

# Эффективность применения ИАПФ у больных с ИБС и АГ, основанная на принципах доказательной медицины (фокус на зофеноприл)

А.Г.Евдокимова, В.В.Евдокимов, А.В.Сметанин, Н.А.Кожина  
ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России;  
ГБУЗ Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы

**И**шемическая болезнь сердца (ИБС) и ее осложнения остаются основной причиной сердечно-сосудистой смертности и в странах Европейского союза составляют более 1,9 млн смертей в год. Смертность от болезней кровообращения в Российской Федерации в 2006 г. составила 56,5% в общей структуре смертности. Из них около 1/2 приходится на смертность от ИБС [1].

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) рассматривается как основное ключевое звено в патогенезе сердечно-сосудистого континуума, а этапы континуума предопределяют поражение органов-мишеней (ПОМ). При этом развиваются эндотелиальная дисфункция (ЭД) сосудов, артериальная гипертензия (АГ), стабильная ИБС, инфаркт миокарда (ИМ), мозговой инсульт, вплоть до терминального ПОМ с формированием сердечно-сосудистой и почечной недостаточности.

Гиперактивность РААС способствует ремоделированию сердечно-сосудистой системы (ССС) и прогрессированию любого из кардиоваскулярных заболеваний, в первую очередь – ИБС.

По статистике в Европе ИБС и инсульт головного мозга определяют 90% всех заболеваний ССС [1].

## АГ и ИБС

Еще в ХХ в. клиницисты отмечали, что у одного и того же пациента одновременно могут наблюдаться два заболевания: АГ и ИБС. Между ними существует как прямая, так и непрямая причинная связь. С одной стороны, АГ напрямую способствует прогрессированию атеросклеротического поражения коронарных артерий, с другой – неблагоприятное влияние АГ опосредуется через развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Подобная ситуация хорошо иллюстрируется словами А.Л.Мясникова: «...в общепатологическом, эпидемиологическом, этиологическом отношении обе формы (гипертоническая болезнь и атеросклероз) настолько близки друг другу, что создается убеждение в их близости, если не единстве» [2]. Связь АГ и ИБС очень четко иллюстрируется результатами многоцентрового исследования Syst-Eur, в котором продемонстрировано отчетливое снижение частоты возникновения фатального и нефатального острого инфаркта миокарда (ОИМ) на фоне снижения АГ.

Естественно, возникает вопрос: что же объединяет АГ и ИБС? Согласно современным представлениям таким моментом является дисфункция эндотелия. Еще Virchow в середине XIX в. говорил о значении поражения интимы в развитии атеросклероза, это положение в 1903 г. повторил Jorges, а Thoma обратил внимание на утолщение средней оболочки артерий при атеросклерозе (при сохранении внешнего диаметра сосуда). По существу, высказывания видных патологов прошлого обращают внимание на изменения сосудов при АГ, что в настоящее время интерпретируется как ЭД, а также как «ремоделирование артерий» у больных, имеющих АГ.

Согласно современным воззрениям нарушение соотношения прессорных, пролиферативных и антидиуретических систем, с одной стороны, и вазодилатирующих, антипролиферативных и диуретических систем – с другой, обуславливает развитие и нарушение функции эндотелия, так называемую ЭД. При этом, вероятно, наибольшее значение в развитии ЭД имеет нарушение соотношения «ангиотензин II/оксид азота» (АТ II/NO). Как известно, АТ II обуславливает ряд процессов, каждый из которых является составным компонентом ЭД и ее следствием [3, 4].

К этим процессам можно отнести:

- рост (пролиферацию и гипертрофию) гладкомышечных клеток сосудистой стенки;
- миграцию гладкомышечных клеток в очаг атеросклеротического поражения;
- образование супероксидного радикала;
- активацию молекул адгезии и медиаторов воспаления;
- активацию моноцитов/макрофагов;
- влияние АТ II на тромбоциты;
- стимуляцию выработки ингибитора активатора плазминогена.

Повышение активации плазменной, и в особенности тканевой, РААС можно выявить уже на ранних стадиях как АГ, так и атеросклеротического процесса. РААС, по существу, играет исключительно важную роль в следующей цепи событий: повреждающие факторы – оксидативный стресс – ЭД – активация РААС – нарушение баланса NO и АТ II – усиление оксидативных реакций – дальнейшее усугубление дисфункции эндотелия – дальнейшие патологические процессы, затрагивающие органы-мишени.

Таким образом, сходство патогенеза ИБС и АГ позволяет подходить к их лечению с весьма сходных позиций.

ССС находится в непрерывном состоянии вазодилатации, поддерживая локальный кровоток. Вазодилатация осуществляется за счет продукции эндотелиального расслабляющего фактора (ЭРФ), идентифицированного как NO. Открытие ключевой роли NO в сердечно-сосудистом гомеостазе было удостоено Нобелевской премии в 1998 г. Нормально функционирующий эндотелий отличает непрерывная базальная выработка NO с помощью эндотелиальной NO-синтазы из L-аргинина [4, 5]. ЭРФ формируется спонтанно и после стимуляции рецепторов на эндотелиальных клетках. Наличие NO поддерживает нормальный базальный тонус сосудов и смягчает влияние вазоконстрикторных веществ разной природы. В то же время NO обладает ангиопротективными свойствами, подавляя пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов и моноцитов и предотвращая тем самым патологическую перестройку сосудистой стенки (ремоделирование), прогрессирование атеросклероза.

В артериях здоровых людей агрегация тромбоцитов вызывает эндотелийзависимую релаксацию. Эта релаксация является следствием действия выделяющихся из

тромбоцитов аденозиндифосфата и аденозинтрифосфата (АТФ) на рецепторы эндотелиальных клеток, связанных с формированием NO, обеспечивающим вазодилатацию (увеличение местного тока крови), а также ингибирование тромбоцитов в участках их активации. NO является мощным ингибитором адгезии и агрегации тромбоцитов. Это предотвращает сосудистый спазм и формирование тромба и, очевидно, играет важную защитную роль. Простациклин и NO потенцируют антиагрегантное действие на тромбоциты.

NO (ЭРФ), высвобождаемый эндотелиальными клетками, – химически нестабильное соединение с периодом полужизни в несколько секунд. Оно проникает внутрь сосудистой гладкой мышцы посредством диффузии и в тромбоциты, которые находятся в тесном контакте с эндотелием, поскольку они циркулируют на периферии потока крови в просвете кровеносных сосудов. Производимый эндотелием расслабляющий фактор стимулирует растворимую гуанилатциклазу в близлежащих клетках гладких мышц, благодаря чему повышается внутриклеточная концентрация циклического гуанозинмонофосфата, – вследствие этого происходит расслабление клетки гладкой мышцы и расширение сосуда. В просвете сосуда NO быстро инактивируется растворенным кислородом и бисупероксидными анионами. Когда NO достигает эритроцитов и диффундирует в них, он также инактивируется гемоглобином.

Эти эффекты предотвращают действие NO на расстоянии от места его высвобождения и объясняют, почему он в первую очередь является важным регулятором локального сосудистого тонуса и функции тромбоцитов. Следовательно, нарушение или отсутствие продукции NO вследствие дисфункции эндотелия не может быть компенсировано высвобождением NO из здоровых эндотелиальных клеток пограничной области.

В атеросклеротически измененных коронарных артериях повреждение эндотелийзависимых механизмов расширения может увеличить вазоконстрикторные реакции, уменьшить локальный ток крови и вести к преактивации циркулирующих тромбоцитов.

Идентифицировано множество факторов сердечно-сосудистого риска, которые нарушают функцию эндотелия, снижая образование NO и усиливая его разрушение. Среди них – АГ, дислипидемия, сахарный диабет (СД), курение и другие, менее изученные факторы.

Учитывая изложенное, долговременная программа лечения стенокардии не может быть сведена только к антиангинальной терапии, включающей применение нитратов, β-адреноблокаторов, антагонистов кальция, цитопротекторов. Необходимо назначать препараты, которые могут воздействовать на факторы сердечно-сосудистого риска и улучшать не только качество жизни, но и прогноз пациентов. Поэтому с новых позиций может быть рассмотрена роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в лечении АГ и ИБС.

### ИАПФ в лечении ИБС и АГ

Как уже было сказано, ИБС и АГ этиологически неразрывно связаны между собой, причем огромную роль в их прогрессировании играет активация РААС. Естественно, что в воздействии на эту патологическую цепь могут иметь существенное значение ИАПФ. Следует отметить, что по числу назначений антигипертензивных препаратов на 1-м месте находятся ИАПФ, которые обладают свойством, необходимыми при лечении АГ на современном уровне: эффективно снижают артериальное давление (АД), уменьшают ПОМ (сердце, сосуды, головной мозг, почки), улучшают качество жизни, хорошо переносятся и редко вызывают серьез-

ные побочные реакции [6–10]. В самом деле, эти препараты обладают широким спектром действия, потенциально полезным при нарушении нейрогормональной регуляции не только при АГ, но и при ИБС, и хронической сердечной недостаточности (ХСН). По современным представлениям, ИАПФ не только вызывают снижение тканевого и плазменного АТ II, но также снижают активность симпатoadrenalовой системы и увеличивают продукцию брадикинина [10]. Снижение деградации брадикинина обуславливает вазодилаторный эффект, повышение продукции NO, простациклина, тканевого активатора плазминогена. NO, кроме мощной вазодилатации, предупреждает агрегацию тромбоцитов и активацию ряда клеток (особенно моноцитов, способных трансформироваться в липидоудерживающие макрофаги), а также тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток – неотъемлемых компонентов атеросклеротического поражения артерий. Предполагается, что повреждение эндотелия прежде всего влияет на продукцию эндотелиальной синтазы, ответственной за синтез NO. Вазопротективный эффект ИАПФ способствует уменьшению дисфункции эндотелия, тем самым создавая дополнительные антиишемические эффекты.

При АГ ИАПФ (на органном уровне) прежде всего влияют на выраженность ГЛЖ, являющейся, как известно, независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений [11]. Механизмы действия ИАПФ, обуславливающие регрессию гипертрофии миокарда, весьма многообразны и могут быть сведены к следующему:

- снижение АД (ведущее к снижению внутрисосудистого давления);
- уменьшение ростового влияния АТ II на разную структуру миокарда;
- снижение адренергической стимуляции, обусловленной АТ II;
- снижение уровня эндотелина-1;
- увеличение продукции брадикинина.

Так, по данным наблюдения за 1893 больными АГ в течение 6 лет было показано, что увеличение толщины задней стенки левого желудочка (ЛЖ) всего на 1 мм увеличивает риск смертельных осложнений в 7 раз. Применение ИАПФ резко меняло данную ситуацию. Так, по результатам исследования TROFNI, 12-недельное применение лизиноприла достоверно снижало толщину задней стенки и межжелудочковой перегородки ЛЖ. В другом исследовании ELVERA двухгодичное применение лизиноприла также достоверно уменьшало индекс массы миокарда ЛЖ, причем эти сдвиги были уже статистически достоверны после 1 года лечения. Применение лизиноприла у больных АГ (исследование SAMPLE) нормализует концентрацию маркеров фиброза, объемную фракцию коллагена и концентрацию гидроксипролина в миокарде. В этом же исследовании показано благоприятное влияние лизиноприла на показатели диастолической функции сердца и диаметр кардиомиоцитов.

Влиянию ИАПФ на проявления ИБС посвящено достаточно большое количество исследований. Прежде всего, следует сказать, что широта многообразного механизма действия ИАПФ позволяет с успехом использовать эти препараты при самых разных формах ИБС [8, 10, 11]. Механизм антиишемического действия ИАПФ может быть сведен к следующим положениям:

- Нормализация функции эндотелия и усиление эндотелийзависимой коронарной вазодилатации.
- Новообразование капилляров в миокарде.
- Стимуляция высвобождения NO и простациклина.
- Цитопротективный эффект, опосредуемый брадикинином через V<sub>2</sub>-рецепторы.
- Уменьшение потребности миокарда в O<sub>2</sub> в результате обратного развития ГЛЖ у больных АГ.

- Нормализация показателей внутрисердечной гемодинамики.
- Торможение агрегации тромбоцитов и усиление фибринолитической активности плазмы крови.

Эти механизмы отражены в результатах ряда исследований, свидетельствующих о значимости ИАПФ при разных формах ИБС. Условно все эти исследования можно разделить на ряд групп. Так, в исследованиях AIRE, SAVE и TRACE назначение ИАПФ (рамиприла, каптоприла, трандолаприла) в период спустя 3–9 дней после перенесенного ОИМ и продолжавшееся в течение 1–3 лет (при этом больные были достаточно тяжелыми, так как имели клинически выраженную сердечную недостаточность или фракцию выброса менее 35%), показало снижение смертности в пределах 19–27%, внезапной смерти – на 22%.

В другой группе исследований ИАПФ назначался в пределах первых 24 ч после начала ОИМ. Так, в исследовании GISSI-3 лизиноприл, назначаемый в первые часы болезни (19 394 больных) в дозе 5 мг/сут (затем доза увеличивалась до 10 мг, при этом лечение продолжалось 6 нед), приводил к достоверному снижению смертности на 11%; анализ состояния больных старше 70 лет спустя 6 мес показал снижение на 9,5% комбинированной точки (смертность, дисфункция ЛЖ, сердечная недостаточность). В другом исследовании – SMILE [12] – зофеноприл назначался 1556 больным с ОИМ также в пределах 24 ч от начала болезни в начальной дозе 7,5 мг (дальнейшее повышение – до 30 мг/сут), лечение продолжалось также 6 нед. Спустя 1 год были получены удивительные результаты: отмечено снижение смертности на 29%.

Особенно интересными представляются исследования, в которых ИАПФ назначался с профилактической целью больным, имеющим высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний. В наиболее убедительном исследовании HOPE больные с высоким риском заболеваний ССС принимали рамиприл в течение 4,5 года. Результаты были впечатляющие: риск развития ОИМ, инсультов и сердечно-сосудистой смерти снижался на 22% с высокой степенью достоверности, общая смертность также снизилась на 16%.

Закончившееся в 2003 г. исследование EUROPA показало, что назначение периндоприла в дозе 8 мг/сут пациентам со стабильной формой ИБС приводило к снижению первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть + нефатальный ИМ + реваскуляризация миокарда) на 20%, вероятность развития фатального и нефатального ОИМ снизилась на 24%. В отечественных исследованиях было показано, что назначение эналаприла или лизиноприла достоверно снижало частоту ангинозных приступов (клинически манифест-

ных и выявлявшихся только при Холтеровском мониторинге) [1].

### Классификация ИАПФ

В настоящее время существует много классификаций ИАПФ, из которых чаще используется основанная на химическом строении (табл. 1). Наиболее широко представлены препараты, которые содержат карбоксильную группу (CO<sub>2</sub>); кроме того, в качестве радикала используются сульфгидрильная (SH) и фосфорильная (PO<sub>3</sub>) группы.

Существует классификация, основанная на степени липофильности разных ИАПФ. Со степенью липофильности связана способность преодолевать гематоэнцефалический барьер и возможно большее воздействие на тканевые АПФ. Данная классификация также учитывает, содержит ли препарат действующее вещество или является пролекарством (табл. 2).

Зофеноприл – оптимальный ИАПФ для лечения стенокардии в сочетании с АГ. Существует мнение, что для предупреждения и снятия толерантности к нитратам возможно назначение донаторов SH-групп. В связи с этим особый интерес представляет зофеноприл (Зокардис®, «Берлин-Хеми/А.Менарини») – сульфгидрильный (SH-содержащий) ИАПФ, который обладает кардиопротективным, вазопротективным и антиоксидантными эффектами, возможностью активировать АТФ-зависимые калиевые каналы и тормозить активность тканевой сердечной РААС. Молекула зофеноприла имеет одну SH-группу. На рис. 1 представлена формула зофеноприла: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>.

Однако, в отличие от каптоприла, активный диацидный метаболит зофеноприлат прочно связывается с АПФ и ингибирует его плазме крови в течение более 24 ч.

Индекс липофильности зофеноприла составляет 3,5 и свидетельствует о том, что он более липофилен, чем большинство других ИАПФ. После метаболической трансформации липофильность зофеноприла, как и других ИАПФ, уменьшается. Тем не менее активный диацидный метаболит зофеноприла зофеноприлат по липофильности значительно превосходит каптоприл, лизиноприл, эналаприлат.

Naroli и соавт. не так давно обнаружили, что у больных АГ атерогенные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) более легко окисляются по сравнению со здоровыми лицами. А как известно, окисленные ЛПНП обладают более выраженной атерогенной активностью, чем неокисленные. Способность ЛПНП окисляться у больных АГ значительно уменьшалась или нормализовывалась после 12-недельной терапии зофеноприлом, но не изменялась при лечении эналаприлом. Косвенным образом, с использованием конкурентного ингибитора нитрооксидсинтазы получены доказательства, что у больных АГ ИАПФ увеличивают синтез NO эндотелиальными клетками, причем эффект зофеноприла значительно более выражен, чем эффект эналаприла.

Кардиопротективное действие зофеноприла связано не только с его антиоксидантной активностью, но и со способностью активировать АТФ-зависимые калиевые каналы и тормозить активность внутрисердеч-

**Таблица 1. Классификация ИАПФ, основанная на химическом строении**

SH	Каптоприл, зофеноприл
CO <sub>2</sub>	Эналаприл, спираприл, рамиприл, лизиноприл, квинаприл, периндоприл, цилазаприл, трандолаприл
PO <sub>3</sub>	Фозиноприл

**Таблица 2. Классификация ИАПФ по липофильным свойствам (L. Orie, 1994)**

Класс I	Липофильные лекарства	Каптоприл
Класс II	Липофильные пролекарства	
Подкласс IIA	Препараты, активные метаболиты которых выводятся преимущественно через почки	Эналаприл, периндоприл, зофеноприл
Подкласс IIB	Препараты, активные метаболиты которых имеют два основных пути элиминации (почки, печень)	Рамиприл, трандолаприл, фозиноприл, квадроприл
Класс III	Гидрофильные лекарства	Лизиноприл

ной РААС. В экспериментальных исследованиях было показано, что зофеноприлат предотвращает апоптоз эндотелиальных клеток и способствует коронарному ангиогенезу. На модели ГЛЖ продемонстрирована способность зофеноприла уменьшать образование коллагена и развитие фиброза в миокарде ЛЖ [10, 11].

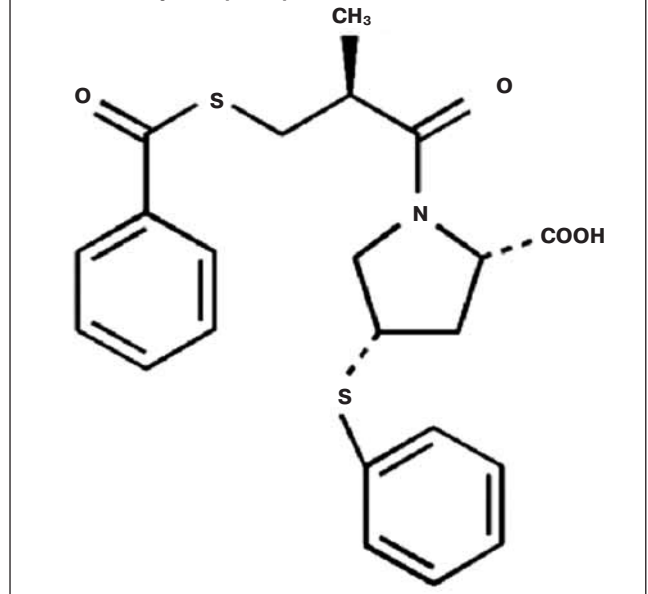
Зофеноприл (зофеноприлат) отличается от других ИАПФ более избирательным действием в отношении сердечной АПФ. Хотя период полужизни зофеноприлата в плазме крови довольно короткий (около 5 ч), в сердце он подавляет активность АПФ в течение более 24 ч. В сердце накапливаются как зофеноприл, так и активный метаболит зофеноприлат. Накопление наиболее липофильного ИАПФ фозиноприла в сердце примерно в 1,5 раза больше, чем накопление зофеноприла. Что касается активных метаболитов этих ИАПФ, то захват зофеноприлата сердечной мышцей более чем в 30 раз превышает захват фозиноприлата, не говоря уже об активных метаболитах других ИАПФ.

Предполагают, что избирательное накопление зофеноприлата в сердце связано с тем, что, в отличие от рамиприла и фозиноприла, гидролиз зофеноприла с образованием активного метаболита может происходить в сердечной ткани. Так или иначе, но после назначения зофеноприла (зофеноприлата) активность сердечной АПФ снижается в значительно большей степени, чем после назначения фозиноприла (фозиноприлата), рамиприла (рамиприлата) и других доступных ИАПФ. Это означает, что зофеноприлат способен не только тормозить активность циркулирующей и тканевых РААС, но и действовать на внутриклеточном уровне и, в частности, внутри кардиомиоцитов.

Итак, большая распространенность ИБС в сочетании с АГ (82%) и их инициальное место в развитии таких фатальных осложнений, как ИМ, сердечная недостаточность, диктуют необходимость выбора оптимального ИАПФ, обладающего не только органопротективным действием, но и возможным антитолерантным действием при длительной терапии нитратами [8]. Как и другие ИАПФ, зофеноприл ослабляет ЭД, что проявляется вазодилатацией в ответ на введение ацетилхолина и брадикинина. Однако лишь зофеноприл потенцирует сосудорасширяющее действие NO, причем как эндогенного, высвобождаемого из эндотелия, так и экзогенного, который высвобождается, например, из нитроглицерина. Этот потенцирующий эффект связывают с антиоксидантными свойствами сульфгидрильных ИАПФ, которые нейтрализуют свободные радикалы кислорода и супероксид-анион, инактивирующие NO. Потенцирующим влиянием сульфгидрильных ИАПФ на активность NO объясняется, почему только зофеноприл потенцирует антиишемическое действие нитроглицерина и предотвращает развитие толерантности к нитратам [13, 14].

Для зофеноприла характерен двойной путь элиминации, т.е. препарат выводится из организма как с мочой (на 60%), так и с калом (примерно на 36%), что облегчает его применение у пациентов с хронической почечной недостаточностью и у лиц с поражениями печени. Рассматриваемый препарат также отличается хорошей переносимостью у разных категорий больных. Проведенные исследования показали, что по характеру и частоте возникновения побочных эффектов зофеноприл существенно не отличается от других ИАПФ. Наконец, следует отметить, что зофеноприл не вступает в клинически значимые лекарственные взаимодействия с большинством кардиотропных лекарственных средств [14]. Более того, зофеноприл повышает чувствительность к инсулину и может защитить больных с эссенциальной АГ от возникновения СД 2-го типа и ПОМ. У больных с уже имеющимся СД 2-го типа, ПОМ или двумя этими состояниями зофеноприл обеспечивает достижение хо-

Рис. 1. Молекула зофеноприла.



рошего контроля метаболических показателей и/или замедляет прогрессирование сосудистых, тканевых или органных поражений.

### Зофеноприл в клинических исследованиях

Зофеноприл отличается от других ИАПФ высокой липофильностью, обуславливающей высокое сродство к тканевой РААС, выраженной кардиоселективностью, благодаря тому (как вытекает из многочисленных экспериментальных и клинических исследований), что он содержит SH-группу, обладающую прямым антиоксидантным действием. Наличие SH-групп представляет уникальным свойством зофеноприла как ИАПФ, сочетающего ингибирование АПФ и антиоксидантную активность в сердечной ткани. Эти качества зофеноприла и его уникальный антиишемический механизм действия могут объяснять ряд положительных эффектов в клинических испытаниях [4, 15].

Было продемонстрировано, что у структурно близких препаратов ИАПФ ингибирующая активность *in vivo* возрастает при увеличении липофильности. Именно поэтому в последнее время повышенное внимание уделяется ИАПФ с высокой аффинностью к тканевому АПФ и продолжительным действием [16].

В недавно вышедшем совместном докладе о патофизиологической и терапевтической важности тканевого АПФ Рабочая группа по тканевому АПФ Международного общества кардиоваскулярной фармакотерапии предложила следующую последовательность ИАПФ по выраженности тканевого сродства: зофеноприлат > квинаприлат = беназеприлат > рамиприлат > периндоприлат > лизиноприл > эналаприлат > фозиноприлат > каптоприл. Обобщенные результаты подобных исследований, как правило, подтверждают возможность ИАПФ с высоким тканевым сродством ингибировать синтез АТ II *de novo* и усиливать биодоступность NO, подчеркивая возможную клиническую значимость последних. Это может объяснить тот факт, что за последние годы все крупные клинические испытания ИАПФ были выполнены для препаратов с высоким тканевым сродством – например, PROGRESS с периндоприлом, HOPE с рамиприлом, EUROPA с периндоприлом, QUIET с квинаприлом, PEACE с трандолаприлом. Тем не менее вопрос о том, обуславливает ли высокое тканевое сродство ИАПФ их клинические преимущества, должен продолжаться изучаться в крупных клинических исследованиях.

Проект SMILE (the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation) явился самой крупной исследова-

тельской программой по определению роли ИАПФ, в частности зофеноприла, в лечении разных групп пациентов с ОИМ. На основании теоретических данных, а также результатов исследований на животных гипотеза о том, что особые свойства зофеноприла как ИАПФ могут предоставлять дополнительное преимущество, была учтена в дизайне исследований. Первый клинический опыт применения зофеноприла у больных с ОИМ был получен в 1991 г. в пилотном испытании SMILE-P, в основном направленном на изучение профиля безопасности препарата, выполненном на 200 пациентах с ОИМ в первые сутки заболевания, которым не проводился тромболитический. Применение данного ИАПФ достоверно снизило на 40% первичную конечную точку, включавшую случаи смертельных исходов, несмертельных сердечно-сосудистых событий и частоту серьезных побочных эффектов [17]. Это исследование продемонстрировало высокий профиль безопасности перорального назначения ИАПФ в острой фазе ИМ. Положительные результаты пилотного исследования SMILE-P сделали возможным проведение более крупных исследований по оценке влияния зофеноприла на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность.

Исследование SMILE-I было выполнено с целью изучить эффективность зофеноприла у пациентов с ОИМ [12]. Это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование включило 1556 пациентов высокого риска с ОИМ передней локализации, которым не был показан тромболитический. Женщины и мужчины в возрасте 18–80 лет считались соответствующими критериям включения, если они поступали в отделение неотложной терапии в первые 24 ч от развития ангинозного приступа, ассоциируемого с четкими электрокардиографическими (ЭКГ) признаками переднего инфаркта, и не подлежали тромболитическому из-за поздней госпитализации или индивидуальных противопоказаний к его проведению. Самыми важными критериями исключения были клинические признаки ХСН, предшествующий прием ИАПФ или противопоказания к назначению ИАПФ. Пациенты рандомизировались относительно приема зофеноприла (7,5 мг/сут,  $n=772$ ) либо плацебо ( $n=784$ ) в первые 24 ч от развития симптомов. Доза препарата постепенно увеличивалась каждые 48 ч до 15–30 мг 2 раза в сутки при условии, что уровень систолического АД (САД) не превышал 100 мм рт.ст. и отсутствовали признаки гипотензии. Пациенты с непереносимостью дозы 7,5 мг исключались из исследования. Терапия длилась 6 нед, после чего пациенты прекращали прием препарата, но продолжали сопутствующую терапию в среднем еще  $48 \pm 4$  нед. После этого слепым методом оценивалось наличие ХСН.

Основной целью исследования SMILE-I было изучение 6-недельной комбинированной терапии на частоту смерти при тяжелой ХСН. Проспективно определяемой вторичной конечной точкой была общая смертность через 12 мес. Частота основных сердечно-сосудистых событий (смерть или тяжелая ХСН) через 6 нед после ИМ достоверно различалась в группах плацебо и зофеноприла (10,6% против 7,1% соответственно;  $p=0,018$ ), что приводило к снижению относительного риска (ОР) на 34% при приеме зофеноприла. Это было в основном обусловлено снижением частоты тяжелой ХСН (снижение ОР 46%;  $p=0,018$ ). Значительное снижение смертности у принимавших зофеноприл пациентов отмечалось в I фазу после рандомизации, а не определялось равномерно в течение всего периода лечения. В первые 24 ч после рандомизации умер 1 пациент в группе зофеноприла и 8 больных в группе плацебо (снижение риска смерти на 90%). Через 48 ч после рандомизации умерли 9 пациентов против 21 пациента соответственно (снижение риска смерти

на 56%). В отношении вторичной конечной точки, годичной смертности пациенты, получавшие зофеноприл в течение 6 нед, выживали достоверно чаще, чем больные, принимавшие плацебо. Показатели смертности достигали 14,1% в группе плацебо и 10,0% в группе зофеноприла: достоверное снижение риска смерти на 29%.

Таким образом, терапия зофеноприлом достоверно улучшала как кратко-, так и долгосрочные исходы при начале терапии в первые 24 ч от развития переднего ОИМ и продолжении приема препарата в течение 6 нед.

В подисследовании SMILE-I основной целью была регистрация частоты ХСН – от слабо выраженной до тяжелой. В это подисследование вошли 1146 пациентов с ОИМ, которым не выполнялся тромболитический, с исключением лиц с ХСН в анамнезе или клиническими признаками ХСН при поступлении. Пациенты рандомизировались относительно 6-недельного лечения зофеноприлом либо плацебо, как описано ранее. Через 6 нед и 1 год от развития ОИМ определялась частота ХСН – от слабо и умеренно выраженной до тяжелой. Общая распространенность ХСН не снижалась на фоне приема плацебо как через 6 нед, так и через 12 мес. Напротив, частота тяжелой ХСН (1,6% против 2,6%, снижение ОР 55,5%;  $p=0,0325$ ) и комбинированной частоты смерти или тяжелой ХСН (4,8% против 8,2%, снижение ОР 59%;  $p=0,024$ ) уменьшалась при 6-недельном приеме зофеноприла. Более того, доля больных, у которых ХСН прогрессировала до тяжелой в течение 1 года, достоверно уменьшалась в группе зофеноприла (11,0% против 24,3%;  $p=0,001$ ) [12].

Таким образом, раннее назначение зофеноприла пациентам с ОИМ ослабляет прогрессирование клинических симптомов ХСН и ее клинических последствий.

Упомянутые эффекты зофеноприла также были проанализированы и подтверждены в ряде подгрупп пациентов высокого риска, в частности у лиц с АГ, СД, ИМ в анамнезе или стенокардией. Так, положительный эффект терапии зофеноприлом был достоверно выше у пациентов с АГ по сравнению с лицами с нормальным АД. Среди больных, включенных в SMILE и знавших о своем контроле АД, у 39,2% имелось повышение АД в анамнезе. После 6 нед лечения ОР смерти или тяжелой ХСН снижался на 40% ( $2p<0,05$ ) в группе гипертоников, принимавших зофеноприл. В той же популяции больных годичный риск смерти снижался на 39% ( $2p<0,05$ ). Более того, 6-недельная частота слабо и умеренно выраженной ХСН среди больных АГ достоверно уменьшалась на фоне приема зофеноприла (14,1% против 9,4% соответственно;  $2p<0,05$ ) [12].

Эффект лечения в когорте пациентов с СД (20%) также был лучше, чем в популяции пациентов без диабета. Абсолютное снижение частоты событий, наблюдавшееся в исследовании SMILE, было сопоставимо с таковым в более крупной популяции таких больных из исследования GISSI-3, где различия достигали статистической значимости. Аналогичным образом, клиническая польза зофеноприла достоверно увеличивалась у больных со стенокардией или ИМ в анамнезе.

В исследовании SMILE-I частота прекращения приема препарата из-за тяжелой гипотензии (САД < 90 мм рт.ст.), гипотензии с клиническими симптомами, а также частота гипотензии после приема 1-й дозы была сходной в группах зофеноприла (3,8% против 2,7%) и плацебо (0,6% против 0,3%) соответственно. Среди других серьезных побочных эффектов тяжелая почечная недостаточность была зарегистрирована у 1 больного (против 0), и тяжелый кашель – у 3 пациентов против 1 пациента соответственно.

Чему же учат полученные результаты исследования в проекте SMILE-I? Следует подчеркнуть, что эти данные в первую очередь очень важны для отечественных вра-

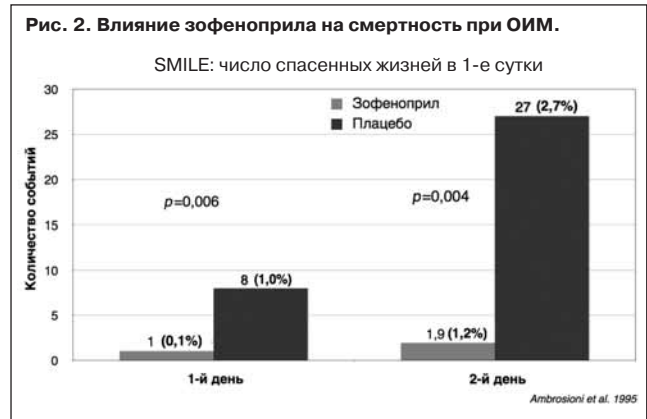
чей и больных, так как своевременное проведение тромболитической терапии и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в России остается достаточно низким. Поэтому, если пациент своевременно не получил адекватную терапию по восстановлению кровотока в инфарктобусовывающей коронарной артерии, то назначение зофеноприла приведет как к значительно уменьшению развития сердечной недостаточности и смертности через 6 нед, так и к снижению смертности в последующий год. Известно, что смертность при ИМ максимальна в 1-ю неделю заболевания, а применение зофеноприла уже через 24 ч снизило риск развития смерти на 90%, через 48 ч – на 56% (рис. 2).

Какой ИАПФ имеет предпочтение в назначении его в острую стадию ИМ? На этот вопрос ответ был получен в 2003 г. в исследовании SMILE-II. Основная цель последнего заключалась в сравнении двух ИАПФ (зофеноприла и лизиноприла), а также оценке их профиля безопасности и эффективности у больных с ИМ, перенесших тромбоз.

В исследование SMILE-II вошли 1024 больных с ИМ, перенесших тромбоз (менее 12 ч от развития симптомов). Основной целью было сравнение частоты, связанной с лекарственной терапией тяжелой гипотензии (САД < 90 мм рт. ст.) у пациентов, получающих зофеноприл и лизиноприл. В соответствии с дизайном исследования (рандомизированное двойное слепое) либо зофеноприл (начиная с дозы 7,5 мг 2 раза в сутки), либо лизиноприл (начиная с дозы 2,5 мг + 1 таблетка плацебо) назначались в первые 90 мин – 12 ч от выполнения тромболитика. Через 2 дня дозы увеличивались (зофеноприл – 15 мг 2 раза в сутки; лизиноприл – 10 мг + 1 таблетка плацебо). С 5 по 42-й день назначались окончательные дозы (зофеноприл – 30 мг 2 раза в сутки, лизиноприл – 10 мг + 1 таблетка плацебо). Период наблюдения составлял 6 нед. По истечении этого времени общая частота тяжелой гипотензии была несколько ниже в группе зофеноприла, чем в группе лизиноприла (10,9% против 11,7% соответственно;  $p=0,38$ ), как и частота связанной с лекарственной терапией тяжелой гипотензии (первичная конечная точка): 6,7% против 9,8% соответственно ( $2p=0,048$ ). Не отмечалось достоверных различий между двумя группами лечения по вторичным показателям профиля безопасности или эффективности (смерть, частота тяжелой ХСН, 6-недельная фракция выброса ЛЖ, необходимость экстренной реваскуляризации, доля лиц с нарушением функции почек).

Следовательно, как зофеноприл, так и лизиноприл обладали достаточным профилем безопасности при назначении по схеме титрации дозы пациентам с ОИМ, перенесшим тромбоз.

Интересно, что в исследовании SMILE-II снижение исходного САД и диастолического АД (1-й день) было более интенсивным у больных с ОИМ, получавших лизиноприл, по сравнению с получавшими зофеноприл, 6-недельная смертность была несколько выше в группе лизиноприла (4,0% против 3,2% соответственно;  $p=0,38$ ) [18]. Хотя эти различия были небольшими и обладали лишь пограничной статистической значимостью, это подчеркивает важность контроля АД в острой фазе заболевания. Различия между двумя видами терапии могут объясняться скоростью начала действия: превращение пролекарства в активный препарат отражает различия фармакологических профилей двух ИАПФ (лизиноприл – активный препарат, зофеноприл – пролекарство, активный метаболит которого – зофеноприлат). Кроме того, как обсуждалось ранее, зофеноприл (с выраженной липофильностью) в основном действует на уровне сердечно-сосудистой ткани (с относительно мягким гемодинамическим эффектом), а лизиноприл (с выраженной гидрофиль-



ностью) больше влияет на РААС на уровне циркуляции. Тем не менее в целом частота тяжелой гипотензии после назначения ИАПФ у пациентов с ИМ, перенесших тромбоз, остается поводом для беспокойства – с учетом риска реокклюзии артерий и повторного инфаркта.

Клинические испытания зофеноприла продолжают. Не так давно были представлены результаты исследования SMILE-Ishemia, которое было начато с целью изучения возможной роли зофеноприла как антиишемического препарата. Это многоцентровое исследование выполнялось с участием 349 больных с ОИМ и фракцией выброса ЛЖ > 40%. Пациенты рандомизировались относительно приема зофеноприла (30–60 мг/сут;  $n=177$ ) либо плацебо ( $n=172$ ) дополнительно к рекомендованной терапии в течение 6 мес от развития ОИМ и выполнения тромболитика в соответствии с двойным слепым дизайном исследования. Основной целью было изучение возможного снижения общего ишемического риска при приеме ИАПФ зофеноприла у пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Первичными конечными точками были 6-месячная комбинированная частота впервые зарегистрированных изменений на ЭКГ, изменений со стороны ST-T при 48-часовом амбулаторном мониторинге ЭКГ, повторный ИМ, потребность в васкуляризации по поводу стенокардии. Вторичными конечными точками были 6-месячная сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность, первичное возникновение постинфарктной стенокардии, клинический и ЭКГ-ответ на пробу с нагрузкой, частота ХСН (функциональный класс II–IV по классификации New York Heart Association) [19]. В целом 15 пациентов были исключены из-за нарушения протокола либо невозможности продолжения наблюдения. В анализ вошли данные 167 участников из двух групп лечения.

В группе зофеноприла первичная конечная точка регистрировалась в 20,3% случаев по сравнению с 35,9% в группе плацебо ( $2p=0,001$ ), несмотря на отсутствие различий в контроле АД, функции ЛЖ и терапии. Депрессия ST при амбулаторной записи ЭКГ отмечалась у 10,7% больных в группах зофеноприла против 22,2% ( $2p=0,027$ ) в группе плацебо с достоверным уменьшением пиковой депрессии ST и ее средней продолжительности в группе зофеноприла. У достоверно меньшего числа больных в группе зофеноприла отмечались ангинозные боли (4,7% против 14,3%;  $2p=0,024$ ) и аритмии ишемического генеза (3,8% против 10,5%;  $p=0,048$ ) при пробе с нагрузкой с достоверным увеличением времени до появления депрессии ST и уменьшением пиковой депрессии ST. Основные сердечно-сосудистые события были равномерно распределены между группами с меньшей частотой прогрессирования ХСН в группе зофеноприла. Результаты этого клинического испытания поддерживают гипотезу об антиишемическом эффекте зофеноприла при

назначении пациентам с нормальной функцией ЛЖ после ОИМ.

И наконец, выполнено исследование SMILE-IV, призванное сравнить влияние комбинаций зофеноприла (30–60 мг/сут) с ацетилсалициловой кислотой – АСК (100 мг) и рамиприла (5–10 мг/сут) с АСК (100 мг) на течение болезни у пациентов, перенесших ИМ и имеющих сниженную фракцию выброса [20]. Целью исследования явилась оценка влияния этих препаратов на показатели летальности и госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в течение 1 года у больных с дисфункцией ЛЖ после ОИМ. В ходе исследования было выявлено, что показатель смертности и частоты госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых осложнений за 1 год был ниже в группе зофеноприла, кроме того, в этой группе была выше выживаемость больных с ХСН. Таким образом, зофеноприл оказался эффективнее рамиприла у постинфарктных больных с дисфункцией ЛЖ. Кроме того, сочетанное применение зофеноприла и АСК не привело к их отрицательному взаимодействию. Отмечено, что зофеноприл повышает антитромбоцитарную активность АСК, усиливая и другие его эффекты. Частота сердечно-сосудистых событий на фоне применения зофеноприла в проекте SMILE представлена на рис. 3.

Антиишемическая роль зофеноприла изучается и в продолжающемся исследовании ZAAMIS. Это рандомизированное двойное слепое исследование дизайна «2x2», в котором пациенты после первичного ЧКВ по поводу впервые развившегося переднего ИМ получают лизиноприл либо зофеноприл, начиная в первые 6 ч либо через 24–48 ч после ЧКВ с учетом важной роли оксидативного стресса в развитии реперфузионного и ишемического повреждения при восстановлении кровотока в ишемизированном миокарде у пациентов с ОИМ. Первичной целью исследования ZAAMIS является сравнительная оценка влияния зофеноприла и лизиноприла на параметры оксидативного стресса у таких больных. Вторичными целями являются сравнение эффектов раннего и позднего начала терапии ИАПФ на нейрогормоны и маркеры оксидативного стресса, а также сравнение влияния зофеноприла и лизиноприла на функцию ЛЖ и ремоделирование.

Таким образом, ZAAMIS является одним из немногих исследований, напрямую сравнивающих два ИАПФ с разными фармакологическими профилями. Результаты этого исследования могут предоставить клиническую поддержку гипотезы о том, что разная тканевая доступность у отдельных ИАПФ может объяснять различную выраженность благоприятного эффекта терапии.

## Заключение

За последние 30 лет крупные клинические испытания ИАПФ продемонстрировали, что эта группа препаратов обладает важными кардиопротективными свойствами и позволила изменить концепцию понимания эффектов ингибирования АПФ. Результаты ис-

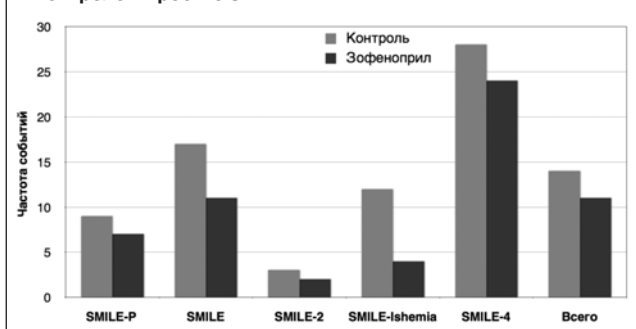
следований демонстрируют эффективность терапии ИАПФ на разных этапах патофизиологического континуума сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИБС и ОИМ. В этом спектре клинических испытаний исследования SMILE с использованием зофеноприла (Зокардис®), в частности, показали кратко- и долгосрочные преимущества раннего начала (менее 24 ч) терапии ИАПФ у больных с ОИМ и хорошим профилем безопасности. Эти результаты были подтверждены в подгруппах больных высокого риска, в том числе у лиц с АГ или СД.

Таким образом, уникальные свойства препарата зофеноприла (Зокардис®) – высокая антигипертензивная эффективность, органопротективные свойства, выраженная способность к накоплению в сердечной мышце и более чем 24-часовое ингибирование АПФ в сердце и сосудах, обеспечивающее регресс ГЛЖ, метаболическая нейтральность, антиоксидантный и антиатеросклеротический эффекты позволяют рекомендовать его для широкого клинического применения у лиц с ИБС и АГ: острым инфарктом миокарда, постинфарктным кардиосклерозом как с сохранной, так и сниженной систолической функцией ЛЖ, стабильной стенокардией, другими коморбидными заболеваниями (СД, метаболическим синдромом, нарушением липидного обмена, хронической болезнью почек, хронической обструктивной болезнью легких).

## Литература

1. Национальные клинические рекомендации ВНОК. Раздел IX. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. М., 2010; с. 464–500.
2. Чазова ИЕ. Артериальная гипертензия. Стандарты сегодняшнего дня и нерешенные проблемы. Сердце. 2002; 5: 217–9.
3. Кириченко АА. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: значимы ли имеющиеся различия для клиники? Системные гипертензии. 2010; 3: 50–4.
4. Borgli C, Vaccelli S, Degli Esposti D et al. A review of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, zofenopril, in the treatment of cardiovascular diseases. Expert Opin Pharmacother 2004; 5 (9): 1965–77.
5. Мазур НА. Ишемическая болезнь сердца, дисфункция эндотелия и роль нитратов в лечении больных. Болезни сердца и сосудов. 2006; 1: 25–32.
6. Арутюнов Г.П., Розанов А.В., Дайтер И.И. и др. Сравнение эффективности и безопасности раннего применения зофеноприла и каптоприла в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда (СОФОКИ-1). Первые результаты исследования. Системные гипертензии. 2008; 4: 15–8.
7. Napoli C, Bruzzese G, Ignarro LJ et al. Long-term treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition reduces carotid intima-media thickening and improves the nitric oxide/oxidative stress pathways in newly diagnosed patients with mild to moderate primary hypertension. Am Heart J 2008; 156 (6): 1154e1–8.
8. Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Леоненко Н.В., Сметанин А.В. Современные возможности оптимизации лечения больных ИБС и АГ при применении зофеноприла. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2012; 11 (4): 85–92.
9. Evangelista S. Антиатеросклеротическое действие ингибиторов АПФ. Cons. Med. 2007; 5: 24–6. (По мат. конгресса 1–2 июля 2005 г., Афины, Греция).
10. Сыркин А.Л., Добровольский А.В. Место зофеноприла в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Рус. мед. журн. 2007; 15 (20) [301]: 1472–5.
11. Преображенский Д.Б., Сидоренко Б.А., Бугримов А.А. и др. Зофеноприл (Зокардис) – кардиоселективный ингибитор ангиотензинпревращающего фермента: особенности клинической фармакологии и перспективы применения при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Рус. мед. журн. 2007; 4: 3–10.
12. Borghi C, Vaccelli S, Esposti DD et al. SMILE Study. Effects of the early ACE inhibition in diabetic nontrombolysed patients with anterior acute myocardial infarction. Diabetes Care 2003; 26 (6): 1862–8.
13. Плисюк А.Г., Арзамасцева Н.Е., Кулев Б.Д. и др. Влияние ингибиторов АПФ зофеноприла и периндоприла на показатели окислительного стресса и эндотелиальную функцию у пациентов со стабильной ишемической болезнью

Рис. 3. Частота основных сердечно-сосудистых событий у больных с ОИМ на фоне раннего применения зофеноприла и в контроле в проекте SMILE.



сердца и артериальной гипертензией. Сердце. Пленум. (Прил.). 2008; 7 (6) [44]: 369–72.

14. Данковьева Е.Н., Затеищников Д.А. Применение зофеноприла при артериальной гипертензии. *Cons. Med.* 2010; 10: 3–6.

15. Napoli C, Sica V, de Nigris F et al. Sulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibition induces sustained reduction of systemic oxidative stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension. *Am Heart J* 2004; 148 (1): 148–53.

16. Pasini AF, Garbin U, Nova MC et al. Effect of sulphydryl and non-sulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelial function in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2007; 20 (4): 443–50.

17. Ambrosioni E, Borgbi C, Magnani B. Early treatment of acute myocardial infarction with ACE inhibition: safety considerations. *SMILE-P. Am J Cardiol* 1991; 18 (68) [14]: 101D–10D.

18. Borgi C, Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 Working Party. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study. *Am Heart J* 2003; 145 (1): 80–7.

19. Borgbi C, Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation Study Group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)–ISCHEMIA study. *Am Heart J* 2007; 153 (3): 445.e7–14.

20. Borgbi C, Ambrosioni E. Double-blind, Randomized Comparison of Zofenopril vs. Ramipril in MI Patients Treated With ASA: The SMILE 4 Study and Subgroup Analysis. *Circulation* 2011; 124: A14717.

# Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при ишемической болезни сердца: важно ли правильно выбрать препарат?

О.Д.Остроумова, В.М.Фомина

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Пациенты со стабильными формами ишемической болезни сердца (ИБС) – стенокардией и/или постинфарктным кардиосклерозом – имеют высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и нуждаются в комплексной терапии, направленной на снижение сердечно-сосудистого риска [1]. В состав терапии входят дезагреганты, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и β-адреноблокаторы [1]. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) служит основной мишенью для воздействия у пациентов с ИБС, особенно при сочетании с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), сердечной недостаточностью (СН) [1]. С теоретических позиций, когда мы назначаем ИАПФ при ИБС, то рассчитываем не столько на быстрый гипотензивный эффект, который достигают при блокаде плазменной РААС, сколько на органопротективные свойства ИАПФ, связанные с блокадой РААС на тканевом уровне, проявляющиеся при их длительном применении, т.е. начиная с 3–4-й недели лечения [2]. Именно органопротективные эффекты, обусловленные блокадой тканевого звена РААС, позволяют снизить опасность развития инсульта, инфаркта, замедлить развитие АГ, хронической СН и хронической почечной недостаточности, иными словами, надеяться на улучшение прогноза пациентов с разными ССЗ [2].

Являясь, по данным российских фармакоэпидемиологических исследований, самым назначаемым классом препаратов для лечения ССЗ, ИАПФ при этом также могут считаться одними из самых многочисленных по количеству представителей. К ИАПФ относят каптоприл, эналаприл, периндоприл, рамиприл, беназеприл, цилазаприл, квинаприл, лизиноприл, фозиноприл, спираприл, трандолаприл, зофеноприл и др. [2]. Поэтому перед практикующим врачом стоит нелегкая задача выбора препарата внутри класса. Все ли ИАПФ имеют одинаковую (или примерно одинаковую) эффективность при ИБС?

Вначале необходимо отметить, что в крупных рандомизированных клинических исследованиях по применению ИАПФ у больных с ИБС без хронической СН и дисфункции левого желудочка (при отсутствии или наличии АГ) изучали только эналаприл, квинаприл, рамиприл, периндоприл, трандолаприл, цилазаприл (см. таблицу). Однако положительное влияние на вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) было доказано только в двух исследованиях: это исследование EUROPA с использованием периндоприла и исследование HOPE с использованием рамиприла [3, 4]. В иных исследованиях, в которых применяли другие ИАПФ, четкого влияния этих препаратов на течение ИБС и степень сердечно-сосудистого риска доказать не удалось (см. таблицу).

## Клинические исследования по оценке влияния ИАПФ на течение стабильной ИБС

Исследование	Препарат	Результаты
QUIET, 2001 SCAT, 2000 MERCATOR, 1994 PEACE, 2004	Квинаприл Эналаприл Цилазаприл Трандолаприл	Не выявлено достоверного влияния на: • ССС • ангиографические изменения в коронарных артериях
SECURE, 2001	Трандолаприл	↓ роста толщины интима-медиа на 37%
HOPE, 2000	Рамиприл	↓ сердечно-сосудистого риска на 22%; ↓ реваскуляризации миокарда на 15%; ↓ случаев СН на 23%; ↓ прогрессирования стенокардии на 11%
PROGRESS, 2001	Периндоприл	↓ частоты повторного инсульта на 28%; ↓ частоты СС исходов на 26%
EUROPA, 2003	Периндоприл	↓ ССС на 14%; ↓ общего сердечно-сосудистого риска на 20%