

Место ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента в терапии хронической сердечной недостаточности

В.В. Архипов

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва

Ингибиторы ангиотензин-конвертирующие ферменты (иАПФ) были введены в клиническую практику в 1978–81 гг. и первоначально рассматривались как средства для терапии артериальной гипертензии. Их появление практически совпало по времени с разработкой новой нейроэндокринной концепции патогенеза хронической сердечной недостаточности [1], в основе которой лежит представление о неблагоприятном влиянии на миокард катехоламинов, ангиотензина II, альдостерона и других нейромедиаторов, активность которых увеличивается в ответ на снижение сердечного выброса.

Возможно именно поэтому иАПФ стали первыми препаратами, занявшими свое место в терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) наряду с традиционными диуретиками, нитратами и дигоксином.

Блокируя ангиотензин-конвертирующий фермент (киназа II-бивалентная дипептидил карбоксил метало-пептидаза), иАПФ снижают концентрацию ангиотензина II, одновременно увеличивая концентрацию брадикинина [2] (рис. 1). Таким образом препарат устраняет эффекты ангиотензина II, который является активным вазопрессорным агентом, воздействующим непосредственно на гладкомышечные клетки кровеносных сосудов [2]. Кроме того, ангиотензин II взаимодействует с центральными и периферическими отделами симпатической нервной системы [3], через альдостерон [4] и антидиуретический гормон [5] вызывает задержку натрия и жидкости в организме, выступает в качестве промотора миграции миоцитов, стимулирует их пролиферацию и гипертрофию в сосудистой стенке и миокарде (табл. 3) [6, 7, 8].

Увеличение концентрации брадикинина также играет положительную роль, поскольку этот фактор вызывает снижение мышечного тонуса [9] и увеличивает диурез [10].

Таким образом, применение иАПФ у больных ХСН с одной стороны позволяет снизить периферическое сопротивление и постнагрузку (одновременно усиливая действие диуретиков и снижая объем циркулирующей жидкости), а с другой стороны тормозит процессы гипертрофии и ремоделирования миокарда (табл. 1).

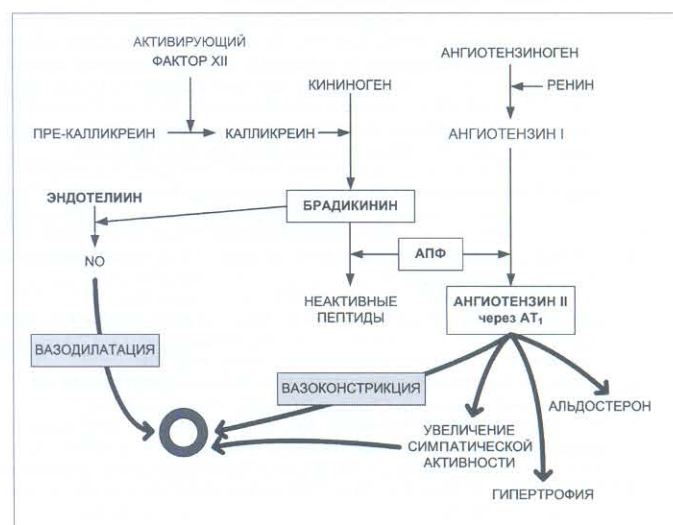
Из имеющихся в нашем распоряжении иАПФ лишь каптоприл и лизиноприл не являются пролекарствами, то есть не требуют для своей активации участия печеночного метаболизма [11]. Другие препараты этой группы подвергаются гидролизу при первом прохождении через печень с образованием активных метаболитов [35]. Это обстоятельство с одной стороны позволяет использовать каптоприл и лизиноприл у больных с нарушенной функцией печени, а с другой стороны обеспечивает лучший уровень биодоступности (отсутствие эффекта первого прохождения через печень) [11].

Имеющиеся иАПФ значительно отличаются по своей липофильности (табл. 2). Максимально высоким уровнем липофильности в группе иАПФ обладает фозиноприл, а лизиноприл полностью лишен липофильности [12].

В последние годы была хорошо изучена роль тканевого ангиотензина в патогенезе различных сосудистых заболеваний [20, 13]. В частности оказалось, что ангиотензин не только вызывает сужение сосудов, но также способствует развитию воспаления сосудистой стенки, приводит к ее ремоделирова-

Рис. 1

Механизм действия иАПФ



нию и участвует в процессах тромбообразования — (табл. 3.) Высокий уровень ангиотензина II был обнаружен в целом ряде исследований у больных с эндотелиальной дисфункцией и атеросклерозом [14, 15, 16]. Данные исследования показали, что целый ряд клеток в условиях воспаления могут высвобождать ферменты, необходимые для активации ангиотензина II. Подобным действием обладают ангиотензин-конвертирующий фермент моноцитов/макрофагов [16, 17], катепсин G нейтрофилов [18] и химаза тучных клеток [19]. Интересно отметить, что данные об альтернативной (независящей от ангиотензин-конвертирующего фермента) конверсии ангиотензина I в тканях организма были получены уже в середине 80-х и начале 90-х годов.

По-видимому, аналогичный процесс происходит и в плазме крови, так как примерно в это же время

были выполнены исследования, свидетельствующие о том, что даже при длительном применении иАПФ в крови больных сохраняется определенное количество ангиотензина II [21, 22]. Наличием альтернативной конверсии, по видимому отчасти объясняется и высокая концентрация альдостерона у больных ХСН, принимающих иАПФ, благодаря чему такие больные хорошо отвечают на терапию спиронолактоном [23].

Вместе с тем, существует мнение, согласно которому при длительном приеме иАПФ происходит компенсаторное повышение уровня ренина, что может опосредовать гиперактивацию тканевой ренин-ангиотензиновой системы. С другой стороны, иАПФ, проникая в ткани, могут в определенной степени устранить нежелательные эффекты тканевого ангиотензина II. Вопрос о том, насколько иАПФ способны повлиять на конверсию ангиотензина I в тканях остается открытым.

Таблица 1

Основные фармакологические свойства ингибиторов АПФ [53]

Сердечно-сосудистая система	— антигипертензивное действие: связано с блокадой образования АТII и альдостерона, активацией синтеза эндотелий-релаксирующего фактора, снижением степени гипертрофии сосудистой стенки и миокарда; — регрессия гипертрофии миокарда при сердечной недостаточности; — антиангинальное действие: связано с уменьшением пре- и постнагрузки и с коронарной вазодилатацией
Почки	— нефропротективное действие: нормализация внутривенечковой гемодинамики и снижение протеинурии при гломерулонефрите
Эндокринная система	— снижение тканевой резистентности к инсулину, предупреждение диабетических нефро- и ангиопатий
Обменные процессы	— антиатеросклеротическое действие: за счет снижения проницаемости эндотелия артерий и их инфильтрации липопротеинами; — урикозурическое действие
Прочее	— повышение фибринолитической активности крови; — цитопротекторное действие

Таблица 2

Липофильность и метаболизм иАПФ [53]

Препарат	Активные метаболиты	Липофильность
Беназеприл	+	+
Каптоприл	-	+
Эналаприл	+	++
Эналаприлат	-	++
Фозиноприл	+	+++
Лизиноприл	-	0
Периндоприл	+	+
Квинаприл	+	++
Рамиприл	+	+
Трандолаприл	+	++

Способность иАПФ взаимодействовать с ангиотензин-конвертирующим ферментом в стенке сосуда или миокарде зависит прежде всего, от параметров фармакокинетики иАПФ, а именно от афинности препарата по отношению к тканевому ангиотензин-конвертирующему ферменту, константы диссоциации между иАПФ и ферментом и, в последнюю очередь, от липофильности препарата [24].

Тем не менее, многие компании-производители новых иАПФ строят свою рекламную компанию на способности препарата проникать в ткани и инактивировать тканевый ангиотензин-конвертирующий фермент. При этом в качестве решающего фактора указывается высокая липофильность препарата.

В пользу способности некоторых иАПФ подавлять тканевую конверсию ангиотензина принято приводить данные исследования TREND (The Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) [25]. В этом исследовании больные ИБС в течение 6 месяцев получали квинаприл, при этом отмечалось улучшение функции эпителия коронарных сосудов (уровень эндотелиальной дисфункции в этом исследовании оценивался путем

провокационного теста с интракоронарным назначением ацетилхолина).

Однако сходные результаты (увеличение вазодилатации в сосудах предплечья) были отмечены в другом 6-месячном исследовании с лизиноприлом [26], при том, что лизиноприл, как известно, вообще не является липофильным соединением. Положительное влияние на опосредованную эндотелиином вазодилатацию было обнаружено у целого ряда иАПФ [27, 28, 29], независимо от их липофильности.

Косвенный характер подобных исследований, отсутствие данных о соотношении активности тканевой и плазменной ренин-ангиотензиновой системы, а также факт альтернативной конверсии ангиотензина заставляет многих специалистов скептически оценивать влияние иАПФ на тканевый ангиотензинконвертирующий фермент. С одной стороны, некоторые исследователи считают, что гипотензивный эффект иАПФ лучше коррелирует с уровнем концентрации препарата в тканях, чем с уровнем плазменной концентрации [30, 31], а с другой стороны, клинические данные, которые подтверждали бы эту гипотезу полностью

Таблица 3

Основные сосудистые эффекты ангиотензина [20]

Эффект	Проявления
Вазоконстрикция	Стимуляция рецепторов ангиотензина II типа 1. Высвобождение эндотелина и адреналина. Снижение активности NO.
Воспаление	Активация НАДФ/НАДФ*Н оксидазы и продукция супероксид аниона. Индукция экспрессии MCP-1, VCAM, TNF- α , IL-6. Активация моноцитов и макрофагов.
Ремоделирование	Стимуляция миграции и гипертрофии гладкой мускулатуры. Индукция экспрессии таких факторов, как PDGF, bFGF, IGF-1, TGF- β . Стимуляция продукции гликопротеинов соединительнотканного матрикса и металлопротеиназ.
Тромбозы	Изменение баланса между тканевым активатором плазминогена и его ингибитором (PAI-1). Активация тромбоцитов с увеличением их агрегации и адгезивности.

Примечание: MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактант протеин-1
VCAM – молекула адгезии клеток сосудов.
TNF- α – фактор некроза опухолей α
IL – интерлейкин
PDGF – тромбоцитарный фактор роста
bFGF – базовый фактор роста фибробластов
IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста
TGF- β – трансформирующий фактор роста – β

отсутствуют [32]. Сведения о сродстве иАПФ к различным тканям человеческого организма были получены *in vitro*, например, при исследованиях с гомогенизированным миокардом [33], а способность иАПФ инактивировать тканевый ангиотензин-конвертирующий фермент была доказана лишь на различных биологических моделях [34, 35]. По мнению *Piepho R.W.* [36], только для рамиприла была корректно доказана способность ингибировать ангиотензин-конвертирующий фермент в тканях человека (в то же время липофильность рамиприла сравнительно невелика по сравнению с эналаприлом и большинством других иАПФ) [37].

Не существует прямой корреляции между продолжительностью действия с одной стороны и липофильностью и периодом полувыведения—с другой (табл. 4). Например, период полувыведения фозиноприла, обладающего максимальной степенью липофильности в более чем в два раза меньше, чем у нелипофильного лизиноприла, но при этом оба препарата оказывают лечебное действие на протяжении 24 часов. Таким образом, липофильность не является

ключевым фактором, обеспечивающим эффективность терапии иАПФ.

Общепринято выделять новое поколение блокаторов медленных кальциевых каналов.

M.R. Bristow предложил выделять три поколения современных бета-адреноблокаторов [52], которые отличаются друг от друга по своим фармакологическим свойствам и месту в терапии ХСН. Говоря о иАПФ, за исключением одного препарата короткого действия (каптоприл), все остальные лекарственные средства данной группы не имеют принципиальных отличий, которые можно было бы использовать для разделения препаратов на поколения. Поэтому, современная классификация иАПФ базируется на особенностях химии и метаболизма препаратов (табл. 5) и не имеет практического значения для клинициста.

На сегодняшний день в крупных рандомизированных исследованиях были доказаны преимущества применения иАПФ для терапии ХСН у больных с любой тяжестью заболевания. Эти преимущества касаются как снижения риска общей и обусловлен-

Таблица 4

Фармакокинетика и фармакодинамика иАПФ [38-51]

Показатели	Лекарства		Пролекарства					
	Каптоприл	Лизиноприл	Эналаприл	Беназеприл	Периндоприл	Фозиноприл	Цилазаприл	Рамиприл
Время начала действия, ч	0,25	1	1	1	1	1	1	1-2
Время максимального эффекта, ч	1-2	4-6	4-6	2-4	3-4	2-6	3-7	4-6
Продолжительность эффекта, ч	6-12	24	12-24	24	24	24	24	24
Биодоступность, %	65-75	20-50	36-44	37	65-70	36	45-50	56
Влияние пищи на абсорбцию	35-55%	да	нет	нет	35%	нет	14%	нет
Связывание с белками %	25-30	3-10	50	95-97	30	95	нет данных	56
Биотрансформация	печень	нет	печень	печень	печень	печень, ЖКТ	нет	печень
Экскреция	почки 40%	почки 100%	почки 60% ЖКТ 30%	почки 70% печень 30%	почки 70%	почки 50% ЖКТ 50%	почки 100%	почки 60% ЖКТ 40%
T _{1/2} , ч	1,5-2	30	11	11-10	>30	12	40-50	12
Влияние недостаточности печени	нет	нет	Снижение биодоступности	незначительное		Повышение времени достижения эффекта	Повышение длительности эффекта	Повышение времени достижения эффекта
Активные метаболиты	нет	нет	есть	есть	есть	есть	есть	есть

ной сердечно-сосудистыми причинами смертности, так и снижения риска госпитализаций и эпизодов декомпенсации ХСН. Абсолютное снижение риска летального исхода у больных ХСН в этих исследованиях составляло от 16% (исследование CONSENSUS, эналаприл [60]) до 4,5-5%, (табл. 6, рис. 2).

В целом, относительно влияния иАПФ на смертность больных ХСН существуют две тенденции. Во-первых, снижение риска летального исхода более выражено при применении иАПФ у больных с более высоким функциональным классом (ФК) ХСН. В частности, в уже упомянутом исследовании CONSENSUS принимали участие больные с IV ФК NYHA.

Во-вторых, влияние данных препаратов на смертность зависит от продолжительности лечения. Так, например, в исследовании AIRE [55] различия в смертности больных в контрольной и лечебной (рамприл) группах на протяжении первого года исследования полностью отсутствовали (см. табл. 6). Однако через 30 мес. после начала применения рамприла смертность в лечебной группе оказалась на 6% ниже, чем в контрольной.

Об эффективности иАПФ на ранних стадиях ХСН (пациенты с ХСН I-II ФК NYHA) свидетельствуют данные исследования SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction), в которое были включены 4226 больных с I и II ФК NYHA. В этом исследовании снижение

риска летального исхода у больных, получавших эналаприл, оказалось равным 8% и было статистически незначимым. Вместе с тем, при анализе комбинированного показателя (все случаи смерти + прогрессирования ХСН) снижение риска составило 29% ($p=0,001$), а величина снижения риска первой госпитализации по поводу ХСН—36% ($p=0,001$) [56]. Интересно отметить, что хотя исследование продолжалось лишь 48 мес., в 2003 г. были проанализированы данные о 12-летней выживаемости у участников исследования [61]. Оказалось, что в то время как на момент окончания иссле-

Рис. 2

Влияние иАПФ на смертность больных ХСН [54-58]

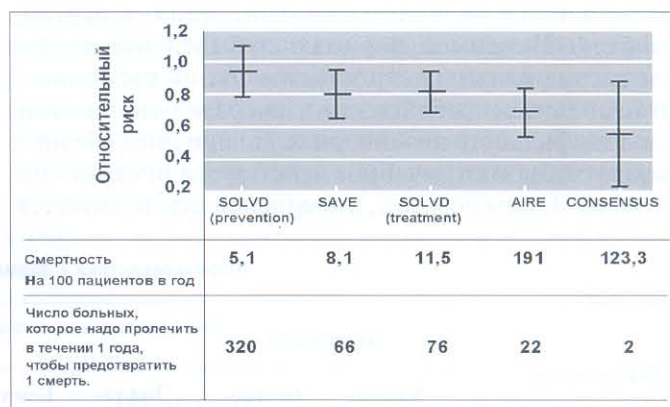


Таблица 5

Классификация иАПФ (по Оrie, 1999 [53])

Класс I	Липофильные лекарства: каптоприл, алацеприл, фентиаприл
Класс II	Липофильные пролекарства
Подкласс IIА	препараты, активные метаболиты которых выводятся преимущественно через почки: эналаприл, бенazeприл, периндоприл, цеазаприл
Подкласс IIВ	препараты, активные метаболиты которых имеют два основных пути элиминации: мозексиприл, рамиприл, трандолаприл, фозиноприл
Класс III	гидрофильные лекарства: лизиноприл.

Таблица 6

Влияние иАПФ на смертность больных ХСН

Исследование	Препарат	Средняя продолжительность, мес.	Смертность в лечебной группе, %	Смертность в контрольной группе, %	Абсолютное снижение риска, %	NNT
SOLVD [58]	эналаприл	41,4	39,7	35,2	4,5	22
		12	12	15	3	33
SAVE [57]	каптоприл	42	20	25	5	20
CONSENSUS [60]	эналаприл	6	36	52	16	6
AIRE [55]	рамиприл	12	41	41	>0	-
		30	17	23	6	17
V-HeFT II [59]	эналаприл	30	33	38	5	20
TRACE [60]	трандолаприл	48	34,7	42,3	7,6	13
		12	23	26	3	33

дования смертность в контрольной и лечебной группах составляла соответственно, 86 и 84%, то спустя 12 лет разница существенно увеличилась, а смертность составляла соответственно 47 и 41%. Таким образом, за 12 лет применение иАПФ дает в среднем 2,5 дополнительных года жизни, если иметь в виду все причины смерти ($p=0,001$) или дополнительные 5,81 лет, если рассматривать только смерть от сердечно-сосудистых заболеваний ($p=0,0008$).

Исследование SOLVD TREATMENT [58] в котором 2569 больных ХСН II-III ФК NYHA получали эналаприл в течении 41,4 мес. убедительно доказывает, что при более тяжелом течении ХСН иАПФ также эффективны. В этом исследовании лечение 1 000 больных в течении 3 лет предотвратило около 50 смертей и 350 госпитализаций. Средняя дополнительная продолжительность жизни у больных в этом исследовании составила 1,1 года для всех причин смерти ($p<0,0036$) или 1,46 если рассматривать только кардиоваскулярные причины ($p<0,002$).

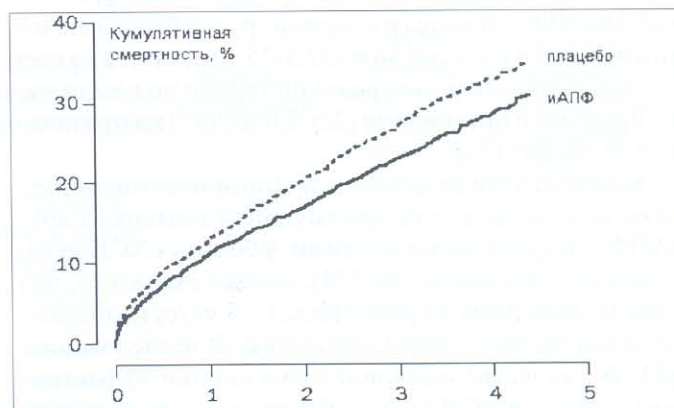
Исследование V-HeFT (Vasodilator-Heart Failure Trial), проведенное у этой же категории больных, дало аналогичные результаты [62]: абсолютное снижение смертности составило 7% ($p=0,016$), а среднее число дополнительных лет жизни—3,1 года.

Наиболее тяжелые больные ХСН (IV ФК NYHA) были включены в уже упоминавшееся исследование CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study). В этом исследовании приняли участие 253 больных, продолжительность лечения составила в среднем 188 дней [60]. Исследование было прекращено досрочно по рекомендации Этического комитета, а значение абсолютного снижения смертности в этом исследовании было существенно выше, чем в исследованиях у больных I-III NYHA и составило 15%.

Данные, которыми мы располагаем, не позволяют высказаться о том, какой из иАПФ более эффективен для терапии ХСН. Дело в том, что имеющиеся исследования не ставили своей целью сравнивать эффективность иАПФ между собой. Кроме того, в эти исследования были включены больные с различной тяжестью ХСН, значительно отличаются и периоды, в течение которых проводилось наблюдение за больными. Мета-анализ исследований иАПФ у больных ХСН показал, что применение этих препаратов позволяет снизить относительный риск летального исхода в среднем на 35% ($p<0,001$) [63] (рис. 3).

Принято считать, что все иАПФ примерно одинаково эффективны. В пользу этого положения можно привести результаты ретроспективного когортного исследования у пожилых больных ХСН, в котором в качестве конечной точки использовался комбинированный показатель (случаи повторной госпитализации в стационар и смертность) не выявило различий в эффективности между эналаприлом, лизиноприлом, рамиприлом и другими иАПФ [64].

Рис. 3
Снижение смертности у больных ХСН при лечении иАПФ (данные мета-анализа) [63].



Применение иАПФ для лечения больных ХСН может быть ограничено целым рядом нежелательных эффектов:

- избыточное гипотензивное действие препаратов,
- нежелательное влияние на функцию почек и электролитный обмен,
- кашель, который отмечается у 5–39% больных [65].

Принято считать, что благоприятное влияние иАПФ на течение ХСН достигается при использовании этих препаратов в максимальной, так называемой “целевой” дозе. Однако из-за нежелательных эффектов и, главным образом, из-за избыточного гипотензивного действия, достижение “целевых” доз возможно только путем последовательного увеличения дозы препаратов (“up”-титрация) (табл. 7). Но даже применение титрации не обеспечивает достижения целевой дозы иАПФ у большинства больных, а на практике “целевые” дозы иАПФ получают значительно менее половины больных (табл. 8).

Американские исследователи проанализировав истории болезни у 554 пациентов ХСН из 19 центров в штате Коннектикут обнаружили, что целевые (соответствующие принятым в РКИ) дозы иАПФ получали только 19% больных, еще 63% получали иАПФ в дозах близких к целевым, а 18%—в низких дозах. Исследование показало, что применение целевых и близких к ним доз иАПФ существенно увеличивает 1-годовую выживаемость, по сравнению с больными, получавшими низкие дозы (относительный риск 0,67, $p=0,04$; и 0,51, $p=0,02$ соответственно) [66].

В связи со сказанным встает вопрос о целесообразности применения иАПФ в низкой (существенно меньше целевой) дозе. Если поставить этот же вопрос по-другому, следует ли практическому врачу увеличивать дозу иАПФ даже при появлении нежелательных эффектов?

В этом плане интересно процитировать результаты исследования ATLAS — единственного на сегодня

няшний день исследования дозозависимых эффектов иАПФ у больных ХСН. В исследование были включены 3164 больных с II-IV NYHA и в величине фракции выброса $\leq 30\%$. Больным в первой группе был назначен лизиноприл в высокой дозе (32,5-35,0 мг/сут), в то время, как пациенты в контрольной группе получали тот же препарат в низкой дозе (2,5-5,0 мг/сут) на протяжении 39-58 мес. [73].

Комментируя результаты данного исследования, хочется отметить, что преимущества высоких доз иАПФ, по сравнению с низкими, у больных ХСН представляются бесспорными [74], однако оказалось, что даже низкие дозы лизиноприла (3,5 мг/сут) обладают существенной эффективностью. В исследовании ATLAS в качестве конечной точки оценки эффективности терапии ХСН были выбраны все случаи смерти больных или их госпитализации (любые причины). Если иметь в виду только показатель смертности, пациенты, принимавшие низкие дозы лизиноприла (средняя доза 3,5 мг/сут) и больные, получавшие высокие дозы (средняя доза 33,2 мг/сут), статистически значимо не отличались друг от друга (отношение шансов в этих группах составляло 0,93; $p > 0,05$). Не было отличий между пациентами с низкой дозой лизиноприла с одной стороны и больными, получавшими препарат в высокой дозе в сочетании с бета-адреноблокаторами

(отношение шансов 0,89; $p > 0,05$). И лишь только те больные, которые помимо высоких доз ЛП получали бета-адреноблокаторы и дигоксин имели преимущества над пациентами с низкой дозой ЛП (отношение шансов 0,47; $p = 0,006$) [75].

С другой стороны, если в качестве конечной точки использовать показатель все случаи смерти и все случаи госпитализации, то у пациентов, получавших лизиноприл в высокой дозе, отмечалось статистически значимое снижение риска на 12% ($p = 0,002$), по сравнению с пациентами, которым препарат был назначен в низкой дозе. Еще большее снижение риска наблюдалось по отношению к случаям госпитализации по поводу ХСН — 24% ($p = 0,002$).

Исследование ATLAS показало, что применение высоких доз лизиноприла примерно одинаково снижает и общее число госпитализаций по любому поводу (в среднем 1,98 против 2,22, $p = 0,014$) и число госпитализации по поводу ХСН (0,64 против 0,80, $p = 0,006$). В обоих случаях, больные получавшие высокие дозы лизиноприла находились в стационаре существенно меньшее число дней (в среднем 18,28 против 22,22, $p = 0,002$) [76]. Таким образом, большие расходы на приобретение высоких доз препарата окупаются за счет снижения затрат на лечение в стационаре [77,78].

Дозы ингибиторов АПФ при лечении ХСН [67]

Препарат	Начальная доза	Целевая доза
Каптоприл	По 6,25 мг три раза в день	По 25-50 мг три раза в день
Эналаприл	2,5 мг в день	По 10 мг два раза в день
Лизиноприл	2,5 мг в день	5-20 мг в день
Периндоприл	2 мг в день	4 мг в день
Рамиприл	1,25-2,5 мг в день	2,5-5 мг дважды в день
Цилазаприл	0,5 мг в день	2,5 мг в день

Таблица 7

Частота достижения целевой дозы иАПФ у больных ХСН по данным фармакоэпидемиологических исследований.

Исследование	Год	Число больных	Доля больных, получавших иАПФ, %	Доля больных, у которых была достигнута целевая доза, %	Источник
<i>Luzier AB et al</i>	1998	314	67	14	[68]
<i>McDermott MM et al</i>	1998	387	48	9	[69]
		102	69	17	
<i>Young JB et al</i>	1995	214	75	45	[70]
<i>Krumholz HM et al</i>	1994	401	86	14	[71]
<i>Luzier AB et al</i>	1999	134	54	15	[72]

Таблица 8

Таблица 9

Частота нарушения функции почек у больных ХСН при использовании различных иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II

Исследование	Препарат	Число больных	ФК NYHA	Критерии нарушения функции почек	Период наблюдения	Доля больных с нарушением функции почек, %	Число больных, выбывших из-за нарушения функции почек, %
<i>Packer et al.</i> [85]	Каптоприл и эналаприл	104	IV	Увеличение азота мочевины более 7,14 мкмоль/л	1-3 мес.	33	11,5
<i>Gottlieb et al.</i> [86]	Квинаприл 10 мг	20	III, IV	Любое снижение клубочковой фильтрации	7 нед.	25	0
CONSENSUS [60]	Эналаприл 40 мг	127	IV	Увеличение креатинина на 30%	6 мес.	35	4,7
	Плацебо	126				18	3,2
SOLVD Treatment and Prevention Trials [56, 58]	Эналаприл	3379	I, II, III	Увеличение креатинина >44 мкмоль/л	2,6 года	16	Нет данных
TRACE [63]	Плацебо	1379	I-IV	Любые признаки почечной дисфункции	2-4 года	12	—
	Трандолаприл 4 мг	876				14	3
	Плацебо	873				11	1
AIRE [55]	Рамиприл 10 мг	1004	I-III	Нет данных	15 мес.	Нет данных	1,5
	Плацебо	983					1,2
ATLAS [83]							
Уровень креатинина <133 мкмоль/л	Лизиноприл 35 мг 5 мг	2176	II-IV	Признаки почечной дисфункции + гиперкалиемия	54 мес.	5,4 4,1	0,8 1,6
Уровень креатинина ≥133 мкмоль/л	Лизиноприл 35 мг 5 мг	998				15,6 15,6	6,0 3,8
ELITE [87]	Каптоприл 150 мг	370				10,5	0,8
	Лозартан 50 мг	352				10,5	1,4
Val-HeFT [88]	Валзартан 160 мг	2511	II-IV	Признаки почечной дисфункции	23 мес.	Нет данных	1,1
	Плацебо	2499					0,2

Данные исследования ATLAS, с одной стороны свидетельствуют об очень высокой эффективности лизиноприла, а с другой стороны, обнадеживают в отношении тех больных, которым по различным причинам нельзя назначить иАПФ в целевой дозе. Следует также отметить, что на сегодняшний день дозозависимый эффект при дли-

тельной терапии больных ХСН подтвержден в ходе крупного рандомизированного исследования только для одного препарата из группы иАПФ (лизиноприл) [79].

В Западной Европе и США лизиноприл относится к числу наиболее часто назначаемых при ХСН иАПФ. Так в Италии этот препарат является третьим по час-

тоте назначения у больных ХСН (после эналаприла и каптоприла). В этой стране лизиноприл назначался у 14% больных ИБС, а средняя суточная доза составила 13 ± 8 мг [80].

У больных ХСН происходит снижение переносимости физических нагрузок, особенно при неблагоприятных внешних условиях, например на холоде. Исследование, проведенное в Канаде, близкой по климатическим условиям к нашей стране, у больных ХСН II-III NYHA и средней ФВ 25,6% показало, что применение лизиноприла существенно повышает способность больных выполнять физические нагрузки на холоде. У больных, принимавших плацебо, при температуре 8°C толерантность к физической нагрузке снижалась на 17% по сравнению с выполнением нагрузки при комнатной температуре (оценивалось время, в течение которого больные могли выполнять одинаковую нагрузку на холоде и при температуре 20°C). Больные, принимавшие лизиноприл, также отмечали снижение переносимости физических нагрузок на холоде, однако в этой группе степень снижения толерантности составила всего 6,6% ($p < 0,05$ по сравнению с плацебо) [81].

По-видимому, лизиноприл является одним из наиболее безопасных иАПФ. Так в ретроспективном исследовании [82] у 13 166 больных, длительно (не менее 6 мес.) получавших препарат только у 31 больного (0,2%) в ходе лечения отмечалось повышение уровня креатинина сыворотки более 2,5 мг/л. В уже упоминавшемся исследовании ATLAS только у 4,2% доза лизиноприла не была увеличена до требуемого в исследовании уровня из-за различных нежелательных эффектов, наиболее частыми из которых были гипотензия (2,0 %), повышение креатинина или гиперкалиемия (2,3 %). В этом же исследовании доля больных, досрочно завершивших исследование из-за нежелательных яв-

ний, среди пациентов, получавших высокие дозы лизиноприла, оказалась ниже, чем при лечении низкими дозами (соответственно 27,1% и 30,7% от общего числа выбывших) [83].

Частота развития почечной дисфункции при использовании лизиноприла существенно ниже, чем при лечении другими иАПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II (табл. 9) [84]. Даже при назначении этого препарата больным с уровнем креатинина >133 мкмоль/л доля больных, у которых в ходе длительного исследования отмечалась почечная дисфункция или гиперкалиемия была ниже, чем при терапии эналаприлом, каптоприлом или квинаприлом [83].

Говоря о кашле—одном из наиболее частых нежелательных явлений при использовании иАПФ, следует отметить, что в крупных рандомизированных исследованиях минимальная частота развития кашля при длительном лечении ХСН иАПФ отмечалась при использовании лизиноприла [89, 90, 91].

Заклучение. С точки зрения доказательной медицины иАПФ являются неотъемлемой и важнейшей частью фармакотерапии ХСН. Применение иАПФ у больных систолической ХСН любого ФК относится к уровню доказательности А, а у больных с диастолической дисфункцией миокарда—к уровню В [67]. Таким образом, иАПФ показаны всем больным ХСН независимо от этиологии, стадии заболевания и наличия признаков декомпенсации.

Назначение этих препаратов даже в минимальных дозах (как это было показано на примере лизиноприла) обеспечивает снижение смертности и уменьшение выраженности других проявлений ХСН.

Невозможно говорить о преимуществе какого-либо из иАПФ для терапии ХСН, в то же время по профилю безопасности более оправданным является назначение лизиноприла.

Литература

- 1 Packer M. Pathophysiology of chronic heart failure. Division of Circulatory Physiology, Columbia University, College of Physicians and Surgeons, New York, NY 10032. Lancet 1992; 340: 88-92.
- 2 Erdas EG. The angiotensin I converting enzyme. Fed Proc. 1977;36: 1760-1765.
- 3 Zimmerman BG, Sybertz EJ, Wong PC. Interaction between sympathetic and renin-angiotensin system. J Hypertens. 1984;2:581-587.
- 4 Biron P, Koiv E, Nowaczynski W. The effects of intravenous infusions of valine-5 angiotensin II and other pressor agents on urinary electrolytes and corticoids including aldosterone. J Clin Invest. 1961;60: 338-347.
- 5 Padfield PL, Morton JJ. Effects of angiotensin II on arginine vasopressin in physiological and pathological situations in man. J Clin Endocrinol. 1977;74:251-259.
- 6 Bell L, Madri J. Influence of the angiotensin system on endothelial and smooth muscle cell migration. Am J Pathol. 1990;137:7-12.
- 7 Itoh H, Mukoyama M, Pratt RE, Gibbons GH, Dzau VJ. Multiple autocrine growth factors modulate vascular smooth muscle cell growth response to angiotensin II. J Clin Invest. 1993;91:2268-2274.
- 8 Dostal DE, Booz GW, Baker KM. Angiotensin II signalling pathways in cardiac fibroblasts: conventional versus novel mechanisms in mediating cardiac growth and function. Mol Cell Biochem. 1996;157:15-21.
- 9 Vanhoutte PM. Endothelium and control of vascular function: state of the art lecture. Hypertension. 1989;13:658-667.
- 10 Stein JH, Conghalay RC, Karsh DL, Osgood RW, Ferris TF. The effect of bradykinin on proximal tubular sodium reabsorption in the dog: evidence for functional nephron heterogeneity. J Clin Invest. 1972;51: 1709-1721.
- 11 Reid JL. From kinetics to dynamics: are there differences between ACE inhibitors? Eur Heart J. 1997; 18:E14-8.
- 12 Leonetti G, Cuspidi C. Choosing the right ACE inhibitor: a guide to selection. Drugs. 1995; 49:516-35.
- 13 TOUYZ R.M. AND SCHIFFRIN E.L. Signal Transduction Mechanisms Mediating the Physiological and Pathophysiological Actions of Angiotensin II in Vascular Smooth Muscle Cells. Pharmacol Rev. 2000; 52:639-672.
- 14 Rakugi H, Kim DK, Krieger JE, Wang DS, Dzau VJ, Pratt RE. Induction of angiotensin converting enzyme in the neointima after vascular injury: possible role in restenosis. J Clin Invest. 1994;90:449-455.
- 15 Rakugi H, Wang D, Dzau VJ, Pratt RE. Potential importance of tissue angiotensin converting enzyme inhibition in preventing neointima formation. Circulation. 1994;90:449-455.
- 16 Diet F, Pratt RE, Berry GJ, Momose N, Gibbons GH, Dzau VJ. Increased accumulation of tissue ACE in human atherosclerotic coronary artery disease. Circulation. 1996;94:2756-2767.

- 17 Kitazono T, Padgett RC, Armstrong ML, Tompkins PK, Heistad DD. Evidence that angiotensin II is present in human monocytes. *Circulation*. 1995;91:1129-1134.
- 18 Snyder RA, Kuempler CE, Wintrob BU. Chemistry of a human monocyte-derived cell line (U937): identification of the angiotensin I-converting activity as leukocyte cathepsin G. *Blood*. 1985;65:176-182.
- 19 Kinoshita A, Umeta H, Bumpus M, Hussain A. Multiple determinants for the high substrate specificity of an angiotensin II-forming chymase from the human heart. *J Biol Chem*. 1991;266:19192-19197.
- 20 Dzau VJ. Tissue Angiotensin and Pathobiology of Vascular Disease. A Unifying Hypothesis. *Hypertension*. 2001;37:1047-1052.
- 21 Biollaz J, Brunner HR, Gavras I, Waerber B, Gavras H. Antihypertensive therapy with MK 421: angiotensin II-angiotensin II-renin relationships to evaluate efficacy of converting enzyme blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982;4:966-72.
- 22 Rousseau MF, Konstam MA, Benedict CR, Donckier J, Gakali L, Melin J, et al. Progression of left ventricular dysfunction secondary to coronary artery disease, sustained neurohormonal activation and effects of ibopamine therapy during long-term therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol* 1994;73:488-93.
- 23 Pitt B, Zannad F, Remme W, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
- 24 Johnston CI, Fabris B, Yamada H, Mendelsohn FA, Cubela R, Sivell D, Jackson B. Comparative studies of tissue inhibition by angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Hypertens Suppl*. 1989;7:S11-S16.
- 25 Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, Wargovich TJ, Mudra H, Luscher TF, Klibaner MI, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation*. 1996;94:258-265.
- 26 Lee AFC, Dick JBC, Struthers AD. Can lisinopril improve endothelial function in hyperlipidaemias? *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:46A.
- 27 Prasad A, Husain S, Mincemoyer R, Panza JA, Cannon RO, Quyyumi AA. Coronary endothelial dysfunction in humans improves with angiotensin converting enzyme inhibition. *Circulation*. 1996;94(suppl 1):I-61.
- 28 Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF Study). *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:60-66.
- 29 Hornig B, Arakawa N, Haussmann D, Drexler H. Differential effects of quinapril and enalapril on endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1998;98:2842-2848.
- 30 Fabris B, Jackson B, Cubela R, Mendelsohn FAO, Johnston CI. Angiotensin converting enzyme in the rat heart: studies of its inhibition in vitro and ex vivo. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1989;16:309-313.
- 31 Cohen ML, Kurz KD. Angiotensin converting enzyme inhibition in tissues from spontaneously hypertensive rats after treatment with captopril or MK-421. *J Pharmacol Exp Ther*. 1982;220:63-69.
- 32 Brown NJ and Vaughan DE. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Circulation*. 1998;97:1411-1420.
- 33 Fabris B, Jackson B, Cubela R, Mendelsohn FAO, Johnston CI. Angiotensin converting enzyme in the rat heart: studies of its inhibition in vitro and ex vivo. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1989;16:309-313.
- 34 Verme-Gibboney C. Oral angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Am J Health-Syst Pharm*. 1997; 54:2689-703.
- 35 White C. M. Pharmacologic, pharmacokinetic and therapeutic differences among ACE inhibitors. *Pharmacotherapy*. 1998; 18:588-99.
- 36 Pfeiffer RW. Overview of the angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Am J Health-Syst Pharm*. 2000; 57(Suppl 1):S3-7.
- 37 Erman A, Winkler J, Chen-Gal B et al. Inhibition of angiotensin converting enzyme by ramipril in serum and tissue of man. *J Hypertens*. 1991; 9:1057-62.
- 38 Ajayi AA, Campbell BC, Kelman AW et al. Pharmacodynamics and population pharmacokinetics of enalapril and lisinopril. *Int J Clin Pharm Res* 1985; 6:419-427.
- 39 Armayor GM & Lopez LM. Lisinopril: a new angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Drug Intell Clin Pharm* 1988; 22:365-372.
- 40 Ball SG & Robertson JIS. Clinical pharmacology of ramipril. *Am J Cardiol* 1987; 59:23D-27D.
- 41 Beermann J. Pharmacokinetics of lisinopril. *Am J Med* 1988; 85(Suppl 3B): 2530.
- 42 Beggs EJ, Bailey RR, Lynn KL et al. The pharmacokinetics of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with renal impairment. *J Hypertension* 1989; 7(Suppl 5):S29-S32.
- 43 Borek M, Charlap S & Frishman W. Enalapril: A long-acting angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Pharmacotherapy* 1987; 7:133-148.
- 44 Brogden RN, Todd PA & Sorkin EM. Captopril: an update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs* 1988; 36:540-600.
- 45 Kaiser G, Ackermann R, Dieterle W et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the ACE inhibitor benazepril hydrochloride in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38:379-385.
- 46 Kaiser G, Ackermann R & Sioufi A. Pharmacokinetics of a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, benazepril hydrochloride, in special populations. *Am Heart J* 1989; 117:746-751.
- 47 Kelly JG & O'Malley K. Clinical pharmacokinetics of the newer ACE inhibitors: a review. *Clin Pharmacokinet* 1990; 19:177-196. 48 Olson SC, Horvath AM, Michniewicz BM et al: The clinical pharmacokinetics of quinapril. *Angiology* 1989; 40:351-359.
- 49 Pool JL. Antihypertensive effect of fosinopril, a new angiotensin converting enzyme inhibitor: findings of the fosinopril study group II. *Clin Ther* 1990; 12:520-533.
- 50 Todd PA & Benfield P. Ramipril. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in cardiovascular disorders. *Drugs* 1990; 39:110-135.
- 51 Todd PA & Heel RC. Enalapril. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and the therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs* 1986; 31:198-248.
- 52 Bristow M.R. β -Adrenergic Receptor Blockade in Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2000;101:558-569.
- 53 Opie L.H. Angiotensin converting enzyme. Third edition. N.Y., 1999: 1-274.
- 54 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: 293-302.
- 55 Pfeiffer MA, Braunwald E, Moya LA et al. on behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival And Ventricular Enlargement trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
- 56 The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
- 57 The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
- 58 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). *N Engl J Med* 1987; 316:1429-35.
- 59 Johnson G, Carson P, Francis GS, Cohn JN. Influence of prerandomization (baseline) variables on mortality and on the reduction of mortality by enalapril. Veterans Affairs Cooperative Study on Vasodilator Therapy of Heart Failure (V-HeFT II). V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993 Jun;87(6 Suppl):V132-9.
- 60 Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Ejlertsen P, Lyngborg K, et al. 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: 1670-6.
- 61 Jong P et al. *The Lancet* 2003; 361:1843-48.
- 62 Cohn JN, Johnson G, Ziesche S et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-10.
- 63 Marcus D, Flather, Salim Yusuf, Lars Kober, Marc Pfeffer, Alistair Hall, Gordon Murray, Christian Torp-Pedersen, Stephen Ball, Janice Pogue, Lemuel Moya, Eugene Braunwald, for the ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *THE LANCET* o Vol 355 o May 6, 2000: 1575-81.
- 64 Tu K, Mamdani M, Kopp A, Lee D. Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 2005 Jan 15;95(2):283-6.
- 65 Sebastian JL, McKinney WP, Kaufman J, Young MJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough: prevalence in an outpatient medical clinic population. *Chest*. 1991; 99: 36-39.
- 66 Chen YT, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Angiotensin-converting enzyme inhibitor dosages in elderly patients with heart failure. *Am Heart J*. 2001 Mar;141(3):410-7.
- 67 Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology: W. J. Remme and K. Swedberg (Co-Chairmen). *European Heart Journal* (2001) 22, 1527-1560.
- 68 Luzier AB, Forrest A, Adelman M, Hawari FI, Scheniat JJ, Izzo JL. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors underdosing on rehospitalization rates in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1998;82:465-9.
- 69 McDermott MM, Lee P, Mehta S, Gheorghiade M. Patterns of angiotensin-converting enzyme inhibitor prescriptions, educational interventions, and outcomes among hospitalized patients with heart failure. *Clin Cardiol* 1998;21(4):261-8.
- 70 Young JB, Weiner DH, Yusuf S, Pratt CM, Kostis JB, Weiss MB, Schroeder E, Guillole M. Patterns of medication use in patients with heart failure: a report from the Registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *South Med J* 1995 May;88(5):514-23.
- 71 Krumholz HM, Wang Y, Parent EM, Mockalis J, Petrillo M, Radford MJ. Quality of care for elderly patients hospitalized with heart failure. *Arch Intern Med* 1997;157:2242-7.
- 72 Luzier AB, Navsaria A, Wilson M, Ashai K, Forrest A. Patterns of prescribing ACE inhibitors after myocardial infarction. *Pharmacotherapy* 1999;19(5):655-60.
- 73 Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW et al. Comparative Effects of Low and High Doses of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, Lisinopril, on Morbidity and Mortality in Chronic Heart Failure. *Circulation*. 1999;100:2312-2318.
- 74 Tepper D. Frontiers in congestive heart failure: comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Congest Heart Fail*. 2000 Jan;6(1):41.
- 75 Majumdar SR, McAlister FA, Cree M, et al.; ATLAS Study Group. Do evidence-based treatments provide incremental benefits to patients with congestive heart failure already receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors? A secondary analysis of one-year outcomes from the Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS) study. *Clin Ther*. 2004 May;26(5):694-703.
- 76 Schwartz JS, Wang YR, Cleland JG, et al. High- versus low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in the treatment of heart failure: an economic analysis of the Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS) trial. *Am J Manag Care*. 2003 Jun;9(6):417-24.
- 77 Ess SM, Luscher TF, Szucs TD. High dose lisinopril in heart failure: economic considerations. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2002 Jul;16(4):365-71.
- 78 Sculpher MJ, Poole L, Cleland J, et al. Low doses vs. high doses of the angiotensin converting-enzyme inhibitor lisinopril in chronic heart failure: a cost-effectiveness analysis based on the Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS) study. *The ATLAS Study Group*. *Eur J Heart Fail*. 2000 Dec;2(4):447-54.
- 79 Song JC, White CM. Clinical pharmacokinetics and selective pharmacodynamics of new angiotensin converting enzyme inhibitors: an update. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(3):207-24.
- 80 Porcu M, Opasich C, Scherillo M, et al.; Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF) Investigators. Improving practice patterns in heart failure through a national cardiological network: the case of ACE-inhibitors. *Ital Heart J*. 2002 Dec;3(12):730-7.

- 81 Juneau M, Larivee L, White M. Cold temperature impairs maximal exercise performance in patients with heart failure: attenuation by acute ACE inhibitor therapy. *Can J Cardiol*. 2002 Sep;18(9):981-6.
- 82 Thorp ML, Dittmer DG, Nash MK, et al. A study of the prevalence of significant increases in serum creatinine following angiotension-converting enzyme inhibitor administration. *J Hum Hypertens*. 2005 May;19(5):389-92.
- 83 Massie BM, Armstrong PW, Cleland JG, et al. Toleration of high doses of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with chronic heart failure: results from the ATLAS trial. The Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival. *Arch Intern Med*. 2001 Jan 22;161(2):165-71.
- 84 Shlipak M.G. Pharmacotherapy for Heart Failure in Patients with Renal Insufficiency. *Ann Intern Med*. 2003;138:917-924.
- 85 Packer M, Lee WH, Medina N, Yushak M, Kessler PD. Functional renal insufficiency during long-term therapy with captopril and enalapril in severe chronic heart failure. *Ann Intern Med*. 1987;106:346-54.
- 86 Gottlieb SS, Robinson S, Weir MR, Fisher ML, Krichten CM. Determinants of theral response to ACE inhibition in patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 1992;124:131-6.
- 87 Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet*. 1997;349:747-52.
- 88 Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1667-75.
- 89 Sebastian JL, McKinney WP, Kaufman J, Young MJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough: prevalence in an outpatient medical clinic population. *Chest*. 1991; 99: 36-39
- 90 Simon SR, Black HR, Moser M, Berland WE. Cough and ACE inhibitors. *ArchIntern Med*. 1992; 152: 1698-1700
- 91 Ravid D, Lishner M, Lang R, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough: a prospective evaluation in hypertension and congestive heartfailure. *J Clin Pharmacol* 1994; 34:1116-1120.