь «универсальный» препарат, который можно назначить пациенту с любой кардиальной патологией, но исследование HOPE не дает оснований считать рамиприл таким «универсальным» средством. Безусловно, рамиприл был эффективным у больных с СН в поздние сроки ИМ (исследование AIRE), у пациентов с диабетической и недиабетической нефропатией (REIN, ASSK). Однако нельзя отвергать эффективность и других ИАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II при тех же патологиях и возможность их назначения, в отличие от рамиприла, в первые сутки ИМ (лизиноприл, каптоприл, валсартан, зофеноприл). Один из исследователей в своей статье «Hype or hope» («Назойливая реклама или надежда») так прокомментировал данные о том, что в Канаде значительно выросло назначение рамиприла после публикации результатов исследования HOPE [82]: «...это больше пускание пыли в глаза, чем действительно результаты HOPE, увеличение числа назначений не пропорционально данным, поддерживающим исполь-

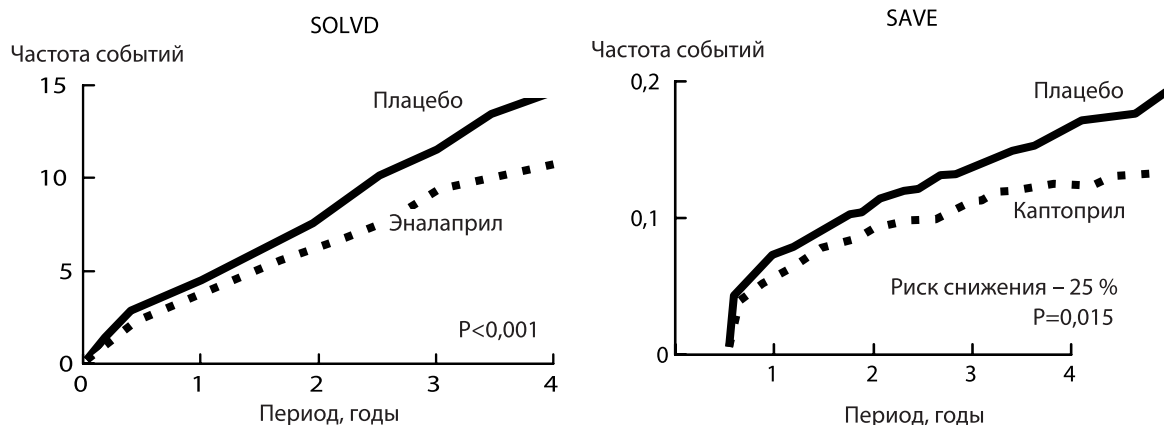


Рис. 3. Снижение частоты возникновения инфаркта миокарда под влиянием эналаприла и каптоприла у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка в исследованиях SOLVD и SAVE.

зование этого препарата, и, в основном, является результатом интенсивного маркетинга» [57].

Следует также отметить, что у пациентов с АГ (особенно с высоким риском) назначение «старых» ИАПФ приводило к снижению частоты развития коронарных событий и, прежде всего, ИМ. Так, в исследовании ANBP-2 эналаприл, по сравнению с диуретиком, достоверно уменьшал вероятность развития первого ИМ на 32 % ( $P=0,04$ ). В исследовании ALLHAT включали пациентов с АГ и одним из факторов риска развития ИБС. Оказалось, что лизиноприл был таким же эффективным в предупреждении первичной конечной точки (ИМ или смерть от ИБС), как и амлодипин, и хлорталидон [11].

В исследованиях SAVE и SOLVD назначение каптоприла и эналаприла пациентам с систолической дисфункцией ЛЖ приводило к достоверному и значительному снижению частоты возникновения ИМ (рис. 3) и нестабильной стенокардии, что позволяет назначать эти ИАПФ данной категории больных для профилактики коронарных событий. Иными словами, так называемые «старые» ИАПФ также обладают способностью предупреждать возникновение коронарных событий у пациентов, уже имеющих ИБС (в исследовании SAVE включали только больных после ИМ, а в исследовании SOLVD большинство имели ИБС).

В испытаниях PEACE и QUITE изучали влияние трандолаприла и квинаприла на частоту развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС без СН [80]. Оказалось, что в целом частота развития осложнений у данной категории пациентов очень низкая. Что объяснялось, прежде всего, включением менее тяжелой категории больных, чем в исследованиях HOPE и EUROPA, из-за того, что их значительно лучше лечили – проводили полноценную антиангинальную, антигипертензивную, липидоснижающую, антитромбоцитарную терапию и реваскуляризирующие вмешательства (более 70 %). И добавление данных ИАПФ не привело к дополнительному благоприятному воздействию. То есть, если, кроме ИБС, у пациента нет других патологических состояний (СД, АГ, СН, асимптомной дисфункции ЛЖ, постинфарктного кардиосклероза) и он получает достаточную терапию, которая, в том числе, позволяет контролировать АД, то нет необходимости назначать дополнительно ИАПФ, согласно действующим рекомендациям. Необходимо сопоставлять

риск развития побочных явлений, соотносить затраты – эффективность и использовать дозы и препараты с доказанной эффективностью при этих показаниях.

Существующие рекомендации не исключают назначения так называемых «старых» ИАПФ, так как имеются доказательства их эффективности при остром ИМ, постинфарктном кардиосклерозе с СН и для предупреждения и лечения диабетической нефропатии. Возможно также назначение телмисартана пациентам с высоким риском, эффективность которого была не хуже, чем рамиприла, в исследовании ONTARGET, или валсартана после перенесенного ИМ [56]. И если это пациент с АГ, то, вероятно, что любые ИАПФ, снижая АД, будут эффективны для предупреждения возникновения коронарных событий. В post hoc анализе исследования CAMELOT было показано, что у пациентов со стабильной стенокардией (60 % имели АГ, исходное АД – 129/78 мм рт. ст.) и ангиографически подтвержденным коронарным атеросклерозом, не требующим реваскуляризации, которые были рандомизированы получать амлодипин, эналаприл или плацебо на протяжении 2 лет наряду с основной терапией (83 % получали статины, 75 % –  $\beta$ -адренблокаторы, 95 % – ацетилсалициловую кислоту), эналаприл, также как и амлодипин, уменьшал вероятность возникновения комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или инсульт, ИМ) на 29 %. При этом существовала зависимость между прогрессированием атеросклеротической бляшки и снижением АД [52].

## Выводы

Несмотря на различия в химической структуре и фармакокинетике, большинство ИАПФ одинаково эффективны при различной сердечно-сосудистой и сопряженной с ней патологией. Есть препараты, менее изученные в больших исследованиях (например, спираприл) и более изученные. Среди последних так называемые «старые» ИАПФ занимают как раз не последнее место. Они в такой же степени снижают АД при сопоставлении в эквивалентных дозах, могут назначаться один раз в сутки (лизиноприл, комбинация эналаприла и диуретика), имеют клиническую доказательную базу эффективности у пациентов с АГ, СД, СН или систолической дисфункцией ЛЖ любой этиологии,

нефропатиями. Они способны предупреждать развитие коронарных событий у пациентов с АГ, СН или систолической дисфункцией ЛЖ. Они улучшают прогноз при назначении в первые сутки ИМ у пациентов с высоким риском, чего нельзя сказать о некоторых «новых» ИАПФ. Поэтому отказываться от их применения в настоящее время нет никакого смысла. Тем более это касается Украины – страны, в которой существуют немалые экономические трудности, когда пациент сам вынужден приобретать себе лекарства. А именно «старые» ИАПФ выпускаются в виде генериков в значительном количестве и имеют, соответственно, более низкую стоимость. Даже в высокоразвитых странах, например в США, в топ-тройку среди всех назначаемых препаратов, наряду с симвастатином и L-тироксинном, входит лизиноприл – 81,3 млн выписанных рецептов по итогам 2009 г. [19]. Во многом это благодаря наличию дешевых генерических препаратов лизиноприла и специальных программ по закупке генериков по низким ценам. Таким образом, в сегодняшней клинической практике отказываться от «старых» ИАПФ в пользу «новых» – не целесообразно.

## Литература

- Бобров В.А., Давыдова И.В., Медведенко О.И. Актуальные вопросы лекарственных взаимодействий в клинической практике. Как выбрать оптимальный ингибитор АПФ для больного, принимающего НПВС? // Укр. мед. часопис. – 2010. – № 1. – С. 43-48.
- Корзун А.И., Кириллова М.В. Сравнительная характеристика ингибиторов АПФ. – СПб: ВМедА, 2003. – 24 с.
- Майчук Е.Ю., Воеводина И.В. Современные представления об использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента для лечения артериальной гипертензии // Рус. мед. журн. – 2005. – Т. 13 (19). – С. 1287-1293.
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при лечении острого инфаркта миокарда // Кардиология. – 1997. – № 3. – С. 100-104.
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Романова Н.Е., Шатунова И.М. Клиническая фармакология основных классов антигипертензивных препаратов // Consilium Medicum. – 2000. – № 2 (3).
- Радченко Г.Д., Сіренко Ю.М. Досвід застосування лізиноприлу (Вітоприл) у пацієнтів з м'якою та помірно артеріальною гіпертензією // Укр. мед. часопис. – № 2. – С. 31-36.
- Сіренко Ю. Клінічні аспекти застосування лізиноприлу // Ліки України. – 2000. – № 9. – С. 51-54.
- ACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American association of clinical endocrinologists/medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus // Endocr. Pract. – 2007. – Vol. 13 (Suppl. 1). – P. 1-68.
- 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. – Vol. 97. – P. 2202-2201.
- 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.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group 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.
- Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators // New Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 332. – P. 80-85.
- Balazsi I., Takacs J. The effect of lisinopril in hypertensive patients with diabetic nephropathy // Diabetologia Hungarica. – 1999. – Vol. 7. – P.101-106.
- Ball S., Hall A., Murray G. Angiotensin-converting enzyme inhibitors after myocardial infarction: indications and timing // J. Amer. Coll. Cardiology. – 1995. – Vol. 25. – P. 42-46.
- Casas J.P., Chua W., Loukogeorgakis S. et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: Systematic review and meta-analysis // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 2026-2033.
- Cashin-Hemphill L., Holmvang G., Chan R. et al. Angiotensin converting enzyme inhibition as antiatherosclerotic therapy: no answer yet // Amer. J. Cardiology. – 1999. – Vol. 83. – P. 43-47.
- Chaturvedi N., Sjolie A.K., Stephenson J.M. et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 28-31.
- Chinese Cardiac Study (CCS-1) Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 14,962 patients with suspected acute MI: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // Chin. Med. J. – 1997. – Vol. 110. – P. 834-838.
- Choudhry N., Shrank W. Four-dollar generics – increased accessibility, impaired quality assurance // New Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 363. – P. 1885-1887.
- Chua D.Y., Bakris G.L. Diabetes and chronic kidney disease: tragedy and challenge // Blood Purif. – 2004. – Vol. 22. – P. 130-135.
- Cleland J.G., Tendera M., Adamus J. et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27 (19). – P. 2338-2345.
- 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.
- Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for diabetes and chronic kidney disease // Amer. J. Kidney Disease. – 2007. – Vol. 49 (Suppl.). – P. 1-180.
- Cohn J.N., Johnson G., Ziesche S. et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure // New Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 325. – P. 303-310.
- Collaborative Group Randomised trial of a perindopril-based bloodpressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 1033-1041.
- Daly C., Fox K., Remme W. et al. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 1369-1378.
- Dahloef B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovas-

- cular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – P. 995-1003.
28. Flather M., Yusuf S., Køber L. 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. – Vol. 355. – P. 1575-1581.
29. 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 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction // *Lancet*. – 1995. – Vol. 345. – P. 669-685.
30. Fox K.M. 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. – Vol. 362. – P. 782-788.
31. Franzosi M.G., Maggioni A.P., Santoro E. et al. Cost-effectiveness analysis of early lisinopril use in patients with acute myocardial infarction. Results from GISSI-3 trial // *Pharmacoeconomics*. – 1998. – Vol. 13 (3). – P. 337-346.
32. Fried L., Duckworth W., Zhang J. et al. for VA NEPHRON-D Investigators. Design of Combination Angiotensin Receptor Blocker and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor for Treatment of Diabetic Nephropathy (VA NEPHRON-D) // *Clin. J. Amer. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 4. – P. 361-368.
33. GISSI-3 Investigators 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 lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico // *Lancet*. – 1994. – Vol. 343. – P. 1115-1122.
34. Goa K.L., Balfour J.A., Zuanetti G. Lisinopril. A review of its pharmacology and clinical efficacy in the early management of acute myocardial infarction // *Drugs*. – 1996. – Vol. 52 (4). – P. 564-588.
35. Gottlieb S., Leor J., Shotan A. et al. Comparison of effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction in diabetic versus nondiabetic patients // *Amer. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 92. – P. 1020-1025.
36. 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. – Vol. 15. – P. 1659-1665.
37. Gustafsson I., Kober L., Gustafsson F. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandopril on mortality and morbidity in diabetes patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. Trace Study Group // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 1999. – Vol. 34. – P. 83-89.
38. 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. – Vol. 353. – P. 611-616.
39. Hansson L., Lindholm L.H., Ekbom T. et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study // *Lancet*. – 1999. – Vol. 354. – P. 1751-1756.
40. Heran B.S., Wong M.M., Heran I.K., Wright J.M. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. The Cochrane Collaboration // *Cochrane database of Systematic Reviews*. – 2008. – Issue 4. – Art.No.:CD003823. DOI:10.1002/14651858.CD003823.pub2.
41. Hirata K., Vlachopoulos C., Adji A., O'Rourke M.F. Benefits from angiotensin-converting enzyme inhibitor «beyond blood pressure lowering»: beyond blood pressure or beyond the brachial artery? // *J. Hypertension*. – 2005. – Vol. 23. – P. 551-556.
42. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction // *Lancet*. – 1995. – Vol. 345. – P. 669-685.
43. Jacobsen P., Andersen S., Jensen B.R., Parving H.H. Additive effect of ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade in type I diabetic patients with diabetic nephropathy // *J. Amer. Soc. Nephrol.* – 2003. – Vol. 114. – P. 992-999.
44. Jong P., Yusuf S., Rousseau M.F. et al. Effect of nealapril on 12 year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P. 1843-1848.
45. Kéber L., Torp-Pedersen C. Clinical characteristics and mortality of patients screened for entry into the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study // *Am. J. Cardiol.* – 1995. – Vol. 76 (1). – P. 1-5.
46. Kingma J.H., van Gilst W.H., Peels C.H. et al. Acute intervention with captopril during thrombolysis in patients with first anterior myocardial infarction. Results from the Captopril and Thrombolysis Study (CATS) // *Eur. Heart J.* – 1994. – Vol. 15 (7). – P. 898-907.
47. 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 hypertrophic obstructive cardiomyopathy // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97. – P. 1342-1347.
48. Kober L., Torp-Pedersen C., Carlsen J.E. et al. for the trandolapril cardiac evaluation (TRACE) study group: a clinical trial of the angiotensin converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // *New Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 33. – P. 1670-1676.
49. Latini R., Maggioni A.P., Flather M. et al. ACE inhibitor use in patients with myocardial infarction. Summary of evidence from clinical trials // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92 (10). – P. 3132-3137.
50. Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen I. et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: The Candesartan And LisinOpril Microalbuminuria (CALM) Study // *Brit. Med. J.* – 2000. – Vol. 321. – P. 1440-1444.
51. Narang R., Swedberg K., Cleland J.G. 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. – Vol. 17. – P. 120-134.
52. Nissen S., Tuzcu E., Libby P. 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. 2217-2225.
53. Northridge D.B., Rose E., Rafferty E.D. et al. A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of quinapril in mild, chronic heart failure // *Eur. Heart J.* – 1993. – Vol. 14. – P. 403-409.
54. 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.
55. Pedrazzini G., Santoro E., Latini R. et al., GISSI-3 Investigators Causes of death in patients with acute myocardial infarction treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: findings from the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto (GISSI)-3 trial // *Amer. Heart J.* – 2008. – Vol. 155 (2). – P. 388-394.
56. Pfeffer M.A., McMurray J.J.V., Velazquez E.J. 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 // *New Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 1893-1906.
57. Pilote L. Ramipril use in Canada: HOPE or HYPE? // *JAMA*. – 2003. – Vol. 168. – P. 568-569.



58. Poulter N., Wedel H., Dahlof B. et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 907-913.
59. PROGRESS Collaborative Group Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – P. 1033-1041.
60. Reisin E., Weir M.R., Falkner B. et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group // *Hypertension*. – 1997. – Vol. 30 (Pt. 1). – P. 140-145.
61. 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.
62. Ruggerenti P., Fassi A., Ilieva A.P. et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes // *New Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1941-1951.
63. Rutherford J.D., Pfeffer M.A., Moyé 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. 90 (4). – P. 1731-1738.
64. Rydén L., Armstrong P.W., Cleland J.G. et al. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 1967-1978.
65. Shekelle P.G., Rich M.W., Morton S.C. 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. Amer. Coll. Cardiology*. – 2003. – Vol. 41. – P. 1529-1538.
66. Staessen J.A., Birkenhager W.H. Evidence that new antihypertensives are superior to older drugs // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 869-871.
67. Standards of Medical Care in Diabetes – 2006. American Diabetes Association // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29 (Suppl. 1). – P. 4-42.
68. 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.
69. Svensson P., de Faire U., Sleight P. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressure: a HOPE substudy // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 38. – P. 28-32.
70. Swedberg K., Held P., Kjeksus J. et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II) // *New Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 327 (10). – P. 678-684.
71. Takai S., Yamamoto D., Jin D. et al. Inhibition of matrix metalloproteinase-9 activity by lisinopril after myocardial infarction in hamsters // *Eur. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 568 (1-3). – P. 231-233.
72. Task Force Members. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 2388-2442.
73. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure // *Lancet*. – 1993. – Vol. 342. – P. 821-828.
74. The CAFÉ Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trail (ASCOT) Investigators, CAFÉ Steering Committee and Writing Committee. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Conduit aortic Pressure and Clinical Outcomes: Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFÉ) Study // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. 1213-1225.
75. The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure // *New Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 316. – P. 1429-1435.
76. The EUCLID Study Group Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria // *Lancet*. – 1997. – Vol. 349. – P. 1787-1792.
77. The NETWORK investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure, a dose comparison // *Eur. Heart J.* – 1998. – Vol. 19. – P. 481-489.
78. The SOLVD Investigators Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure // *New Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 293-302.
79. 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.
80. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 1454-1470.
81. The Task force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris // *European Heart Journal*. doi:10.1093/eurheartj/ehj001
82. Tu K., Mamdani M.M., Jacka R.M. et al. The striking effect of the Heart Outcomes prevention Evaluation (HOPE) on ramipril prescribing in Ontario // *CMAJ*. – 2003. – Vol. 168. – P. 553-557.
83. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39 // *Brit. Med. J.* – 1998. – Vol. 317. – P. 713-720.
84. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 // *Brit. Med. J.* – 1998. – Vol. 317. – P. 703-713.
85. 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. – Vol. 24. – P. 28-66.
86. Vermees E., Ducharme A., Bourassa M.G. 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. – Vol. 107. – P. 1291-1296.
87. Yusuf S. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis // *Amer. J. Cardiology*. – 2002. – Vol. 89. – P. 18A-25A.
88. 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. – P. 145-153.
89. Zuanetti G., Latini R., Maggioni A.P. et al. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 4239-4245.



---

## Is it necessary to refuse from «old» angiotensin-converting enzyme inhibitors and choose «new» ones?

A.D. Radchenko

*Because of active promotions by large pharmaceutical companies, last time many physicians receive a lot of information about much more benefits of «new» ACE inhibitors than «old» ones and about their «unique» action mechanisms. This article reviews data answering following questions: what do pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of different ACE inhibitors mean for clinics? Are any differences in blood pressure reduction or blood pressure additional parameters result in differences of ACE inhibitor effects? Is any «unique» quality, that has only one ACE inhibitors and that is independent from its blood pressure reduction effects? Do we need to refuse from using «old» ACE inhibitors for the benefits of «new» ones? In conclusion, despite different chemical structures and pharmacokinetics, most ACE inhibitors are equal in treatment of cardiovascular and concomitant pathology. There are only less and more studied drugs. And «old» ACE inhibitors are not the worst. They decreased blood pressure as the «new» ones; they could be used once daily, they have the same proved clinical database of their effectiveness in patients with arterial hypertension, diabetes mellitus, heart failure or systolic dysfunction. They improve prognosis of patients with myocardial infarction and could be administered during the first day, contrary to «new» ACE inhibitors. Because of these, it is not necessary to refuse from using of «old» drugs for benefits of «new» ones. Especially it is not feasible in Ukraine, the country where patients buy drugs themselves. «Old» ACE inhibitors have many generics, which cost less.*