

Оптимизация лекарственной терапии ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии: выбор ингибитора ангиотензинпревращающего фермента

Д.И.Трухан¹, Л.В.Тарасова²

¹ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава России;

²ФГБОУ ВПО Чувашский государственный университет им. И.Н.Ульянова

Резюме

Актуальной проблемой для кардиолога и врача первого контакта (терапевта и врача общей практики) является оптимизация терапевтического и профилактического аспектов лекарственной терапии у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. В статье рассмотрен вопрос выбора ингибитора ангиотензинпревращающего фермента с позиций рациональной фармакотерапии и доказательной медицины.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, оптимизация лечения, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, периндоприл, Престариум® А.

Optimization of drug therapy of coronary heart disease and arterial hypertension: choice angiotensin-converting enzyme inhibitors
D.I.Trukhan, L.V.Tarasova

Summary

Important problem for the cardiologist and the first contact a doctor (therapist and general practitioner) is to optimize the therapeutic and preventive aspects of drug therapy in patients with coronary heart disease and arterial hypertension. The article considers the question of choice of ACE inhibitor from the standpoint of rational pharmacotherapy and evidence-based medicine.

Key words: hypertension, coronary heart disease, treatment optimization, angiotensin-converting enzyme inhibitors, perindopril, Prestarium® A.

Сведения об авторах

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО ОмГМА
Тарасова Лариса Владимировна – д-р мед. наук, зав. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВПО ЧувГУ им. И.Н.Ульянова

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в структуре неинфекционной патологии взрослых, являются основной причиной преждевременной смерти и ранней инвалидизации в большинстве экономически развитых стран.

В Российской Федерации в 2013 г., по данным Росстата, опубликованным в марте 2014 г., смертность, обусловленная сердечно-сосудистой патологией, составила порядка 55% от общего числа умерших (более 0,5 млн человек). В данной категории лидируют ишемическая болезнь сердца – ИБС (29%) и цереброваскулярные заболевания (17%).

Основные факторы столь впечатляющей статистики смертности от сердечно-сосудистых проблем – артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз. Только 40% смертельных случаев, связанных с нарушениями в работе органов кровообращения, соотносится с возрастными особенностями. В 60% случаев из-за подобных нарушений умирают люди, у которых сосуды и сердце, по идее, должны быть неизношенными и крепкими.

Несмотря на усилия ученых, врачей и органов управления здравоохранением, АГ в РФ остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. По материалам обследования, проведенного в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации», распространенность АГ в динамике даже несколько увеличилась – с 39,5 до 40,8% [1, 2].

АГ является многоуровневой проблемой кардиологии и современной медицины в целом. С одной стороны, АГ является одним из основных факторов риска (ФР) развития ССЗ и их осложнений, а с другой – самостоятельным заболеванием.

Прямая зависимость между АГ и риском развития ИБС, инсульта и сердечной недостаточности (СН) была продемонстрирована еще во Фремингемском исследовании (Framingham Heart Study) [3].

Частое сочетание АГ и ИБС (более 80%) наглядно демонстрируют данные крупного международного проспективного регистра REACH (Reduction of Atherothrom-

bosis for Continued Health), составленного на основании данных о 67 888 больных с хроническим атеросклерозом различной локализации, собранных в 44 странах мира, включая РФ [4]. При этом отмечается недостаточный контроль уровня артериального давления (АД) у больных АГ и с ИБС. Уровень АД выше 140/90 мм рт. ст. зафиксирован у 40–65% пациентов в разных регионах мира, при этом наибольший процент отмечался в странах Восточной Европы, в том числе в РФ.

Актуальной проблемой для кардиолога и врача первого контакта (терапевта и врача общей практики) является оптимизация терапевтического и профилактического аспектов лекарственной терапии у пациентов с сочетанием ИБС и АГ.

Первоочередной задачей фармакотерапии больных с сочетанием ИБС и АГ является снижение общего риска ССЗ и смертности за счет одновременного воздействия на ФР (в том числе и АГ) и непосредственного воздействия на ИБС с целью предупреждения развития жизнеугрожающих осложнений и защиты органов-мишеней.

Стабильная стенокардия напряжения является самой распространенной формой ИБС, которая встречается в зависимости от возраста и пола у 1–4% населения [5]. Лекарственным препаратам, улучшающим прогноз у больных со стенокардией (рекомендации I класса уровня А), относятся: ацетилсалициловая кислота в низких дозах у всех больных при отсутствии противопоказаний (активное желудочно-кишечное кровотечение, аллергия на ацетилсалициловую кислоту или ее непереносимость); статины у всех больных, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) при наличии АГ, СН, сахарного диабета (СД) [5, 6].

ИАПФ применяются в клинической практике с 1975 г. и являются одной из наиболее часто используемых групп лекарственных средств для лечения и профилактики ССЗ. Это обусловлено высокой эффективностью и безопасностью ИАПФ, доказанных результатами многочисленных многоцентровых клинических исследований.

В патогенезе ССЗ важную роль играет активация двух нейрогуморальных систем организма: ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпато-адреналовой (САС). Процесс активации запускается действием ряда неблагоприятных факторов, к которым относятся снижение сердечного выброса, ишемия жизненно важного органа, потеря натрия и воды, значимое изменение рН и др. В ответ происходит образование биологически активного вещества – ангиотензина II (АТ II), являющегося мощным вазоконстриктором, стимулирующим выброс альдостерона, а также повышающим активность САС посредством выброса норадреналина, активирующим РААС, что стимулирует синтез ренина. В результате повышения активности этих систем происходит сужение сосудов, увеличение частоты сердечных сокращений и сердечного выброса, что позволяет поддерживать функцию кровообращения на оптимальном уровне и сохранять гомеостаз организма. В норме активация прессорных систем организма (РААС и САС) противодействует депрессорной (калликреин-кининовой) системе, вызывающей системную вазодилатацию (ключевое звено – брадикинин). При длительном действии различных патологических факторов нарушается нормальная регуляция и начинают преобладать эффекты прессорных систем.

ИАПФ тормозят эффекты прессорных систем, одновременно активируя депрессорную систему. Основные эффекты ИАПФ обусловлены блокадой АПФ, что приводит к устранению вазопрессорного, антидиуретического и антинатрийуретического действия АТ II, усилению сосудорасширяющего, диуретического и натрийуретического действия брадикинина и других эндогенных вазодилаторов (простагландинов E_2 и J_2 , натрийуретического пептида, эндотелиального фактора релаксации), а также к опосредованной блокаде активности САС путем торможения синтеза норадреналина.

К сердечно-сосудистым эффектам ИАПФ относятся: системная артериальная вазодилатация без развития рефлекторной тахикардии (уменьшение постнагрузки на левый желудочек); венозная вазодилатация (увеличение емкости венозной системы, уменьшение преднагрузки); предотвращение дилатации желудочков; регресс гипертрофии желудочков, стенки артерий и артериол; коронарная вазодилатация; подавление реперфузионных желудочковых аритмий; потенцирование вазодилатирующего действия нитратов и предотвращение развития толерантности к ним; уменьшение задержки натрия и воды, увеличение содержания калия. Кардиопротективное действие ИАПФ в первую очередь обусловлено предотвращением дилатации желудочков; обратным развитием гипертрофии желудочков; и подавлением реперфузионных желудочковых аритмий.

Локальные гормональные системы (в том числе и РААС) в разных органах и тканях организма были выявлены в середине 1980-х годов. Активация тканевых РААС происходит параллельно плазменной (циркулирующей) системе, но их действие отличается. Плазменная РААС активируется быстрее, но вызываемые эффекты при этом непродолжительные. Напротив, активность тканевых РААС нарастает постепенно, но сохраняется дольше. До 90% всего объема РААС приходится на органы и ткани и всего 10% – на плазму. Соответственно, АТ II может образовываться в результате деятельности тканевых и плазменной РААС [7]. За развитие органных поражений ответственно тканевое звено РААС. Степень аффинности разных ИАПФ к тканевому и плазменному АПФ различна. Следовательно, преимущества имеют ИАПФ, обладающие высоким сродством к обоим АПФ, особенно к тканевому, в первую очередь это относится к периндоприлу [8].

Известно, что активация РААС тесно связана с процессами прогрессирования атеросклероза. Так, повышение АТ II ускоряет атерогенез за счет повышения захвата и окисления липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) макрофагами и эндотелиальными клетками, развития со-

судистого воспаления с активацией провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, макрофагов и моноцитов, стимуляции тромбообразования и пр.

Совокупные данные экспериментальных и клинических исследований позволяют считать, что способность ИАПФ предупреждать тяжелые сердечно-сосудистые осложнения (ССО) обусловлена их тканевыми эффектами, ведущими к восстановлению структуры и функции эндотелия артериальной стенки, что приводит к антиатеросклеротическому эффекту [9–11].

В связи с этим подавление активности локального АПФ, торможение развития эндотелиальной дисфункции и атеросклеротического процесса с помощью лекарственных средств, блокирующих активность РААС, уменьшающих продукцию АТ II и разрушение брадикинина, является патогенетически обоснованным подходом у больных с ИБС.

Метаанализ многоцентровых исследований по оценке действия ИАПФ и БРА у пациентов с ИБС показал снижение сердечно-сосудистой смертности и риска ИМ при использовании ИАПФ, что не было подтверждено для БРА [12–14].

Антиишемический эффект ИАПФ может быть объяснен как прямой коронародилатацией за счет повышения концентрации вазодилаторов (брадикинин, эндотелиальный фактор релаксации и др.) и уменьшения концентрации вазоконстрикторов (АТ II, катехоламины и др.) в стенке коронарных артерий, способствующей увеличению доставки кислорода и метаболитов к миокарду, так и системной вазодилатацией (без развития рефлекторной тахикардии), приводящей к снижению пред- и постнагрузки и снижению потребности миокарда в кислороде и метаболитах.

Задачей собственно антигипертензивной терапии у пациентов с АГ, в том числе и в сочетании с ИБС, является достижение и стабильное поддержание АД на целевом уровне. В международных и российских рекомендациях по АГ [15, 16] отмечается, что все основные классы антигипертензивных препаратов (ИАПФ, БРА, диуретики, антагонисты кальция – АК, β -адреноблокаторы – β -АБ) одинаково снижают АД. У каждого препарата есть доказанные эффекты и свои противопоказания в определенных клинических ситуациях.

Антигипертензивный препарат в соответствии с современными представлениями помимо эффективного снижения АД с достижением его целевых значений должен отвечать нескольким основным требованиям. В первую очередь он должен обеспечивать оптимальную органопroteкцию, обусловленную не только снижением АД, но и дополнительными свойствами препарата. Другим важным условием рационального выбора антигипертензивного препарата является его способность минимизировать риск ССО, которые являются причиной ранней инвалидизации и сохраняющихся высоких показателей смертности от ССЗ.

У больных с ИБС для коррекции АД препаратами выбора могут быть β -АБ, АК и ИАПФ. Однако у ряда больных с ИБС возможность применения препаратов 2 первых групп ограничена. Согласно современным рекомендациям ИАПФ можно назначать всем больным АГ и с ИБС со стабильной стенокардией независимо от состояния инотропной функции миокарда, в том числе пациентам, перенесшим инфаркт миокарда (ИМ), с дисфункцией левого желудочка и хронической СН.

Максимального результата от лечения ИАПФ следует ожидать в тех клинических ситуациях, при которых они доказали возможность предупреждать развитие основных ССО (ИМ, СН, инсульт, смерть). К подобным ситуациям относятся АГ, стабильная ИБС, острый и перенесенный ИМ, СН.

Значительное разнообразие представителей класса ИАПФ, наличие у них класс-специфических и собственных (дополнительных) эффектов нередко может затруднить выбор конкретного препарата. В этих ситуациях решение об использовании того или иного лекарственного средства для базисной терапии ССЗ должно приниматься

в соответствии с принципами рациональной фармакотерапии [17, 18] и имеющейся доказательной базой применения препарата, которая основывается на данных рандомизированных контролируемых исследований, их метаанализов, результатах обсервационных и других исследований высокого научного качества.

Целый ряд крупных исследований позволяет рассматривать в качестве препарата первого выбора периндоприл, обладающий большой доказательной базой, свидетельствующей о его положительном влиянии на все этапы сердечно-сосудистого континуума и улучшении прогноза у больных с сердечно-сосудистой патологией [19–23].

Периндоприл является эффективным препаратом для лечения АГ любой степени тяжести: мягкой, умеренной и тяжелой. На фоне его применения отмечается снижение как систолического АД, так и диастолического АД в положении лежа и стоя. Снижение АД достигается достаточно быстро. У больных с позитивным ответом на лечение нормализация АД наступает в течение месяца. При этом эффекта привыкания не наблюдается. Прекращение лечения не сопровождается развитием синдрома отмены. Антигипертензивная эффективность периндоприла доказана в многоцентровых международных и российских исследованиях с участием сотен тысяч пациентов.

Периндоприл позволяет эффективно контролировать АД независимо от предшествующей терапии – и при впервые выявленной АГ, и при АГ, не контролируемой АК, диуретиками и β-АБ. Были показаны возможности дополнительного снижения систолического и диастолического АД при переводе на периндоприл больных, ранее принимавших другие ИАПФ с недостаточным антигипертензивным эффектом [24].

Положительное влияние периндоприла на вероятность возникновения ССО имеет большую доказательную базу. Одним из крупнейших в этом плане является многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование EUROPA – самый большой и длительный проект у больных со стабильной ИБС с низким риском ССО, которое подтверждает эффективность периндоприла в предупреждении неблагоприятных исходов заболевания [19].

В ходе исследования продолжительностью 4 года изучался эффект периндоприла у пациентов со стабильной ИБС. В клиническом исследовании приняли участие 12 218 пациентов старше 18 лет: 6110 пациентов принимали периндоприл третбутиламин по 8 мг (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) и 6108 пациентов – плацебо. Основными критериями оценки были сердечно-сосудистая смертность, нефатальный ИМ и/или остановка сердца с последующей успешной реанимацией.

Для участия в исследовании были отобраны пациенты с ИБС с установленным ИМ как минимум за 3 мес до скрининга, прошедшие коронарную реваскуляризацию как минимум за 6 мес до скрининга, ангиографически выявленным стенозом (как минимум 70% сужения одной или более основных коронарных артерий) или позитивным стресс-тестом при наличии в анамнезе болей в груди. Препарат назначался в дополнение к стандартной терапии, применяемой при гиперлипидемии, АГ и СД.

Большинство пациентов принимали антиагреганты, гиполлипидемические средства и β-АБ. К концу исследования соотношение числа пациентов, принимавших перечисленные группы препаратов, составило 91, 69 и 63% соответственно. Через 4,2 года результатом терапии периндоприлом третбутиламином в дозе 8 мг 1 раз в сутки было значительное уменьшение относительного риска на 20% (95% доверительный интервал) развития предварительно определенных осложнений: у 488 (8%) пациентов из группы, принимающей периндоприл третбутиламин, и у 603 (9,9%) пациентов из группы плацебо ($p=0,0003$). Результат при этом не зависел от пола, возраста, АД и наличия ИМ в анамнезе.

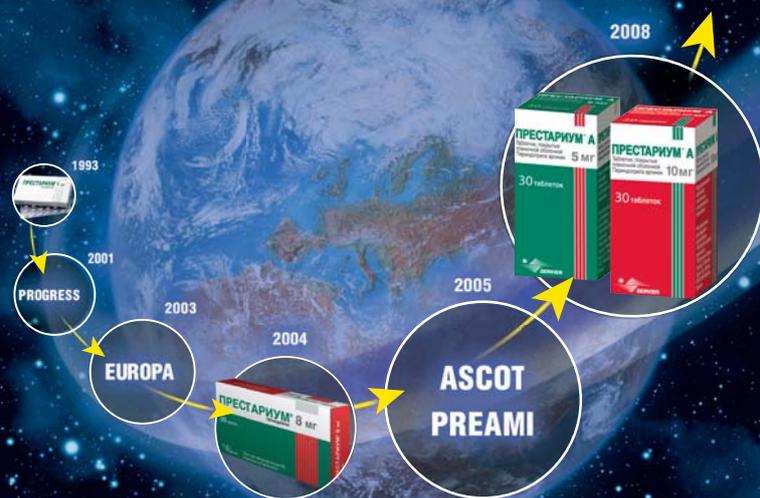
Постфактум-анализ исследования EUROPA показал, что больные со стабильной ИБС без клинических проявле-

ЭВОЛЮЦИЯ ПРОДОЛЖАЕТСЯ...

ПРЕСТАРИУМ® А от 5 до 10 мг

ПЕРИНДОПРИЛ АРГИНИН

1 раз в день



ПРЕСТАРИУМ А – ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
тел.: (495) 937 07 00; факс: (495) 937 07 01.
Рег. номер: ЛСР-000257/08 от 29.01.2008



ний СН, получавшие терапию периндоприлом в сочетании с АК, имели лучший отдаленный прогноз (снижение риска развития осложненных заболеваний) по сравнению с лицами, не получившими такое лечение [25].

Результаты исследования EUROPA послужили основанием для включения периндоприла в Европейские и Национальные рекомендации по лечению ИБС и стабильной стенокардии.

Эти результаты нельзя автоматически экстраполировать на другие препараты из группы ИАПФ, поскольку эналаприл (исследование CAMELOT), квинаприл (исследование QUIET) и трандолаприл (исследование PEACE) не продемонстрировали достоверного положительного влияния на риск развития осложнений и прогноз у больных со стабильной стенокардией.

Логичным развитием идей исследования EUROPA стало российское исследование ПРЕМЬЕРА [26, 27]. Лучший контроль АД на фоне терапии периндоприлом сопровождался достоверным уменьшением частоты ишемических изменений на электрокардиограмме, количества приступов стенокардии в неделю и снижением необходимости в приеме нитратов. В российском исследовании ПАГОДА при назначении периндоприла выявлено достоверное улучшение переносимости физических нагрузок [28].

В метаанализе основных и наиболее значимых трех клинических исследований периндоприла, в который вошли 29 493 пациента с разной степенью сердечно-сосудистого риска со стабильной стенокардией напряжения (EUROPA), с инсультом в анамнезе (PROGRESS) и СД (ADVANCE). В метаанализе суммированы эффекты периндоприла, в том числе в комбинации с индапамидом, на общую и сердечно-сосудистую смертность. Было показано достоверное снижение относительного риска развития инсульта на 18%, нефатального ИМ – на 20%, улучшение глобального прогноза пациента (снижение относительного риска развития сердечно-сосудистой смертности на 15% и общей смертности на 11%) [29].

Способность периндоприла замедлять процессы прогрессирования атеросклероза и уменьшать выраженность эндотелиальной дисфункции доказана в ряде клинических исследований [9, 30–34], в частности в сателлитных исследованиях PERSPECTIVE, PERFECT, PERTINENT в рамках исследования EUROPA. Так, в исследовании PERTINENT доказано влияние периндоприла на уровень ряда воспалительных маркеров (фибриноген, С-реактивный белок, D-димер, фактор Виллебранда, хромогранин и эндотелиальная NO-синтаза), в исследовании PERSPECTIVE – уменьшение прогрессирования коронарного атеросклероза, в исследовании PERFECT был отмечен достоверный природ эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии по результатам ультразвукового исследования высокого разрешения [9, 34].

В целом ряде исследований отмечено положительное влияние периндоприла на липидный профиль. В исследовании ПРАВИЛО у пациентов с АГ было отмечено достоверное снижение общего холестерина (ОХС) на 15%, ЛПНП – на 16,3% и повышение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) – на 9,5% [35]. У пациентов с ожирением и АГ полугодовая терапия периндоприлом достоверно снижает ОХС, ЛПНП и триглицериды соответственно на 8,8, 12,5 и 15,2% и повышает ЛПВП на 22,2% [36]. Схожие результаты были получены в российском исследовании ПРЕМИЯ [37].

Таким образом, из группы ИАПФ препаратом выбора для лечения пациентов с ИБС и АГ является периндоприл. На заключительном этапе выбора лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии [17] является выбор конкретного препарата. На сегодняшний день таким препаратом является Престариум® А («Лаборатории Сервье», Франция).

В первых исследованиях периндоприл применяли в виде соли третбутиламина со специальными условиями и сроком хранения не более 2 лет. В настоящее время в

практической деятельности и многочисленных исследованиях используется новая улучшенная форма периндоприла – соль периндоприла аргинина. Обе соли периндоприла обладают одинаковой биодоступностью и полной биоэквивалентностью [37–39]. В сравнительных исследованиях показаны терапевтическая эквивалентность обеих солей периндоприла [40] или большая эффективность аргининовой соли периндоприла [41]. Кроме этого, перевод пациентов на прием Престариума А был экономическим выгодным [42]. Поэтому все данные, накопленные доказательной медициной в отношении периндоприла при лечении АГ, профилактике сердечно-сосудистых катастроф при ИБС, снижении риска сердечно-сосудистой смертности, нефатального ИМ, распространяются и на новую форму периндоприла. Стабильность аргининовой соли периндоприла оказалась существенно выше, что позволило увеличить срок хранения препарата на 50% – до 3 лет, независимо от температуры. Исследования последних лет свидетельствуют о высокой эффективности препарата Престариум® А для лечения и профилактики ССЗ [43–50].

Немаловажным фактором в пользу применения препарата Престариум® А у пациентов с ССЗ является его совместимость с основными группами лекарственных препаратов, применяемых в кардиологической практике, синергизм действия и потенцирование полезных фармакологических эффектов [11, 19, 20, 22, 23, 27, 35, 40, 48].

Заключение

Применение препарата Престариум® А в комплексной терапии позволяет кардиологу и врачу первого контакта оптимизировать терапевтический и профилактический аспекты лекарственной терапии у пациентов с сочетанием ИБС и АГ. Обоснованность выбора Престариума А у больных с ИБС и АГ и его преимущества перед другими ИАПФ определяются дополнительными свойствами, которые заключаются в стойком контроле АД в течение 24 ч, предупреждении ремоделирования сердца, улучшении коронарного и миокардиального резервов сердца, выраженной ангиопротекции и восстановлении нарушенной функции эндотелия, замедлении процессов атерогенеза и в итоге в снижении суммарного риска развития ССО.

Литература

1. Шальнова СА, Баланова ЮА, Константинов ВВ и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Рос. кардиол. журн.* 2006; 4: 45–50.
2. Шальнова С, Кукушкин С, Маношкина Е, Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач.* 2009; 12: 39–42.
3. Kannel WB, Dawler TR, MacGee DL. Perspectives on systolic hypertension: the Framingham Study. *Circulation* 1985; 61: 1179–82.
4. The REACH registry Investigators. *JAMA* 2006; 295: 180–9.
5. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Europ Heart J* 2013; 34: 2949–3003; <http://doi:10.1093/eurheartj/ehb296>
6. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7 (6). Прил. 4. URL: http://scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_stabilnoy_stenokardii
7. Krop M, Danser AHJ. Circulating versus tissue angiotensin system: on the origin of (pro)renin. *Curr Hypertens Rep* 2008; 10: 112–8.
8. Chiu C, Remuzzi G, Ruggenenti P. Angiotensin-converting enzyme inhibition and renal protection in nondiabetic patients: the data of the meta analyses. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (1): 58–63.
9. Cecconi C, Fox KM, Remme WJ et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial dysfunction: results of a substudy of the EUROPA study PERTINENT. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 237–46.
10. Ferrari R. Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2005; 3: 15–29.
11. Ferrari R. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodelling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) study. *Arch Inter Med* 2006; 166: 659–66.

12. Baker WL, Coleman CI, Kluger J et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers for ischemic heart disease. *Ann Intern Med* 2009; 151: 861–71.
13. Dagenais GR, Pogue J, Fox KM 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: 581–8.
14. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–35.
15. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр), 2010. Системные гипертензии. 2010; 3: 6–26.
16. Рекомендации Европейского Общества по АГ (2013 г.). URL: <http://gipertoniki.ru/recommendation-european-society>
17. Рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. ВНОК. Секция рациональной фармакотерапии. М., 2009.
18. Трухан ДИ, Тарасова ЛВ. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. Справ. поликлин. врача. 2013; 5: 21–6.
19. Fox KM. 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: 782–8.
20. Patel ADVANCE Collaborative Group. Effect 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.
21. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–98.
22. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9489): 895–906.
23. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358 (9287): 1033–41.
24. Guo W, Turlapaty P, Shen Y et al. Clinical experience with perindopril in patients nonresponsive to previous antihypertensive therapy: a large US community trial. *Am J Ther* 2004; 11: 199–205.
25. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ et al. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. *Am Heart J* 2010; 159: 795–802.
26. Карпов ЮА, Шальнова СА, Деев АД. (от имени участников программы ПРЕМЬЕРА). Престариум у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (или факторами риска) – безопасное достижение целевого уровня артериального давления (ПРЕМЬЕРА): результаты клинического этапа национальной программы. *Кардиология*. 2006; 6: 32–8.
27. Шальнова СА, Деев АД, Карпов ЮА. (от имени участников программы ПРЕМЬЕРА). Артериальная гипертензия и ИБС в амбулаторной практике врача-кардиолога. *Кардиоваск. тер. и профилактика*. 2006; 5 (2): 73–80.
28. ПАГОДА (Периндоприл в лечении Артериальной Гипертензии, Осложненной Диастолической сердечной недостаточностью). URL: <http://medic.ossn.ru/activity/research/complete/1161>
29. Brugs J, Voersma E, Deckers JW et al. The treatment effect of perindopril is consistent in all patients with vascular disease: a combined analysis of three perindopril trials. *Circulation* 2008; 118: 1138.
30. Gbadioni L, Magagna A, Versari D et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension* 2003; 41: 1281–6.
31. Bertbet K, Neal BC, Cbalmers JP et al. Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study collaborative Group. Reductions in the risks of recurrent stroke in patients with and without diabetes: the PROGRESS Trial. *Blood Press* 2004; 13: 7–13.
32. Jerums G, Allen TJ, Campbell DJ et al. Melbourne Diabetic Nephropathy Study Group. Long-term renoprotection by perindopril or nifedipine in non-hypertensive patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabet Med* 2004; 21: 1192–9.
33. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B et al. ASCOT Investigators. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; 366.
34. Rodriguez-Granillo GA. Long-term effect of Perindopril on coronary atherosclerosis progression [from the PERindopril's Prospective Effect on Coronary aTtherosclerosis by Angiography and IntraVascular Ultrasound Evaluation (PERSPECTIVE) Study]. *Am J Cardiol* 2007; 100: 159–63.
35. Недогода С.В., Морозова Т.Е. Возможности коррекции нарушений липидного обмена ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента в условиях реальной клинической практики. *Cons. Med.* 2012; 1: 23–6.
36. Недогода С.В. Эффективность периндоприла у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. *Кардиология*. 2011; 11: 27–38.
37. Мычка В.В., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Улучшенная форма периндоприла – Престариум А – в лечении больных артериальной гипертензией в различных клинических ситуациях (ПРЕМИЯ). *Системные гипертензии*. 2009; 4: 50–2.
38. Telejko E. Perindopril-arginine: benefits of a new salt of the ACE inhibitor perindopril. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 953–60.
39. Гиляревский С.Р. Престариум А – новая форма периндоприла: взгляд клинического фармаколога. *Клин. фармакология и терапия*. 2008; 5: 72–7.
40. Кобалава Ж.Д., Виллевадьде С.В., Искова Х.В. Эффективность структурированных образовательных программ и рационального применения ингибитора АПФ Престариума в отношении повышения приверженности и мотивации антигипертензивной терапии. *Результаты исследования ПРИЗМА. Клин. фармакология и терапия*. 2011; 4: 15–21.
41. Заславская Р.М., Сергеев С.В., Лукашев А.М. и др. Эффективность традиционной терапии и хронотерапии Престариумом у пожилых больных с полиморбидным синдромом. *Клин. медицина*. 2010; 2: 71–2.
42. Поветкин С.В. Сравнительные фармакодинамический и фармакоэкономический аспекты применения Престариума и Престариума А у больных с гипертензией. *Клин. фармакология и терапия*. 2011; 3: 80–1.
43. Морозова Т.Е., Вартанова О.А., Михайлова Н.В. Коррекция эндотелиальной дисфункции, коронарного и миокардиального резервов у больных ишемической болезнью сердца ингибитором ангиотензинпревращающего фермента Периндоприлом. *Фарматека*. 2008; 20: 107–13.
44. Карпов ЮА. Периндоприл: клиническая эффективность у всех больных с сосудистым заболеванием или высоким его риском через вазопroteкцию. *Cons. Med.* 2009; 1: 51–6.
45. Недогода С.В. Престариум А в лечении артериальной гипертензии и пациентов высокого риска: почему ему отдается предпочтение? *Cons. Med.* 2010; 1: 45–9.
46. Карпов ЮА. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента как основная терапия у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Cons. Med.* 2010; 10: 62–6.
47. Морозова Т.Е. Современные подходы к терапии пациентов с артериальной гипертензией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений: выбор ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. *Cons. Med.* 2011; 10: 50–4.
48. Мишина И.Е., Довгалюк Ю.В., Мазанко О.Е. и др. Эффективность периндоприла в комплексной контролируемой амбулаторной терапии больных, перенесших острый коронарный синдром. *Cons. Med.* 2012; 10: 45–7.
49. Соляник Е., Бородин И., Гущина Ж. и др. Обоснование выбора гипотензивной терапии: результаты регионального исследования ПРЕСТИЖ. *Врач*. 2012; 9: 50–3.
50. Недогода С.В., Лежнева А.А., Чумачек Е.В. и др. Сравнительная эффективность Периндоприла А и лозартана у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. *Рос. кардиол. журн.* 2012; 1: 63–9.

*