ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА: ЕСТЬ ЛИ ОСНОВАНИЯ ГОВОРИТЬ О РАВЕНСТВЕ ДВУХ КЛАССОВ ПРЕПАРАТОВ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

С.Ю. Марцевич*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Оценивает результаты основных крупных контролируемых исследований, доказавших влияние ингибиторов АПФ (ИАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА) на исходы сердечно-сосудистых заболеваний. Приводит данные последних мета-анализов, сравнивающих влияние ИАПФ и АРА на прогноз жизни больных с высоким сердечно-сосудистым риском. Делает заключение о более доказанной эффективности ИАПФ в сравнении с АРА.
Ключевые слова: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина, отдаленные результаты лечения.
Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(4):427–432

Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: is there a reason to consider an equivalence of two drug classes from the evidence based medicine standpoint

S.Yu. Martsevich*
State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 109990 Russia

The results of the main large controlled trials that had proven effect of ACE inhibitors (ACEi) and angiotensin receptor blockers (ARB) on cardiovascular diseases outcomes are evaluated. Data of the recent meta-analyzes comparing ACEi and ARB effects on the life prognosis in patients of the high cardiovascular risk are presented. Better validity of ACEi efficacy versus this of ARB is concluded.
Key words: angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, long-term outcomes.
Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(4):427–432

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): smartsevich@gnicpm.ru

Введение

Проблема оптимального выбора лекарства для конкретного больного не одну сотню лет стоит перед практическим врачом. Правда, с годами набор лекарств, из которых приходится выбирать, существенно меняется. Взглянув, например, на список лекарств (достаточно обширный), предлагавшийся для лечения артериальной гипертонии (АГ) менее 100 лет тому назад [1], мы не найдем в нем ни одного препарата, использующегося в настоящее время.

Внедрение методов объективной оценки эффективности лекарственных препаратов, базирующихся на результатах современных контролируемых исследований, предоставило возможность делать выбор лекарства максимально научно обоснованным. Позиции доказательной медицины в вопросе выбора лекарственного препарата в силу ряда причин оказались особенно сильны в кардиологии. Как известно, основным источником знаний в области доказательной медицины в кардиологии являются так называемые рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), именно они лежат в основе современных клинических рекомендаций, в конечном счете призванных определять деятельность практического врача.

К сожалению, несмотря на отмеченную выше возможность делать выбор лекарства в кардиологии максимально объективизированным, именно в этом вопросе мы часто встречаемся с обратным, убеждаясь, что принцип доказательности далеко не всегда является определяющим. В этой публикации мы попытаемся остановиться на проблеме объективного выбора лекарства на примере двух хорошо известных классов лекарственных препаратов – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА). Данные группы препаратов достаточно схожих между собой по механизму действия и клинической эффективности, что, собственно, и определяет остроту проблемы: какому из этих классов отдать предпочтение, назначая лекарство конкретному больному. Ответственность врача в вопросе выбора препарата становится особенно очевидной в тех случаях, когда речь идет о лекарствах, способных повлиять на исходы заболевания. Учитывая, что любой выбор в пользу того или иного препарата затрагивает не только интересы больного, но и финансовое благополучие выпускающей лекарство фармацевтической компании, становиться понятным, почему дискуссии о выборе лекарства часто принимают такую остроту и, без преувеличения, приобретают политический оттенок.

Прежде, чем перейти к сравнению этих двух классов препаратов, кратко опишем историю их изучения и те основные факты, которые ложатся в основу доказательств эффективности этих препаратов.

Сведения об авторе:
Марцевич Сергей Юрьевич *– д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ*

Ингибиторы АПФ – история изучения и основные свойства

ИАПФ появились в конце 70-х гг. XX века. Они стали первой группой препаратов, способных воздействовать на ренин-ангиотензиновую систему, а, следовательно, потенциально способных вмешиваться в патогенез целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Первоначально основная роль им отводилась в лечении АГ, однако вскоре стало понятно, что реальные возможности этих препаратов значительно шире. С ИПАФ был проведен целый ряд крупных РКИ, многие из которых до сих пор рассматриваются как классика доказательной медицины (CONSENSUS, SOLVD) [2, 3]. ИАПФ стали первыми препаратами, отчетливо продемонстрировавшими способность снижать самый важный для клинициста показатель – общую смертность одной из наиболее тяжелой группы больных – с хронической сердечной недостаточностью.

Практически сразу же вслед за эти была проведена серия РКИ, доказавших не менее важный факт: ИАПФ существенно снижали смертность больных, перенесших острый инфаркт миокарда. В исследованиях SAVE (использовали каптоприл) [4], AIRE (рамиприл) [5] и TRACE (трандолаприл) [6] было четко продемонстрировано, что ИАПФ в сравнении с плацебо статистически значимо снижали общую смертность больных острым инфарктом миокарда, который осложнялся сердечной недостаточностью или дисфункцией левого желудочка. Результаты этих исследований отражены в табл. 1.

Следующим шагом была попытка доказать, что ИАПФ способны улучшать прогноз жизни больных на более ранних этапах сердечно-сосудистого континуума. В исследовании HOPE было показано, что добавление ИАПФ рамиприла к терапии достаточно широкого круга больных с доказанными сердечно-сосудистыми заболеваниями или сахарным диабетом, имевшими высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, приводило к достоверному снижению вероятности появления первичной конечной точки: смерти от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда, мозгового инсульта [7]. Это исследование стало эталоном демонстрации возможности улучшения прогноза жизни больных, не имевших явных признаков сердечной недостаточности или АГ с помощью ИАПФ. В исследовании HOPE был проведен ряд дополнительных анализов в различных подгруппах больных (так называемые подисследования), а также оценено влияние рамиприла на вторичные конечные точки. Так, в исследовании MICRO-HOPE было продемонстрировало, что назначение рамиприла значимо снижало частоту макро- и микроваскулярных осложнений у больных с сахарным диабетом. При оценке влияния рамиприла на вероятность возникновения инсульта или транзисторной ишемической атаки (вторичная конечная точка) было показано достоверное снижение вероятности этих осложнений у больных, получавших рамиприл [8].

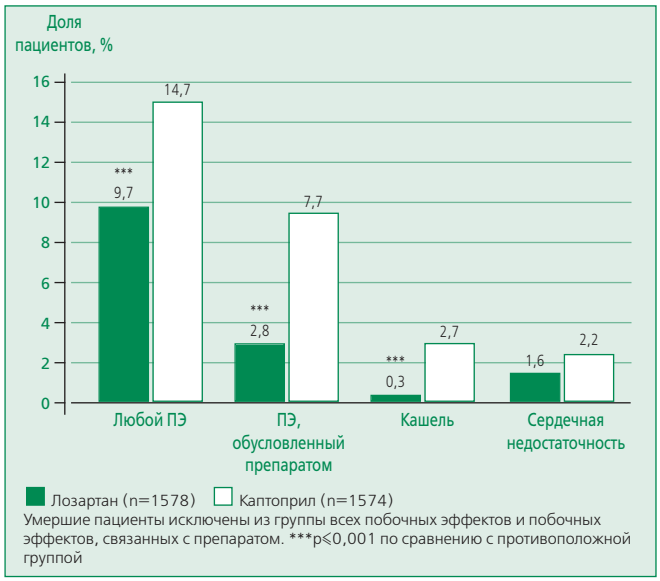

Рисунок 1. Сравнение побочных эффектов (ПЭ) АРА (лозартана) и ИАПФ (каптоприла) по данным исследования ELITE-2 [по 15]

В исследовании EUROPA было доказано, что добавление ИАПФ периндоприла к стандартной терапии пациентов со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца существенно снижало вероятность сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, остановки сердца [9]. Не все исследования с ИАПФ, однако, повторили этот результат: в исследованиях QUIET (квинаприл) [10] и PEACE (трандолаприл) [11] добавление этих ИАПФ к стандартной терапии не повлияло на риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

Весьма важные для практики результаты были получены в исследовании PROGRESS [12]. В нем было показано, что периндоприл (в комбинации с диуретиком индапамидом) достоверно снижал вероятность повторного инсульта у больных, ранее перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку.

В исследовании ADVANCE было продемонстрировано, что добавление к терапии фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом больных с сахарным диабетом 2-го типа (как с повышенным, так и с нормальным артериальным давлением) способствовало достоверному снижению микро- и макрососудистых осложнений заболевания [13].

Антагонисты рецепторов ангиотензина: доказательства эффективности

Чуть более чем через 10 лет после появления ИАПФ были созданы АРА. Многие полагали, что эти препараты вследствие особенности механизма действия (более полное блокирование ангиотензина) будут иметь вполне

Таблица 1. Основные РКИ, доказавшие способность ИАПФ влиять на прогноз жизни больных после перенесенного инфаркта миокарда

Характеристика	SAVE (n=2231) [4]	AIRE (n=6090) [5]	TRACE (n=1749) [6]
Препарат	Каптоприл	Рамиприл	Трандолаприл
Максимальная доза	50 мг х 3 р/д	5 мг х 2 р/д	4 мг в день
Время после ОИМ	3-16 дней	3-10 дней	<7 дней
Больные	ФВ<40%, без СН	Клиника СН (IV класс)	ФВ<35%
Длительность наблюдения	42 мес	15 мес	2,0-4,1 года
Первичная конечная точка	Общая смертность	Общая смертность	Общая смертность
Основные результаты	Снижение на 19%; p=0,014	Снижение на 27%; ОР=0,73; p=0,002	Снижение на 22%, ОР=0,78; p=0,001

ФВ – фракция выброса; СН – сердечная недостаточность; ОР – относительный риск

Таблица 2. Основные крупные контролируемые исследования по прямому сравнению ИАПФ и АРА

Исследование	Препараты	Больные	Срок наблюдения	Первичная конечная точка	Результат сравнения по влиянию на первичную конечную точку
ELITE-2 (n=3152)	Каптоприл/лозартан	ХСН	555 дней	Общая смертность	Нет различий
VALIANT (n=14703)	Каптоприл/валсартан	ОИМ+СН	24,7 мес	Общая смертность	Нет различий
OPTIMAAL (n=5477)	Каптоприл/лозартан	ОИМ+СН	2,7 лет	Общая смертность	Нет различий, тенденция к более высокой смертности при приеме лозартана
ONTARGET (n=25260)	Рамиприл/телмисартан	СС заболевания или СД	56 мес	СС смерть+ИМ+ МИ+ госпитализации по поводу СН	Нет различий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОИМ – острый инфаркт миокарда; СН – сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет; МИ – мозговой инсульт; СС – сердечно-сосудистый

конкретные преимущества перед ингибиторами АПФ и заменят их. Первые небольшие исследования, действительно, дали очень обнадеживающие результаты [14], что позволило ряду специалистов бодро заявить о том, что АРА вскоре вытеснят ИАПФ.

Поскольку ингибиторы АПФ доказали свое действие раньше, чем АРА, именно первые стали стандартом лечения, вторым же приходилось постоянно доказывать если не преимущества перед ними, то хотя бы равенство с ними путем прямых сравнительных исследований. Был и другой вариант доказательства ценности АРА: продемонстрировать их благоприятную роль там, где ИАПФ еще не успели изучить.

Прямые сравнения ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина

Если брать прямые сравнительные РКИ ИАПФ и АРА, то все они закончились не в пользу последних. У больных с хронической сердечной недостаточностью исследование ELITE II (3152 больных) не выявило никаких различий между каптоприлом и лозартаном во влиянии на общую смертность больных (которая в этом исследовании была первичной конечной точкой) [15]. Не оправдались надежды доказать преимущества АРА перед ИАПФ и у больных, перенесших острый инфаркт миокарда: два крупных РКИ, проводившихся у больных, перенесших инфаркт миокарда – OPTIMAAL (сравнивали каптоприл и лозартан) [16, 17] и VALIANT (сравнивали каптоприл и валсартан) [18] не продемонстрировали никаких преимуществ во влиянии на показатели смертности АРА перед ИАПФ.

Наконец, в крупнейшем исследовании ONTARGET (более 25000 больных) напрямую сравнивали телмисартан (АРА) и рамиприл (ИАПФ) в способности предупреждать вероятность сердечно-сосудистых осложнений у больных высокого риска (практически таких же, каких включали в исследование HOPE). Вероятность возникновения первичной конечной точки (смерти от сердечно-сосудистого заболевания, развития нефатальных инфаркта миокарда или мозгового инсульта, госпитализации по поводу сердечной недостаточности) оказалась сопоставимой для рамиприла и телмисартана (16,46% и 16,66%, соответственно), что позволило с высокой степенью достоверности утверждать об отсутствии превосходства телмисартана над рамиприлом

Таблица 3. Сравнение побочных эффектов АРА (валсартана) и ИАПФ (каптоприла) по данным исследования VALUE [18]

Побочный эффект	Потребовавший снижения дозы		Потребовавший отмены препарата	
	Валсартан	Каптоприл	Валсартан	Каптоприл
Гипотония, %	15,1	18,2	1,4	0,8
Гиперкалиемия, %	1,3	0,9	0,1	0,1
Кашель, %	0,7	1,3	0,3	0,8
Ангионевротический отек, %	0,2	0,5	0,2	0,3
Любое побочное действие, %	29,4	28,4	5,8	7,7

[19]. Результаты прямых сравнительных РКИ ИАПФ и АРА представлены в табл. 2.

Достойно упоминания и исследование TRANSCEND (хотя в нем не было прямого сравнения ИАПФ и АРА), в которое включали больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (всего 5926 человек), не переносящих прием ингибиторов АПФ (рамиприла) и не вошедших по этой причине в исследование ONTARGET. Всем этим больным, получавшим современную медикаментозную терапию, добавляли либо телмисартан, либо плацебо. Наблюдение за больными продолжалось в среднем в течение 56 мес. Частота достижения первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, госпитализация по поводу сердечной недостаточности) оказалась одинаковой в основной и контрольной группах, иными словами, по данным этого исследования телмисартан по своему эффекту вообще не отличался от плацебо [20] .

Косвенные сравнения ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина

В ряде исследований была изучена эффективность АРА у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Назначение кандесартана в исследовании CHARM Alternative (проводилось у 2028 больных ХСН II-IV функционального класса с фракцией выброса менее 40%, плохо переносящих ингибиторы АПФ) достоверно уменьшило вероятность достижения первичной конечной точки – смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации [21]. Следует отметить, что в РКИ с ИАПФ у таких же больных (см.выше) было доказано их влияние на значительно более жесткую конечную точку – общую смертность. Поэтому данное исследование не дает нам права даже уравнять АРА с ИАПФ у этой категории больных.

Весьма важным является вопрос о возможности использования ИАПФ/АРА для вторичной профилактики мозгового инсульта. В исследовании MOSES было показано, что назначение эпросартана больным, перенесшим мозговой инсульт в течение последних двух лет, достоверно лучше предупреждает вероятность сердечно-сосудистых осложнений, чем назначение антагониста кальция нитрендипина [22]. Трудно сравнивать результаты исследований PROGRESS и MOSES из-за различий в протоколах и других особенностей их проведения, однако в целом надо отметить, что результаты исследования PROGRESS представляются более убедительными в отношении возможности вторичной профилактики инсульта хотя бы потому, что первичная конечная точка в этом исследовании (повторный инсульт) полностью отражала его цель, в исследовании же MOSES первичная конечная точка была комбинированной (цереброваскулярные и сердечно-сосудистые события), при этом эпросартан значимо не влиял на вероятность ишемического инсульта и срок наступления повторного цереброваскулярного события. Еще в одном исследовании – PROFESS назначали АРА телмисартан в максимально ранние сроки после перенесенного мозгового инсульта или ТИА, при этом не было выявлено никакого влияния этого препарата на вероятность повторного мозгового инсульта [23].

Антагонисты рецепторов ангиотензина в ситуациях, где ингибиторы АПФ ранее не изучались

Безусловно, наиболее удачным для АРА в этой области стало исследование LIFE [24]. В нем было показано, что у больных АГ и четкими признаками гипертофии левого желудочка терапия, основанная на лозартане, вызывала такое же снижение АД, как и терапия, основанная на атенололе, а также достоверно лучше предупреждала возникновение сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный мозговой инсульт).

В исследовании IDNT ирбесартан, назначаемый больным АГ и диабетической нефропатией имел преимущество перед амлодипином во влиянии на первичную конечную точку, включавшую удвоение уровня креатинина, развитие терминальной почечной недостаточности, смерть от любых причин [25]. В исследовании RENAAL было показало, что лозартан обладал существенными преимуществами перед плацебо в отношении снижения темпов прогрессирования сердечной недостаточности и возникновения сер-

дечно-сосудистых осложнений, включая смертельные [26].

Эти три последних исследования (LIFE, IDNT, RENAAL) являются немногими удачными для АРА примерами, определившими приоритетность использования именной этой группы препаратов в конкретной клинической ситуации.

Попытки использовать АРА при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (там, где ИАПФ ранее фактически не изучались) не дали никаких результатов (исследования I-PRESERVE с ирбесартаном [27] и CHARM-Preserved с кандесартаном [28]). Справедливости ради отметим, что проведенное позже исследование PEP-CHF с ИАПФ периндоприлом у такой же категории больных также не выявило его положительного влияния на исходы заболевания [29].

Из относительно недавних исследований можно упомянуть исследование SCAST, где назначение кандесартана в острой стадии мозгового инсульта не привело к улучшению прогноза жизни больных: частота достижения «комбинированной сосудистой конечной точки» (смерть, инфаркт миокарда или инсульт в течение 6 мес наблюдения) не отличалась в двух группах (кандесартана и плацебо), имелась даже недостоверная тенденция к большей частоте сердечно-сосудистых событий в группе кандесартана [30]. В исследовании ROADMAP (4447 больных АГ и сахарным диабетом) олмесартан достоверно задерживал развитие микроальбуминурии (первичная конечная точка), но парадоксально увеличивал смертность от ИБС [31]. В исследовании NAVIGATOR валсартан не влиял на частоту сердечно-сосудистых осложнений у больных с высоким сердечно-сосудистым риском и нарушенной толерантностью к глюкозе, при этом, правда, этот препарат достоверно предотвращал развитие новых случаев сахарного диабета [32].

Таким образом, резюмируя в целом полученные результаты отдельных РКИ с АРА, можно заключить, что эти препараты (за несколькими исключениями), как правило, не оправдывали возлагавшихся на них надежд, в лучшем случае, демонстрировали равенство с ИАПФ, но чаще проигрывали им (либо в прямых, либо в косвенных сравнениях). До сих пор не известно ни одного исследования, где бы АРА доказали свое преимущество перед ИАПФ.

Сравнение ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина по данным мета-анализов

Огромное количество РКИ, проведенное с ИАПФ и с АРА, а также существующая с достаточно давних времен неоднозначность суждений о первенстве между этими двумя классами препаратов регулярно инициировали попытки обобщить результаты таких исследований, воспользовавшись методом мета-анализа. Хотя, как было сказано выше, данные отдельных РКИ, проанализированные с жестких позиций доказательной медицины, и без мета-анализов позволяют прийти к довольно определенному выводу: АРА несколько уступают ИАПФ в большинстве клинических ситуаций.

Из многочисленных мета-анализов, позволяющих сравнить эффективность ИАПФ и АРА, отметим лишь два самых последних, позволяющих, с нашей точки зрения, подвести черту под долгой дискуссией о первенстве этих двух групп препаратов. Это – мета-анализ, включивший 20 РКИ у больных с АГ (71401 пациентов получали ИАПФ или АРА, а 87597 – препарат сравнения или плацебо) [33], и показавший, что назначение ИАПФ достоверно снижало общую смертность больных [относительный риск (ОР)=0,90; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,84-0,97], а назначение АРА не влияло не нее (ОР=0,99; 95% ДИ 0,94-1,04).

И, наконец, последний мета-анализ позволяющий сравнить эффективность ИАПФ и АРА, выполненный в 2013 г. Savarese G. et al., с целью сравнения эффективности ИАПФ и АРА у больных без сердечной недостаточности, но имеющих высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [34]. В мета-анализ включались только те исследования, в которых эффект ИАФП или АРА сравнивался с плацебо (всего 26 РКИ). Прямого сравнения этих двух классов препаратов между собой не проводилось. Общее количество включенных больных составило 108212. Мета-анализ подтвердил, что АРА, безусловно, являются эффективными препаратами, снижающими риск сердечно-сосудистой смерти (не влияя при этом в отличие от ИАПФ на общую смертность), инфаркта миокарда и инсульта. ИАПФ продемонстрировали более выраженное и многообразное действие, снижая также вероятность развития сердечной недостаточности и новых случаев сахарного диабета. Вывод, сделанный авторами, был конкретен: АРА, безусловно, эффективные препараты, но по большинству показателей, отражающих влияние на долгосрочные исходы заболевания, уступают ИАПФ. Поэтому АРА отводится четко определенная роль: их следует назначать тогда, когда ИАПФ плохо переносятся или не могут быть назначены по каким-либо причинам.

Безопасность и переносимость

Начиная с первых РКИ, сравнивавших ИАПФ и АРА, отмечали несколько лучшую переносимость последних. В первую очередь это касалось частоты такого побочного эффекта, как кашель. Например, по данным исследования ELITE II (сравнение лозартана и каптоприла), частота побочных эффектов, по причине которых пациенты прекратили участие в исследовании, была значимо ниже в группе лозартана по сравнению

с группой каптоприла (9,7% против 14,7%, p<0,001), в том числе кашля (0,3% против 2,7%) [15]. При этом напомним, что по влиянию на первичную конечную точку лозартан не имел преимуществ перед каптоприлом [15].

Схожая ситуация наблюдалась и в исследовании VALIANT (сравнение валсартана и катоприла), где при несколько лучшей переносимости лечения валсартаном по сравнению с каптоприлом (табл. 3), АРА не продемонстрировал никаких преимуществ во влиянии на показатели смертности [18].

Заключение

Дискуссии о том, какие препараты лучше – ИАПФ или АРА, продолжаются до сих пор. Мы попытались продемонстрировать с позиций доказательной медицины, что с самого начала изучения АРА стало очевидным, что они немного «недотягивали» до уровня ИАПФ и уже давно многие клинические рекомендации, по крайней мере, у определенных категорий больных (в первую очередь, с ХСН и перенесенным инфарктом миокарда) отмечают: место АРА там, где невозможно назначить ИАПФ. Последние мета-анализы существенно расширили круг больных, где назначение ИАПФ является приоритетным. Остается ждать, когда эти, достаточно очевидные для специалистов по доказательной медицине выводы, отразятся на реальной клинической практике. Хотелось бы надеяться, чтобы этот период не затянулся, так как речь идет о влиянии на прогноз жизни больных.

Конфликт интересов. Марцевич С.Ю. является лектором и проводит исследовательскую работу для компаний Bayer, Boehringer Ingelheim, Доктор Рэддис, Pfizer, Промед ЦС Прага, Эгис, MSD, Genzyme, Servier, Novartis.

Литература

1. Ayman D. An evaluation of therapeutic results in essential hypertension. JAMA 1930; 95: 246-9.
2. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. N Engl J Med 1987;316:1429-35.
3. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991;325:292-302.
4. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al.; for the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction and myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. N Engl J Med 1992; 327:669-77.
5. Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Investigators. Effects of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet 1993; 342: 821-8.
6. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, 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. N Engl J Med 1995; 333: 1670-76.
7. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342:145-53.
8. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet 2000;355:253-9.
9. Fox KM, EURopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003;362:782-8.
10. Pitt B, O'Neill B, Feldman R, et al. The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. Am J Cardiol 2001;87:1058-63.
11. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. PEACE Trial Investigators. N Engl J Med 2004;351:2058-2068.
12. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindoprilbased bloodpressurelowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001;358:103341.
13. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370:829-40.
14. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al on behalf of the ELITE Study Investigators. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. Lancet 1997; 349: 747-752.
15. Pitt B, Poole-Wilson P, Segal R, et al on behalf of the ELITE II Study Investigators. Effects of losartan versus captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: rationale, design, and baseline charactertistics of patients in the losartan heart failure survival study ELITE II. J Card Fail 1999; 5: 146-54.
16. Dickstein K, Kjekshus J, for the OPTIMAAL Study Group. Comparison of the effects of losartan and captopril on mortality in patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL trial design—Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan. Am J Cardiol 1999; 83: 477-81.
17. Dickstein K, Kjekshus J, and the OPTIMAAL Steering Committee for the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Lancet 2002: 360: 752-60.
18. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003;349:1893-906.
19. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008;358:1547-59.
20. Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. Lancet 2008;372:1174-83.
21. Granger C, McMarray J, Yusuf S, et al., for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet 2003; 362: 772-6.
22. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). Stroke 2005;36:1218-26.
23. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al., for the PRoFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. N Engl J Med 2008;359:1225-1237.
24. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002;359:1004-10.
25. Lewise E, Hunsicker L, Clarke W, et al., For the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan ib patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 851-60.
26. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al., for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Eng J Med 2001;345:861-9.
27. Massie B, Carson P, McMurray J. Irbesartan in patients with heart failure and preserves ejection fraction. N Engl J Med 2008; 359: 2456-67.
28. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet 2003;362:7777-81.
29. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J 2006;27:2338-45.
30. Sandset EC, Bath PM, Boysen G, et al., the SCAST Study Group. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, plcebo-controlled, double-blind trial. Lancet 2011; 377:741-50.
31. Haller H, Viberti GC, Mimran A, et al. Preventing microalbuminuria in patients with diabetes: rationale and design of the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. J Hypertens 2006;24:403-8.
32. NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med 2010;362:1477-90.
33. Van Vark L, Bertrand M, Akkerhuis M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 988 patients. Eur Hear J 2012; 33: 2088-97.
34. Savarese G, Costanzo P, Cleland J, et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. J Am Coll Cardiol 2013; 61: 131-42.

Поступила: 22.08.2013
Принята в печать: 23.08.2013