

Терапевтический потенциал ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента: 25-летняя история с продолжением

Л.Г. Воронков

Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, г. Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *сердечно-сосудистые заболевания, ангиотензинпревращающий фермент, ингибиторы, история, перспективы использования*

Внедрение в лечебную практику ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) стало одним из важнейших достижений кардиологии в XX ст. С момента синтеза каптоприла в 1977 г. [11] сфера клинически эффективного использования этой группы препаратов поэтапно расширялась, результатом чего явилось спасение за истекший период значительного количества жизней пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и предотвращение еще более значительного числа кардиоваскулярных осложнений.

Первоначально классифицируемые как подкласс вазодилататоров, ИАПФ в течение определенного времени рассматривали как сугубо антигипертензивные средства, эффективные благодаря своему влиянию на одно из ключевых звеньев патогенеза артериальной гипертензии (АГ) – ренин-ангиотензиновую систему (РАС). Характерно, что в течение первого десятилетия клинического применения ИАПФ их антигипертензивное действие трактовалось, главным образом, как следствие их способности угнетать образование ангиотензина II, а клиническому значению брадикинин-потенцирующей «ветви» их действия уделялось меньше внимания [4, 7].

Расширение сферы клинического использования ИАПФ началось во второй половине 90-х годов XX ст., после обнародования в 1987 г. результатов скандинавского многоцентрового исследования CONSENSUS, продемонстрировавшего выраженное снижение числа смертельных исходов в течение 6-месячного и годовичного сроков наблюдения (соответственно на 40 и 31%) в группе пациентов с тяжелой формой (IV функциональный класс – ФК) сердечной недостаточности (СН), принимавших дополнительно к стандартной терапии (диуретик и дигиталис) ИАПФ эналаприл, по сравнению с аналогичной группой больных, принимавших плацебо [10]. Результаты крупных многоцентровых

исследований VHeFT II и SOLVD, которые были опубликованы в 1991–1992 гг., продемонстрировали достоверное улучшение выживаемости больных с хронической СН (ХСН) легкой и средней тяжести (II–III ФК) под влиянием эналаприла и, кроме того, показали способность эналаприла снижать у таких пациентов риск внезапной смерти (VHeFT II), а также замедлять прогрессирование СН, включая переход бессимптомной систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) в клинически явную (SOLVD). Данные этих исследований позволили в начале 90-х годов XX ст. определить ИАПФ как «краеугольный камень» лечения ХСН [6, 9] и рекомендовать их обязательное применение у всех больных с систолической дисфункцией ЛЖ. Наряду с этим, на рубеже 80–90-х годов XX ст. было накоплено значительное количество клинических и экспериментальных данных, существенно расширивших первоначальные представления о потенциальных механизмах действия ИАПФ. В частности, это касается антиадренергического действия ИАПФ [8], роли тканевой РАС при сердечно-сосудистой патологии [12, 21], кардио- и вазопрокторных эффектов ИАПФ [31, 33], антитромботического потенциала ИАПФ [22, 26]. 10-летний опыт успешного применения ИАПФ в качестве антигипертензивных средств, наряду с расширением знаний об их фармакодинамических эффектах, способствовали тому, что в 1988 г. данная группа препаратов была впервые введена в официальные рекомендации по лечению АГ в США [23].

Следующий этап клинического применения ИАПФ ознаменовался проведением в первой половине 90-х годов XX ст. серии больших многоцентровых исследований по изучению возможностей ИАПФ в отношении вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС). Главным клиническим мотивом для планирования таких исследований явились результаты упомянутого исследо-

вания SOLVD, где наряду с улучшением прогноза больных с ХСН наблюдали снижение частоты реинфарктов на 23 и 24% и возникновения нестабильной стенокардии на 20 и 27% – соответственно в группах больных с клинически явной и с бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ, принимавших эналаприл, в сравнении с больными, принимавшими плацебо [37]. Методология исследований, о которых идет речь, состояла в назначении ИАПФ в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) – либо в раннем (в первые 24–36 ч), независимо от оценки исходной функции ЛЖ (исследования CONSENSUS-2, GISSI-3, ISIS-4, CCS-1), либо в позднем (не ранее 3 сут с момента начала ИМ), в зависимости от наличия эхокардиографических признаков выраженной систолической дисфункции ЛЖ (исследования SAVE, TRACE) или симптомов застойной СН (AIRE) с последующим длительным (до нескольких лет) наблюдением пациентов. Мета-анализ исследований, в которых был использован упомянутый первый «ранний не-избирательный подход», охвативший более 98 000 пациентов, показал, что прием ИАПФ ассоциируется с достоверным ($P=0,004$) снижением смертности в первые 30 сут [5]. При этом, по данным мега-трайла GISSI-3 (более 19 000 больных), улучшение выживаемости, достигнутое в первые 6 нед, сохраняется на 4-м году терапии ИАПФ [35]. Еще более впечатляющие результаты были получены в исследованиях SAVE, TRACE и AIRE (в общей сложности более 11 000 пациентов). Их недавний мета-анализ показал, что отсроченное (после стабилизации гемодинамики) назначение ИАПФ в период острого ИМ и последующий их прием в течение нескольких лет сопровождается высокодостоверным ($P=0,000001$) снижением частоты летальных исходов (соответствующим спасению 44 условных жизней на 1000 пациентов) и высокодостоверным ($P=0,0004$) уменьшением частоты реинфарктов, выражающимся в спасении 20 условных жизней на 1000 больных [27].

Выявление способности ИАПФ улучшать прогноз больных с ИБС с перенесенным ИМ стимулировало проведение исследований, направленных на уточнение возможных механизмов благоприятного влияния ИАПФ на патогенетические механизмы ИБС. Были получены не только экспериментальные, но и убедительные клинические доказательства улучшения под воздействием ИАПФ функции эндотелия у больных с ангиографически документированной ИБС (исследования TREND и QUIET) [28, 30]. Стало известно, что ИАПФ способны на разных уровнях блокировать механизмы как

атерогенеза, так и ишемии и тромбообразования: с одной стороны, за счет подавления эффектов ангиотензина II (стимуляция выработки свободных радикалов, цитокинов и молекул адгезии; активация моноцитов и макрофагов; стимуляция роста фибробластов, гладкомышечных клеток и миграции последних; коронарная вазоконстрикция; угнетение образования тканевого активатора плазминогена), а с другой – за счет реализации эффектов, обусловленных увеличением выработки оксида азота (NO) (коронарная вазодилатация; угнетение пролиферации клеточных элементов сосудистой стенки, угнетение хемоаттракции и адгезии моноцитов и др.) [2, 25, 32].

Важным этапом, способствовавшим повышению клинического «рейтинга» ИАПФ, было проведение во второй половине 90-х годов XX ст. двух крупных многоцентровых исследований – CAPP и STOP-Hypertension-2, в которых впервые было показано, что влияние ИАПФ на так называемые «тяжелые конечные точки» (фатальный и нефатальный ИМ, мозговой инсульт, смертность от других сердечно-сосудистых причин) сопоставимо с таковым, оказываемым β -блокаторами и диуретиками – традиционными средствами первой линии лечения АГ [18, 19], а также дигидропиридиновыми антагонистами кальция (АК) II поколения [18]. Примечательным результатом исследования CAPP явилась достоверно меньшая частота развития новых случаев сахарного диабета (СД) на фоне лечения ИАПФ по сравнению с β -блокаторами и диуретиками. Примерно в то же время были выполнены два других многоцентровых исследования – ABCD и FACET, в которых установлено, что эффективное поддержание целевого уровня артериального давления (АД) у больных с АГ и СД II типа с помощью ИАПФ ассоциируется со значительно меньшей (в 2–5 раз) по сравнению с АК нисолдипином и амлодипином частотой развития ИМ [14, 34], нестабильной стенокардии и инсульта [34].

Приведенные результаты позволили обосновать применение ИАПФ в качестве средств первой линии лечения АГ [17] с позиций доказательной медицины.

Во второй половине 90-х годов XX ст. были также получены клинические доказательства способности ИАПФ существенно замедлять прогрессирование нефропатии у пациентов с СД и сопутствующей АГ (исследования ABCD, FACET, UKPDS) [36], у пациентов с СД, нормальным уровнем АД и микроальбуминурией (EUCLID Study) [13], а также у больных с выраженной нефропатией не-

диабетической природы, проявляющейся макроальбуминурией (исследование REIN) [16]. По данным мета-анализа 22 клинических исследований, охвативших более 2000 пациентов, снижение риска прогрессирования нефропатии у больных с СД с микроальбуминурией и макроальбуминурией составило по сравнению с плацебо соответственно 65 и 40% [3]. Полученные в этот же период данные о способности ИАПФ замедлять прогрессирование диабетической ренинопатии [36] свидетельствовали об их универсальном микроангиопротекторном действии.

На рубеже XX и XXI ст. были обнародованы результаты нескольких многоцентровых исследований эффективности ИАПФ в отношении вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф у больных с повышенным риском последних и отсутствием СН. В одном из таких исследований (SCAT, 2000) у пациентов с ангиографически документированной ИБС без систолической дисфункции ЛЖ и признаков СН на фоне 4-летнего приема эналаприла снижался комбинированный риск ИМ и инсульта на 47%. Два других, значительно более масштабных исследования – HOPE [20] и PROGRESS [1] – стали своего рода вехами в современной клинической медицине, поскольку существенно расширили представления о терапевтических возможностях ИАПФ.

Исследование HOPE, проводившееся в 267 клинических центрах Америки и Европы, включало 9297 пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых катастроф (перенесенный ИМ, стенокардия; клинически явный периферический атеросклероз; СД I или II типа в сочетании с заболеванием сердечно-сосудистой системы или одним из таких факторов риска, как «мягкая» гипертензия, гиперхолестеринемия, курение, микроальбуминурия), которым проводили современное медикаментозное лечение (аспирин, β -блокаторы, АК, диуретики). В результате длительного (в среднем 4,5 года) применения ИАПФ рамиприла отмечено достоверное снижение по сравнению с группой пациентов, принимавших плацебо, суммарного числа сердечно-сосудистых катастроф на 22% (в том числе ИМ – на 20%, мозгового инсульта – на 32%, смерти от сердечно-сосудистых причин – на 26%). Поскольку существенное снижение риска сердечно-сосудистых катастроф было достигнуто на фоне предварительно скорректированного АД (исходный уровень последнего на момент включения в исследование составил 138/79 мм рт. ст.) и имело место как у пациентов с АГ, так и без нее, оно расценено как следствие собственно вазопротекторно-

го действия ИАПФ. Прямым подтверждением данного вывода явились результаты прямого измерения толщины интимо-медийного слоя сонных артерий у 732 пациентов из исследования HOPE, выделенного в отдельные субисследования SECURE. По этим данным, под влиянием ИАПФ наблюдали достоверное дозозависимое и независимое от степени снижения АД уменьшение прогрессирования атеросклероза (снижение риска на 33% по сравнению с группой плацебо) [24].

Следует отметить, что рамиприл применяли в дозе 10 мг, которая, в соответствии с европейскими стандартами, является для данного препарата максимальной. В отличие от предыдущих исследований с применением рамиприла, несмотря на его высокую дозу, в исследовании HOPE было отмечено значительно меньшее снижение АД.

Исследование HOPE еще раз подтвердило результаты, полученные в других исследованиях с применением ИАПФ (ABCD, UKPDS, ELUCID), касающиеся уменьшения риска развития клинически явной диабетической нефропатии (в субисследовании micro-HOPE – на 22%), а также результаты многоцентрового исследования CAPP, показавшие снижение риска развития впервые выявленного СД, связанное с преодолением под влиянием ИАПФ резистентности тканей к инсулину. Следует отметить, что в исследовании включали пациентов из группы очень высокого риска в возрасте старше 55 лет. Кроме того, включение разных групп пациентов: с ИБС, периферическими заболеваниями сосудов, СД в определенной мере затрудняет оценку эффекта ИАПФ на конечные точки.

Исследование PROGRESS было посвящено изучению возможностей ИАПФ периндоприла (престарииума) в профилактике повторных мозговых инсультов. Периндоприл был выбран для данного исследования в связи с: 1) оптимальностью суточного профиля антигипертензивного эффекта (отношение остаточного действия к максимальному 87–100%); 2) минимальным риском «возникновения гипотонии первой дозы»; 3) отсутствием влияния на мозговую кровоток при остром ишемическом инсульте, несмотря на снижение системного АД; 4) способностью уменьшать ремоделирование крупных и мелких артерий при АГ [29]. Исследование объединяло 6105 больных старше 45 лет в 172 клинических центрах, 84% из которых перенесли инсульт, 16% – преходящее нарушение мозгового кровообращения, со средним исходным уровнем АД 147/86 мм рт. ст., принимавших поддерживающую терапию аспирином (75%), антигипертензивными (50%), антигиперлипидемическими (15%)

препаратами. Присоединение к указанному базисному лечению периндоприла (сочетаемого, в случае клинической необходимости, с диуретиком индапамидом) обуславливало высокодостоверное снижение частоты возникновения сердечно-сосудистых событий на 26% ($P < 0,001$), в том числе повторных инсультов – на 28% (геморрагических инсультов – на 50%), ИМ – на 38%, когнитивных нарушений – на 19%, развития нетрудоспособности – на 25%. Характерно, что эффект лечения не зависел от уровня АД и наличия повышенного уровня АД и приема антигипертензивных препаратов. Результаты исследования PROGRESS позволили сделать важный вывод о том, что с помощью ИАПФ периндоприла возможно осуществлять профилактику повторных инсультов у пациентов с хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга [1].

Высокая эффективность периндоприла (престарииума) и в то же время высокая безопасность его применения позволяет считать его препаратом выбора для пациентов с АГ и СН, имеющих высокий риск гипотензии первой дозы (исходно низкие величины АД, пожилой возраст). В настоящее время возможности периндоприла в отношении профилактики смертельных исходов и сердечно-сосудистых событий (ИМ, нестабильная стенокардия, остановка кровообращения) у больных с ИБС без СН исследуют в масштабном (свыше 10 000 больных) исследовании EUROPA [15]. Оно предусматривает проведение 4 актуальных субисследований, в том числе – PERSPECTIVE (влияние периндоприла на регресс атеросклероза венечных артерий по данным ангиографии и внутрисосудистой ультразвуковой диагностики) и PERFECT (влияние периндоприла на эндотелиальную функцию). По своей целевой установке и контингенту обследуемых с исследованием EUROPA перекликается ныне выполняемое крупное исследование PEACE, в котором изучают влияние трандолаприла на такие конечные точки, как сердечно-сосудистая смертность, ИМ и необходимость реваскуляризации миокарда, у больных с ИБС с сохраненной (более 40%) фракцией выброса ЛЖ. Существенный интерес представляют ожидаемые результаты двух многоцентровых исследований, в которых в настоящее время изучается влияние периндоприла на прогностические показатели (смертность и другие «конечные точки») у пожилых (старше 70 лет) пациентов с ХСН, обусловленной диастолической дисфункцией ЛЖ (PEP-CHF), и с острым ИМ с нормальной фракцией выброса ЛЖ (PREAMI).

Таким образом, сфера терапевтического применения ИАПФ в течение 25 лет с момента их внедрения в практику неуклонно расширяется. Открывающиеся все новые и новые возможности этого класса препаратов в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями можно связать с их кардиопротекторными и универсальными вазопротекторными свойствами. Основываясь на результатах многочисленных клинических и экспериментальных исследований и, главным образом, на данных медицины, основанной на доказательстве, очевидно, пришло время поставить вопрос: показано ли всем больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями (за исключением не переносящих ИАПФ) включение в их индивидуальную схему лечения препарата данного класса с целью улучшения прогноза? Есть все основания предполагать, что на такой вопрос может быть дан утвердительный ответ, и что формирование соответствующей терапевтической доктрины можно будет ожидать в не очень далеком будущем.

Литература

1. Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С. Прогресс во вторичной профилактике инсультов (основные результаты исследования PROGRESS) // *Клин. фармакол. и терапия.* – 2001. – № 4. – С. 39-42.
2. Лутай М.И., Слободской В.А. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца: значение и возможные пути коррекции. Часть 2. Дисфункция эндотелия – ключевое звено патогенеза сердечно-сосудистой патологии и возможные пути ее коррекции (роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента) // *Укр. кардіол. журн.* – 2001. – № 4. – С. 91-96.
3. Маньковский Б.Н. Лечение артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом. – К.: Морион, 2001. – 72 с.
4. Метелица В.И. Справочник кардиолога по клинической фармакологии. – 2-е изд. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
5. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction. Systematic overview of individual data from 10 000 patients in randomized trial // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 2202-2212.
6. Braunwald E. ACE-inhibitors – a cornerstone of the treatment of heart failure // *New Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 351-353.
7. Brunner H.R., Waeber B., Nussberger J. Angiotensin-converting enzyme inhibitors / Ed. F. Messerli. Cardiovascular drug therapy – 2nd ed. – Philadelphia: W.B. Saunders, 1996. – P. 690-711.
8. Carlsson L., Abrahamsson T. Ramiprilat attenuates the local release of noradrenaline in the ischemic myocardium // *Europ. J. Pharmacology.* – 1989. – Vol. 166. – P. 157-164.
9. Cleland J.G.F., Dargie H.J., Ball S.G. et al. Effects of enalapril in heart failure: a double blind study of effects on exercise performance renal function, hormones and metabolic state // *Brit. Heart J.* – 1985. – Vol. 54. – P. 305-312.
10. The CONSENSUS trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) // *New Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 316. – P. 1429-1435.
11. Cushman D., Cheung H., Sabo E., Oudetti M. Design of potent competitive inhibitors of angiotensin-converting enzyme carboxyalkanoyl and mercaptoalkanoyl aminoacids // *Biochemistry.* – 1977. – Vol. 16. – P. 5484-5491.

12. Dzau V.J. Short and long-term determinants of cardiovascular function and tissue renin-angiotensin systems // J. Cardiovasc. Pharmacology. – 1989. – Vol. 14. – P. 1-5.
13. EUCLID study group. Randomized placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 1787-1792.
14. Estacio R.O., Schrier R.W. Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: implications of the Appropriate Blood pressure Control in Diabetes (ABCD) trial // Amer. J. Cardiology. – 1998. – Vol. 82. – P. 9-14.
15. Fox K.M., Henderson J.R., Bertrand M.E. et al. The European Trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease (EUROPA) // Europ. Heart J. – 1998. – Vol. 19. – P. 52-55.
16. GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non diabetic nephropathy // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 1857-1863.
17. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization – International Society of hypertension guidelines for the management of hypertension // J. Hypertension. – 1999. – Vol. 17. – P. 151-183.
18. Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T. et al. for the STOP-Hypertension Study Group. Randomized trial of old and new anti-hypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity: the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2-Study (STOP-Hypertension-2) // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 1751-1756.
19. Hansson L., Lindholm L., Niskanen L. et al. for CAPP Study Group. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomized trial // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 611-616.
20. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // New Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 324. – P. 145-153.
21. Hirsch A.T., Talsness C.E., Schunkert H., Drau V.J. Potential role of the tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of congestive heart failure // Amer. J. Cardiology. – 1990. – Vol. 66. – P. 22-32.
22. James I.M., Dickenson E.J., Burgoyne W. et al. Treatment of hypertension with captopril: preservation of regional blood flow and reduced platelet aggregation // J. Hum. Hypertension. – 1988. – Vol. 2. – P. 21-25.
23. Joint National Committee. The 1988 report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure // Arch. Intern. Med. – 1988. – Vol. 148. – P. 1023-1038.
24. Kennedy J., Mogensen C.E., Ball S.G. et al. What is the relevance of the HOPE study in general practice // Int. J. Clin. Practice. – 2001. – Vol. 55. – P. 449-457.
25. Luscher T.F. Endothelial dysfunction: the role and impact of the renin-angiotensin system // Heart. – 2000. – Vol. 84 (Suppl. 1). – P. 20-22.
26. Lushutoff D.J., Sawdey M., Mimuro J. Type I plasminogen activator inhibitor // Progr. Hemost. Thromb. – 1989. – Vol. 9. – P. 87-115.
27. Maggioni A.P. ACE inhibitor treatment after myocardial infarction // Europ. Heart J. – 1999. – Vol. 19 (Suppl. Q). – P. 7-10.
28. Mancini C.B.J., Henry G.G., Maacaya C. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND trial (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study // Circulation. – 1996. – Vol. 94. – P. 258-265.
29. Neal B., Mac Mahon S. PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study): rationale and design. PROGRESS Management Committee (corrected) // J. Hypertension. – 1995. – Vol. 13 (12, pt 2). – P. 1869-1873.
30. Pitt B., Pepine C.J., O'Neill B. et al. Modulation of ACE inhibitor efficacy on coronary endothelial dysfunction by low density lipoprotein cholesterol (Abstr.) // J. Amer. Coll. Cardiology. – 1997. – Vol. 29 (Suppl. A). – P. 70.
31. Powel J.S., Clozel J.P., Muller R.K.M. et al. Inhibitors of angiotensin-converting enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury // Science. – 1989. – Vol. 245. – P. 186-188.
32. Remme W.J. Protective mechanisms of ACE inhibition in myocardial ischemia // Medicographia. – 1998. – Vol. 20, № 3. – P. 215-222.
33. Scholkens B.A., Linz W. Cardioprotective effects of ACE-inhibitors: experimental proof and clinical perspective // Clin. Physiol. Biochem. – 1990. – Vol. 8 (Suppl. 1). – P. 33-43.
34. Tatti P., Pahor M., Byington R.P. et al. Outcomes results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM // Diabetes Care. – 1998. – Vol. 21. – P. 597-603.
35. Tavazzi L. GISSI-3: long-term follow-up // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 1128.
36. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39 // Brit. Med. J. – 1998. – Vol. 317. – P. 713-719.
37. Yusuf S., Pepine C.J., Garces C. et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1173-1178.

Поступила 14.02.2002 г.

Therapeutic potential of inhibitors of angiotensin-converting enzyme: 25-year old history to be continued

L.G. Voronkov

ACE-inhibitors (ACEI) were introduced into medical practice 25-year ago as antihypertensive drugs. 10 years later, after CONSENSUS Trial, new therapeutic application of ACEI were discovered – namely, congestive heart failure. Large trials of ACEI in myocardial infarction (GISSI-3, ISIS-4, AIRE, SAVE, TRACE) showed the ability of this class of drugs to improve short-term and long-term survival and to reduce cardiovascular (CV) events in CAD pts. Later, at the end of 1990th the STOP-2 and CAPP trials demonstrated the potency of ACEI to reduce major CV end points in pts with hypertension. Recently, two landmark studies – HOPE and PROGRESS – demonstrated high efficacy of ACEI in improving survival and prevention of CV events in pts with high CV risk and prevention of cerebrovascular and CV events in post-stroke pts.

This results support the viewpoint about mandatory prescription of ACEI to all CV pts in order to improve their survival and CV prognosis.