

ПОДАВЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: СОВРЕМЕННОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ «РОЛЕЙ» С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА

С.Р. Гиляревский*, В.А. Орлов, М.В. Голшмид, Г.Ю. Захарова, И.И. Синицина

Российская медицинская академия последипломного образования.
123995, Москва, Баррикадная ул., д. 2/1

Подавление активности ренин-ангиотензиновой системы с целью профилактики осложнений сердечно-сосудистых заболеваний: современное распределение «ролей» с точки зрения клинического фармаколога

С.Р. Гиляревский*, В.А. Орлов, М.В. Голшмид, Г.Ю. Захарова, И.И. Синицина

Российская медицинская академия последипломного образования. 123995, Москва, Баррикадная ул., д. 2/1

Обсуждают роль ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) как средств лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Анализируют ряд крупных рандомизированных клинических исследований. Среди возможных факторов выбора ингибиторов АПФ рассматривают физико-химические свойства препарата и его доказательную базу. Также обсуждают проблему выбора ингибитора АПФ с целью вторичной профилактики осложнений сердечно-сосудистых заболеваний при артериальной гипертензии и после перенесенного инфаркта миокарда. Приходят к выводу, что выбор любого препарата для лечения сердечно-сосудистого заболевания определяется, прежде всего, его доказательной базой.

Ключевые слова: ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, профилактика, сердечно-сосудистые заболевания, периндоприл, рамиприл, трандолаприл.

РФК 2011;7(1):70-74

Suppression of renin-angiotensin system to prevent complications of cardiovascular diseases: current "roles" distribution from clinical pharmacologist's point of view

S.R. Gilyarevskiy*, V.A. Orlov, M.V. Golshmid, G.Yu. Zakharova, I.I. Sinitsina

Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

A role of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in cardiovascular diseases treatment and prevention is discussed. Some large randomized clinical trials are analyzed. Physical and chemical properties of drugs and its evidence base are considered among possible factors of ACE inhibitor choice. A problem of ACE inhibitor choice is also discussed in context of secondary prevention of cardiovascular complications in arterial hypertension and after myocardial infarction. It is concluded that the choice of any drug for cardiovascular disease treatment is mainly determined by its evidence base.

Key words: angiotensin-converting enzyme inhibitor, prevention, cardiovascular diseases, perindopril, ramipril, trandolapril.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(1):70-74

*Автор, ответственный за переписку (corresponding author): sgilyarevsky@rambler.ru

Истина в науке.

Не позволяйте фактам вводить вас в заблуждение.

Закон Мерфи

Введение

В течение трех десятилетий после начала клинического применения ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) наряду со статинами заняли одно из главных мест в профилактике и лечении осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ),

представленных в сердечно-сосудистом континууме. Роль приема ингибиторов АПФ настолько очевидна, что приводить какие-либо доводы в пользу обоснованности их широкого использования в настоящее время нет необходимости. Несмотря на сходство эффектов блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) и ингибиторов АПФ, именно последние остаются препаратами первого ряда для профилактики осложнений ССЗ среди средств, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему.

Выбор ингибитора АПФ в определенной клинической ситуации

Как же подойти к выбору наиболее эффективного ингибитора АПФ при лечении конкретного больного? Можно предложить 2 подхода: 1) выбор препарата, обладающего наиболее приемлемыми физико-химическими свойствами для обеспечения клинического эффекта и защитного действия на сердце и сосуды; 2) вы-

Сведения об авторах:

Гиляревский Сергей Руджерович — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии РМАПО

Орлов Владимир Аркадьевич — д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

Голшмид Мария Владимировна — к.м.н., доцент той же кафедры

Захарова Галина Юрьевна — к.м.н., доцент той же кафедры

Синицина Ирина Ивановна — д.м.н., доцент той же кафедры

бор препарата с учетом его доказательной базы, т.е. с учетом результатов крупных клинических исследований по оценке эффективности этого препарата.

Несмотря на то, что клиническое значение различий физико-химических свойств ингибиторов АПФ обсуждалось в течение многих лет, до настоящего времени нет однозначного ответа на вопрос о том, каково их клиническое значение.

Результаты мета-анализа рандомизированных клинических испытаний (РКИ) ингибиторов АПФ [1] и небольших исследований [2-4], в ходе которых непосредственно сравнивали разные ингибиторы АПФ, позволяли предположить, что применение разных ингибиторов АПФ сопровождается сходным снижением смертности. В то же время, результаты других сравнительных испытаний ингибиторов АПФ [5,6], а также наблюдательных исследований свидетельствовали об обратном [7,8]. Более того, ингибиторы АПФ различаются по химической структуре и фармакокинетическим параметрам (времени полувыведения, путям выведения, биодоступности и степени проникновения в ткани) [9]. Такое различие в фармакокинетических и фармакодинамических характеристиках может обуславливать различия в эффективности препаратов внутри класса. В связи с этим возникал вопрос о вероятности достижения сравнимого эффекта при использовании ингибиторов АПФ с меньшей способностью проникновения в ткани [10]. Результаты лабораторных исследований позволяли предположить, что при более высокой степени проникновения в ткани сосудов отмечаются более благоприятные показатели состояния маркеров фибринолиза [11].

Споры о роли физико-химических свойств ингибиторов АПФ, в частности аффинности к тканевой ренин-ангиотензиновой системе, начались еще в период недостаточных знаний механизма действия препаратов этого класса, который связывался, в основном, с подавлением тканевой ренин-ангиотензиновой системы. По мере уточнения механизмов действия препаратов ингибиторов АПФ многие споры о важности определенных физико-химических свойств для достижения клинических эффектов препаратов этого класса перестали быть столь актуальными. Оценка доказательной базы представляется, по крайней мере на сегодняшний день, более оправданным подходом к оценке клинической эффективности препарата и обоснованности его применения в определенных клинических ситуациях.

Выбор ингибитора АПФ с целью вторичной профилактики осложнений сердечно-сосудистых заболеваний

Результаты исследования HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) [12] и EUROPA (The EUROpean tri-

al On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) [13] свидетельствовали об эффективности применения ингибиторов АПФ рамиприла и периндоприла для снижения риска развития осложнений ССЗ у больных с относительно высоким риском развития осложнений сосудистых заболеваний, но в отсутствие клинических проявлений сердечной недостаточности (CH). В ходе исследования PEACE (Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme inhibition) [14] не было выявлено статистически значимых различий между группой трандолаприла и плацебо в основном комбинированном показателе неблагоприятных клинических исходов (исходы, включенные в такой показатель, развились у 21,9 и 22,5% больных, соответственно; отношение риска 0,96 при 95% ДИ от 0,88 до 1,06; $p=0,43$). Исследователи объяснили различия между результатами исследования PEACE и ранее проведенными исследованиями HOPE и EUROPE тем, что в исследовании PEACE применялся более тщательный контроль факторов риска. Так, частота применения гиполипидемической терапии достигала 70% в исследовании PEACE и только 29 и 56% в исследованиях HOPE и EUROPE, соответственно. Более высокой была и частота ранее выполненной реваскуляризации миокарда у участников исследования PEACE (72% больных) по сравнению с исследованиями HOPE и EUROPE (40% и 54%, соответственно). Другой причиной полученного результата исследования PEACE, по мнению В. Pitt, может быть относительно невысокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности, поскольку имеются данные о том, что статистически значимое улучшение функции эндотелия за счет использования ингибиторов АПФ проявляется в основном у больных с уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности в крови более 3,0 ммоль/л [15,16]. Кроме того, можно предполагать, что результаты исследования PEACE по крайней мере отчасти были обусловлены так называемым эффектом насыщения, т.е. трудностью или невозможностью доказать дополнительное снижение риска развития осложнений, если вмешательство применяется у больных, уже принимающих эффективную терапию.

Следует также учитывать, что доза трандолаприла 4 мг/сут, которая была эффективна для уменьшения частоты развития неблагоприятных клинических исходов у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и дисфункцией ЛЖ в исследовании TRACE (TRAndolapril Cardiac Evaluation) [17], могла оказаться недостаточной для улучшения прогноза у больных с невысоким риском развития таких исходов в ходе выполнения исследования PEACE.

Как бы там ни было, эксперты считают трандолаприл эффективным ингибитором АПФ для профилактики осложнений ССЗ. В частности, об этом свидетельствуют результаты обобщенного анализа исследований

HOPE, EUROPA и PEACE, включавшего данные о 29 805 участниках этих рандомизированных клинических исследований (РКИ) [18]. В ходе выполнения этого анализа было установлено, что прием рамиприла, периндоприла или трандолаприла в целом приводил к статистически значимому снижению общей смертности, смертности от осложнений ССЗ, а также частоты развития несмертельного инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и выполнения коронарного шунтирования. В целом, комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, частоты развития несмертельного инфаркта миокарда или инсульта при использовании таких ингибиторов АПФ снижался на 18% ($p < 0,0001$). Таким образом, все больные, у которых имеется атеросклероз, должны принимать ингибиторы АПФ с доказанной эффективностью.

Применение ингибиторов АПФ при лечении артериальной гипертензии

Следует отметить, что эффективность применения определенных ингибиторов АПФ недостаточно хорошо изучена при лечении артериальной гипертензии (АГ). Пожалуй, лишь крупное исследование CAPPP (Captopril Prevention Project) [19] было специально посвящено сравнительной оценке эффективности применения ингибитора АПФ каптоприла и β -блокатора в сочетании с диуретиком. Однако методические недостатки этого исследования затрудняют интерпретацию полученных результатов, которые в целом можно считать неоднозначными. В исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) [20] сравнивали влияние антигипертензивной терапии антагонистом кальция, ингибитором АПФ и диуретиком на частоту развития ишемической болезни сердца (ИБС) и других ССЗ. Считается, что результаты этого исследования, свидетельствующие об одинаковом влиянии исследуемых препаратов на частоту развития ИБС и других ССЗ, во многом были обусловлены методическими особенностями исследования. В частности, около 30% участников принадлежали к негроидной расе, у представителей которой применение ингибиторов АПФ менее эффективно.

В большинстве других крупных РКИ антигипертензивных препаратов ингибиторы АПФ либо добавляли к терапии препаратами, относящимися к другим классам, либо в обеих группах больные применяли один и тот же ингибитор АПФ, так что оценить его эффект не представляется возможным.

Эффективность применения трандолаприла, как и большинства других ингибиторов АПФ, специально не изучалась в ходе выполнения крупных РКИ. Однако в исследовании INVEST (INternational VErapamil SR-trandolapril Study) у больных с АГ и ИБС трандолаприл при необходимости добавляли к терапии, основанной на

приеме верапамила или атенолола в сочетании с гидрохлортиазидом. Через 24 мес после рандомизации трандолаприл в группе верапамила и группе атенолола принимали 62,9% и 52,4% больных ($p < 0,001$) в средней дозе 4 и 3 мг/сут, соответственно. Такая тактика сопровождалась снижением систолического и диастолического АД примерно на 19 и 10 мм рт.ст., соответственно [21].

В группе верапамила по сравнению с группой атенолола отмечено статистически значимое снижение частоты развития сахарного диабета (СД) на 15%. Вероятно, это было связано не только с отрицательным влиянием приема атенолола и гидрохлортиазида, но и более частым применением трандолаприла в группе верапамила.

В ходе выполнения исследования BENEDICT (BErgamo Nephrologic Diabetic Complications Trial), включавшего 1204 пациентов с АГ и микроальбуминурией, сравнивали эффективность приема трандолаприла, верапамила и комбинации трандолаприла с верапамиллом [22]. В ходе выполнения этого исследования в отличие от приема верапамила применение трандолаприла независимо от его гипотензивного действия приводило к уменьшению выраженности микроальбуминурии.

Следует, кстати, напомнить о результатах дополнительной части исследования PEACE, которые свидетельствовали о том, что прием трандолаприла по сравнению с плацебо приводил к умеренному снижению скорости распространения пульсовой волны от сонных до бедренных артерий [23], т.е. об увеличении податливости стенки аорты, что имеет большое значение при использовании препарата при лечении артериальной гипертензии независимо от его способности снижать АД.

Несмотря на то, что физико-химические свойства ингибитора АПФ не могут служить основанием для выбора препарата в определенных клинических ситуациях, тем не менее, их все-таки надо учитывать. Напомним, что трандолаприл быстро гидролизуется в печени до биологически активного метаболита трандолаприлата. Время до наступления максимальной концентрации препарата в крови составляет 6 ч, а время полувыведения при достижении равновесной концентрации достигает 24 ч. По сравнению со многими другими ингибиторами АПФ для активного метаболита трандолаприлата характерна высокая липофильность, которая должна обеспечивать высокую степень проникновения в ткани [24]. Очень высокая аффинность трандолаприлата к АПФ и соответствующая низкая степень диссоциации, вероятно, наиболее важные характеристики, обуславливающие длительность действия трандолаприла. Таким образом, такие физико-химические свойства могут быть убедительным основанием для применения

трандолаприла 1 раз в сут при лечении артериальной гипертензии, в том числе и на ранних стадиях ее развития, а также других ССЗ. Длительность действия трандолаприла соответствует современным требованиям к антигипертензивным препаратам. Такие свойства антигипертензивных средств позволяют предотвращать утреннее повышение АД, которые во многом определяют риск развития осложнений.

Применение ингибиторов АПФ у больных с острым инфарктом миокарда и сниженной систолической функцией левого желудочка

Следует напомнить, что эффективность лишь одного ингибитора АПФ оценивалась в ходе выполнения РКИ, включавшего пациентов с острым инфарктом миокарда, осложнившимся ранним развитием систолической дисфункции ЛЖ. В многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование TRACE [25] включали пациентов старше 18 лет, последовательно госпитализированных в течение 2-6 дней после развития симптомов ИМ с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$. Основной целью исследования была оценка эффективности длительного применения трандолаприла у больных с дисфункцией ЛЖ, развившейся в ранние сроки ИМ. Все больные принимали пробную дозу трандолаприла 0,5 мг. На 3-7 день после развития симптомов ИМ больные были распределены в группы приема трандолаприла ($n=876$) или плацебо ($n=873$). После рандомизации подбор дозы исследуемого препарата (трандолаприла или плацебо) начинали с 1 мг/сут, через 2 дня дозу увеличивали до 2 мг/сут, а через 4 нед — до 4 мг/сут; при непереносимости такой дозы больные принимали трандолаприл или соответствующее плацебо в дозе 1 или 2 мг/сут. Продолжительность наблюдения достигала от 24 до 50 мес. Эффективность терапии оценивали по основному и дополнительным показателям. Основным показателем: общая смертность; дополнительные показатели — смертность от осложнений ССЗ, частота внезапной смерти, частота прогрессирования до тяжелой СН (развитие первого из следующих клинических исходов: госпитализация по поводу СН; смерть, обусловленная прогрессированием СН; развитие СН, при которой требуется применение ингибиторов АПФ без использования слепого метода); частота развития повторного ИМ (смертельного или несмертельного) и индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС) миокарда.

В ходе выполнения исследования в группе трандолаприла и группе плацебо умерли 34,7% и 42,3% больных, соответственно, (ОР=0,78 при 95% ДИ от 0,67 до 0,91); СОР=22%; САР=7,6%; $p=0,001$). В группе трандолаприла по сравнению с группой плацебо статистически значимо снижалась смертность от ССЗ

(ОР=0,75 при 95% ДИ от 0,63 до 0,89; СОР=25%; $p=0,001$); частота внезапной смерти (ОР=0,76 при 95% ДИ от 0,59 до 0,98; СОР=24%; $p=0,03$) и прогрессирования СН до тяжелой СН (ОР=0,71 при 95% от 0,56 до 0,89; СОР=29%; $p=0,003$). Кроме того, в группе плацебо по сравнению с группой трандолаприла СН развивалась статистически значимо раньше. В группе трандолаприла по сравнению с группой плацебо не отмечалось статистически значимого снижения частоты развития смертельного и несмертельного ИМ (ОР=0,86 при 95% ДИ от 0,66 до 1,13; $p=0,29$). Через 3 мес лечения среднее изменение ИНЛС миокарда достигало в группе трандолаприла и группе плацебо 0,09 и 0,06, соответственно ($p=0,03$), т.е. через 3 мес в группе трандолаприла отмечалась более выраженная положительная динамика. Через 6 и 12 мес различие между группами по изменению ИНЛС не достигало статистической значимости. Таким образом, длительное применение трандолаприла по сравнению с плацебо у больных со сниженной функцией ЛЖ, развившейся в ранние сроки ИМ, приводит к статистически значимому снижению общей смертности, смертности от осложнений ССЗ, а также частоты внезапной смерти и частоты развития тяжелой СН.

Напомним, что в ходе выполнения исследования AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) [26] эффективность применения другого ингибитора АПФ рамиприла была доказана у больных с сердечной недостаточностью, развившейся в относительно ранние сроки ИМ. Но в это исследование, в отличие от исследования TRACE, не включались больные с дисфункцией ЛЖ, которая не сопровождалась клиническими проявлениями СН.

В ходе выполнения вторичного анализа данных участников исследования TRACE отмечалось статистически значимое снижение риска развития новых случаев фибрилляции предсердий на 55% (ОР 0,45 при 95% ДИ от 0,26 до 0,76; $p<0,01$), что, очевидно, в такой клинической ситуации представляется важным [27].

Заключение

Таким образом, выбор любого препарата для лечения сердечно-сосудистого заболевания определяется, прежде всего, его доказательной базой. Очень важно, чтобы результаты исследования препарата хотя бы у одной категории больных свидетельствовали об улучшении прогноза за счет его использования по сравнению с плацебо или другими препаратами. Несмотря на то, что все ингибиторы АПФ обладают одинаковым механизмом действия, они отличаются по данным об улучшении прогноза, которые на сегодняшний день должны считаться наиболее веским основанием для их использования в клинической практике.

Литература

- Garg R., Yusuf S; Collaborative Group of ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995;273:1450–1456.
- Gavazzi A., Marioni R., Campana C., et al. Comparative trial of quinapril versus captopril in mild to moderate congestive heart failure. *J Hypertens* 1994;12:589–93.
- Bach R., Zardini P. Long-acting angiotensin-converting enzyme inhibition: once daily lisinopril versus twice-daily captopril in mild-to-moderate heart failure. *Am J Cardiol* 1992;70:70C–77C.
- Borghgi C., Ambrosinoni 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;145:80–87.
- Giles T.D., Katz R., Sullivan J.M., et al. Short- and long-acting angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized trial of lisinopril versus captopril in the treatment of congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1240–1247.
- Foy S.G., Crozier I.G., Turner J.G., et al. Comparison of enalapril versus captopril on left ventricular function and survival three months after acute myocardial infarction (the "PRACTICAL" study). *Am J Cardiol* 1994;73:1180–1186.
- Wienbergen H., Schiele R., Gitt A., et al. Impact of ramipril versus other angiotensin-converting enzyme inhibitors on outcome of unselected patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;90:1045–1049.
- Pilote L., Abrahamowicz M., Rodrigues E., et al. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: A class effect? *Ann Intern Med* 2004;141:102–112.
- Brown N.J., Vaughan D.E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1998;97:1411–1420.
- Sica D.A. The Heart Outcomes Prevention Evaluation study: angiotensin-converting enzyme inhibitors: Are their benefits a class effect or do individual agents differ? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:597–601.
- Tsikouris J.P., Suarez J.A., Meyerrose G.E., et al. Questioning a class effect: Does ACE inhibitor tissue penetration influence the degree of fibrinolytic balance alteration following an acute myocardial infarction? *J Clin Pharmacol* 2004;44:150–157. 12. 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. *N Engl J Med* 2000;342:145–153.
- The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362(9386):782–788.
- Braunwald E., Domanski M.J., Fowler S.E., et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058–2068.
- Mancini G.B., Henry G.C., Macaya C., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996;94:258–265.
- 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 pre-served left ventricular function. *Am J Cardiol* 2001;87:1058–1063.
- Torp-Pedersen C., Kober L. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. *Trandolapril Cardiac Evaluation*. *Lancet* 1999;354:9–12.
- Dagenais G.R., Pogue J., Fox K., et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006;368:581–588.
- Hansson L., Lindholm L.H., 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;353(9153):611–616.
- The 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;288:2981–2997.
- Bangalore S., Messerli F.H., Franklin S.S. et al. Pulse pressure and risk of cardiovascular outcomes in patients with hypertension and coronary artery disease: an International Verapamil SR-trandolapril Study (INVEST) analysis. *Eur Heart J* 2009;30:1395–401.
- Ruggenenti P., Perna A., Ganeva M., et al. Impact of blood pressure control and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on new-onset microalbuminuria in type 2 diabetes: a post hoc analysis of the BENEDICT trial. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3472–3481.
- Mitchell G.F., Dunlap M.E., Warnica W., et al. Long-term trandolapril treatment is associated with reduced aortic stiffness: the prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition hemodynamic substudy. *Hypertension* 2007;49:1271–1277.
- Conen H., Brunner H.R. Pharmacologic profile of trandolapril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am Heart J* 1993;125:1525–1531.
- A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group*. *N Engl J Med* 1995;333:1670–1676.
- Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993;342:821–828.
- Pedersen O.D., Bagger H., Kober L., Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;100:376–380.

Поступила 09.02.2011

Принята в печать 11.02.2011