

ИССЛЕДОВАНИЕ КАРДИОПРОТЕКТИВНОЙ И АНТИИШЕМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА С ВКЛЮЧЕНИЕМ ПЕРИНДОПРИЛА АРГИНИНА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Максютова Л. Ф., Максютлова А. Ф., Биккинина Г. М.

Цель. Оценить кардиопротективную, антиишемическую и вазопротективную эффективность периндоприла аргинина (Престариум А®, Лаборатории Сервье, Франция) у больных стабильной стенокардией пожилого возраста, перенесших инфаркт миокарда (ИМ).

Материал и методы. В исследование было включено 68 пациентов пожилого возраста (72±12 лет) стабильной стенокардией, перенесших ИМ. Всем пациентам проводили эхокардиографию с доплерографическим анализом трансмитрального кровотока, холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ, ультразвуковую доплерографию сонных артерий. Пациенты 1 группы (33 человека) получали стандартную терапию стабильной стенокардии. Пациенты 2 группы (35 человек) дополнительно к базисной терапии получали ПА в дозе 10 мг в сутки.

Результаты. По данным ХМ ЭКГ, у пациентов обеих групп отмечено снижение средней частоты приступов стенокардии (на 76,4% в 1 группе и на 86,3% во 2 группе), потребности в нитроглицерине (на 68,7% в 1 группе, на 71,3% во 2 группе), частоты эпизодов ишемии миокарда (на 35,5% в 1 группе, на 55,6% во 2 группе), продолжительности суточной ишемии миокарда (на 50,3% в 1 группе, на 49,7% во 2 группе), глубины ишемического смещения сегмента ST (на 44,6% и 58,6%, соответственно). Отмечалось более выраженное достоверное снижение указанных показателей у пациентов, принимавших Престариум А®. Также у больных 2 группы уменьшение толщины интимы медиа правой и левой общих сонных артерий было более значимым, чем у больных 1 группы. У пациентов 2 группы отмечалось увеличение отношения пиковых скоростей наполнения левого желудочка (ЛЖ) в раннюю фазу диастолы и фазу систолы предсердий на 14,6% и снижение конечно-систолического размера ЛЖ на 10,9%.

Заключение. Использование Престариума А® у пациентов стабильной стенокардией пожилого возраста, перенесших ИМ, было эффективным, что проявлялось снижением частоты и интенсивности ангинозных приступов, замедлением процессов дезадаптивного ремоделирования ЛЖ, улучшением клинического состояния, уменьшением эпизодов наджелудочковых нарушений ритма

сердца, благоприятным влиянием на сердце и сосуды и оказывало, таким образом, вазопротективное и кардиопротективное действие.

Российский кардиологический журнал 2016, 3 (131): 92–96

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-92-96>

Ключевые слова: стабильная стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, периндоприла аргинин, пожилой возраст.

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, Россия.

Максютова Л. Ф.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, Максютлова А. Ф. — к.м.н., доцент курса клинической фармакологии кафедры фармакологии №1, Биккинина Г. М. — д.м.н., профессор, зав. курсом клинической фармакологии кафедры фармакологии №1.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lily_maks@mail.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХМ ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ТИМ — толщина интимы медиа, ЧПС — частота приступов стенокардии, ПНГ — потребность в нитроглицерине, ЧЭИМ — частота эпизодов ишемии миокарда, ПСИМ — продолжительность суточной ишемии миокарда, ГИС ST — глубина ишемического смещения сегмента ST, ЧСС — частота сердечных сокращений, ПСП БИА — процент стенозирования просвета брахиоцефальных артерий.

Рукопись получена 02.03.2016

Рецензия получена 03.03.2016

Принята к публикации 10.03.2016

STUDY OF CARDIOPROTECTIVE AND ANTI-ISCHERIC EFFECTIVENESS OF STANDARD TREATMENT FOR ISCHEMIC HEART DISEASE WITH ADDITION OF PERINDOPRIL ARGININE, IN OLDER PATIENTS

Maksyutova L. F., Maksyutova A. F., Bikkinina G. M.

Aim. To evaluate the cardioprotective, anti-ischemic and vasoprotective effectiveness of perindopril arginine (Prestartium A®, Les Laboratories Servier, France) in stable angina patients of older age, after myocardial infarction (MI).

Material and methods. Totally, 68 patients of older age (72±12 y.) included, with stable angina, who had MI. All patients underwent echocardiography with dopplerographic analysis of transmitral blood flow, Holter monitoring of ECG, ultrasound dopplerography of carotid arteries. Patients from the 1 group (33 persons) were taking standard therapy of stable angina. Patients from the 2 group (n=35) as addition were taking PA 10 mg daily.

Results. By the data of Holter ECG, in patients of both groups there was decrease of mean frequency of angina attacks (by 76,4% in 1 group, by 86,3% in 2), need for nitroglycerin use (by 68,7% and 71,3%, resp.), frequency of ischemia episodes (by 35,5% and 55,6%, resp.), total daily duration of ischemia (50,3% and 49,7%), depth of ischemic ST segment depression (44,6% and 58,6%, resp.). There was more prominent significant decrease of the parameters mentioned, in patients taking Prestartium A®. Also, in the 2 group patients the decrease of intima-media thickness of

the right and left common carotid arteries was more significant than in the 1 group. In 2 group there was increase of relation of the peak velocities of the left ventricle (LV) filling in early phase of diastole and in atrium systole phase, by 14,6% and decrease of end-diastolic size of the LV by 10,9%.

Conclusion. Usage of Prestartium A® in stable angina patients of older age, after MI, was effective, which presented with the decrease of the frequency and intensity of angina attacks, slowing of desadaptive LV remodeling processes, improvement of clinical condition, decrease of supraventricular rhythm disorders, positive influence on the heart and vessels, hence having vasoprotective and cardioprotective effect.

Russ J Cardiol 2016, 3 (131): 92–96

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-92-96>

Key words: stable angina, postinfarction cardiosclerosis, perindopril arginin.

Bashkirsky State Medical University of the Ministry of Health, Ufa, Russia.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смерти в большинстве развитых стран мира [1, 2]. В патогенезе наиболее частого проявления ИБС — стенокардии — лежит атеросклеротическое поражение эпикардиальных коронарных артерий, приводящее к ограничению коронарного кровотока и неспособности его обеспечивать адекватный приток крови к миокарду. В структуре ИБС преобладают больные стенокардией II-III ФК, причём в России их число почти в два раза больше, чем в европейских странах [3]. Наиболее значимыми прогностическими факторами являются обширность изменений в коронарных артериях [4], функция левого желудочка (ЛЖ) [5], а также недавно перенесённый острый инфаркт миокарда (ИМ). Обеспечение достаточного контроля над симптомами стенокардии часто требует использования сочетанного применения нескольких антиангинальных, кардиопротективных и вазопротективных средств [6]. В этой связи ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) занимают ведущее место по частоте назначений больным артериальной гипертонией, ИБС, ИМ, хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В крупнейшем исследовании EUROPA [7] лечение больных ИБС без клинических признаков ХСН периндоприлом значительно снизило риск смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального ИМ и остановки сердца, а также риск развития ХСН. При лечении больных ИБС периндоприл способен подавлять механизмы прогрессирования атеросклероза, благодаря наиболее выраженному эндотелий-протективному действию и способности уменьшать апоптоз эндотелиальных клеток по сравнению с другими иАПФ [8, 9]. Новая соль иАПФ — периндоприла-аргининовая — увеличивает стабильность и гигроскопичность препарата, а также срок его хранения по сравнению с предыдущей формой — третбутил-аминовой [10]. Кроме того, периндоприл обладает наибольшим коэффициентом липофильности. Именно с липофильностью связывают выраженность органопротективных эффектов, оказываемых иАПФ [11]. В связи с этим, актуальной представляется оптимизация лечения и ведения больных стабильной стенокардией и постинфарктным кардиосклерозом.

Целью нашей работы явилась оценка кардиопротективной, антиишемической и вазопротективной эффективности периндоприла аргинина (Престариум А[®], Лаборатории Сервье, Франция) у больных стабильной стенокардией пожилого возраста, перенесших ИМ.

Материал и методы

Критерии включения: больные стабильной стенокардией II-III ФК, длительностью более 3 месяцев, перенесённый ИМ, давностью от 2 до 5 лет, возраст старше 65 лет. Критерии исключения: аллергические

реакции или побочные явления, возникшие на фоне приёма иАПФ, острый ИМ, нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 месяцев до исследования, почечная недостаточность, онкологические заболевания.

Дизайн исследования: исследование было последовательным, открытым, рандомизированным. Длительность наблюдения составила 12-13 недель. Больные были разделены на 2 группы. Пациенты 1 группы (33 человека) получали стандартную терапию ИБС, включающую бета-адреноблокаторы — бисопролол 5-10 мг, ацетилсалициловую кислоту 75-100 мг, статины — розувастатин 10 мг, пролонгированные нитраты — изосорбида динитрат в дозе 20-40 мг 1-2 раза в сутки. Для купирования приступов стенокардии пользовались таблетками нитроглицерина. Пациенты 2 группы (35 человек) дополнительно к базисной терапии получали Престариум А[®] в дозе 10 мг/сут. На всех визитах регистрировали жалобы пациентов, отмечали нежелательные явления, контролировали клиническое состояние, артериальное давление, частоту сердечных сокращений. Инструментальные исследования (электрокардиографию, эхокардиографию, холтеровское мониторирование ЭКГ) проводили исходно и через 12 нед. лечения. По основным антропометрическим, возрастным и клиническим критериям группы были сопоставимы.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. В исследование включено 68 пациентов (35 мужчин и 33 женщины) стабильной стенокардией напряжения II-III ФК, перенесших ИМ давностью от 2 до 5 лет, в возрасте 65-78 лет (72 ± 12 лет). У 39,7% пациентов имела место артериальная гипертензия (АГ) 1 ст. тяжести и у 60,3% — АГ 2 ст. тяжести по уровню артериального давления; сахарный диабет — у 35,3%, нарушения ритма в виде наджелудочковых экстрасистол — у 14,7%, пароксизмы фибрилляции предсердий — у 10,3% пациентов. ХСН II ФК (NYHA) наблюдалась у 23,5%, III ФК — у 14,7% больных. При оценке риска по системе SCORE умеренный риск сердечно-сосудистых осложнений был у 9% пациентов, высокий — у 65% и очень высокий — у 26%. Для оценки структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы всем пациентам проводили: трансторакальное эхокардиографическое исследование с доплерографическим анализом трансмитрального кровотока на аппарате Aloca Prosound (Япония); холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) с использованием портативного регистратора ЭКГ (осциллометрическим методом) Cardioscan (США); ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) сонных артерий с помощью аппарата Aloca Prosound 6 (Япония). При статистической обработке

Таблица 1

Динамика показателей антиишемической эффективности проводимой терапии у больных постинфарктным кардиосклерозом 1 и 2 групп (M±m)

Показатели	Группа 1 (n=33)				Группа 2 (n=35)			
	Исходно	После лечения	p	Δ, %	Исходно	После лечения	p	Δ, %
ЧПС в сутки	3,52±0,5	0,83±0,4	<0,001	-76,4	3,65±0,6	0,5±0,05	<0,001	-86,3
ПНГ в сутки	3,83±0,5	1,20±0,3	<0,001	-68,7	3,9±0,6	1,12±0,3	<0,001	-71,3
ЧЭИМ, ЕД	4,53±3,5	2,92±0,5	<0,05	-35,5	5,07±0,5	2,82±0,3	<0,05	-55,6
ПСИМ, минуты	8,75±1,2	4,35±0,8	<0,05	-50,3	8,12±1,5	4,08±0,7	<0,05	-49,7
ГИС ST, мм	1,3±0,6	0,72±0,3	<0,05	-44,6	1,4±0,5	0,58±0,3	<0,05	-58,6
ЧСС, в минуту	85,2±3,4	70,5±5,5	>0,05	-17,2	80,3±7,2	68,4±8,3	>0,05	-14,8

Примечание: p<0,05, p<0,001 — достоверность различия с исходными данными.

Сокращения: M±m — среднее значение показателя и его стандартное отклонение, ЧПС — средняя частота приступов стенокардии, ПНГ — потребность в нитроглицерине, ЧЭИМ — частота эпизодов ишемии миокарда, ПСИМ — продолжительность суточной ишемии миокарда, ГИС ST — глубина ишемического смещения сегмента ST, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

Динамика показателей ультразвуковой доплерографии сонных артерий у больных постинфарктным кардиосклерозом 1 и 2 групп (M±m)

Показатели	Группа 1 (n=33)			Группа 2 (n=35)		
	Исходно	После лечения	Δ, %	Исходно	После лечения	Δ, %
ТИМ ПОСА, мл	1,09±0,2	1,01±0,1*	-7,3	1,07±0,2	0,96±0,1*	-10,3
ТИМ ЛОСА, мм	1,08±0,2	0,98±0,1*	-9,2	1,11±0,1	0,98±0,1*	-11,7
ПСП БЦА, %	15,84±10,2	15,10±9,5	-4,7	15,74±9,3	15,05±7,6	-4,4

Примечание: * — p<0,05, достоверность различий.

Сокращения: ТИМ ПОСА — толщина комплекса интима-медиа правой общей сонной артерии (ОСА), ТИМ ЛОСА — толщина комплекса интима-медиа левой ОСА, ПСП БЦА — процент стенозирования просвета брахиоцефальных артерий.

результатов исследования использовали пакет прикладных программ Statistica 6,0 компании StatSoft, Inc (США). Для количественных нормально распределенных признаков данные представлены в виде среднего значения признака (M) и среднего квадратичного отклонения (±m). Сравнение групп проводили с использованием критерия t Стьюдента. За уровень статистической достоверности принимали p<0,05.

Результаты

Значимое улучшение клинического состояния на фоне лечения было отмечено у всех пациентов: наблюдалось сопоставимое улучшение самочувствия, уменьшение частоты и интенсивности приступов стенокардии, потребности в нитроглицерине (ПНГ). Сравнительные характеристики клинической и антиишемической эффективности проводимой терапии представлены в таблице 1. К концу исследования средняя частота приступов стенокардии (ЧПС) в сутки составила в группе 1 — 0,83±0,4 (-76,4%, по сравнению с исходными данными, p<0,001). В группе 2 — 0,5±0,05 (-86,3%, по сравнению с исходными величинами, p<0,001), что на 9,9% больше, чем у пациентов 1 группы (p<0,05). Показатель ПНГ в группе 1 составил 1,2±0,3 (-68,7% по сравнению с исходными данными, p<0,001), в группе 2 — 1,12±0,3 (-71,3% по сравнению с исходными показателями,

p<0,001), что на 2,6% выше, чем у больных 1 группы (p>0,05). ЧЭИМ снизилась в 1 группе на 35,5% (p<0,05), во 2 группе — на 55,6%, что на 20,1% меньше, чем в 1 группе (p>0,05). ПСИМ уменьшилась в 1 группе на 50,3% (p<0,05), во 2 группе — на 49,7% (p<0,05), но различия были недостоверны.

ГИС ST снизилась во 2 группе на 58,6% (p<0,05) что на 14% больше (p<0,05), чем в 1 группе (44,6%, p<0,05). Таким образом, по данным ХМ ЭКГ, в конце периода наблюдения у пациентов обеих групп отмечено снижение ЧПС, ПНГ, ЧЭИМ, ПСИМ и ГИС ST. Необходимо отметить более выраженное достоверное снижение частоты приступов стенокардии, частоты эпизодов ишемии миокарда и ГИС ST у пациентов, принимавших Престариум А®. После проведенного лечения и результатам УЗДГ сонных артерий (табл. 2) у больных обеих групп было отмечено достоверное уменьшение ТИМ правой и левой общих сонных артерий: в группе 1 последняя уменьшилась на 7,3% (p<0,05) и 9,2%, соответственно, (p<0,05), во 2 группе — на 10,3% (p<0,05) и 11,7% (p<0,05), соответственно, что на 3% и 2,5%, было более значимым, чем в 1 группе. ПСП БИА имел тенденцию к снижению в обеих группах: в группе 1 — на 4,7%, в группе 2 — на 4,4% (p>0,05).

Анализ результатов исследования структурно-функционального состояния миокарда (табл. 3) выя-

Таблица 3

Динамика структурно-функционального состояния миокарда у больных постинфарктным кардиосклерозом в результате проводимой терапии (M±m)

Показатели	Группа 1 (n=33)				Группа 2 (n=35)			
	Исходно	После лечения	p	Δ, %	Исходно	После лечения	p	Δ, %
ЛП, мм	4,25±0,8	4,0±0,7	>0,05	-5,9	4,28±0,5	3,9±0,6	<0,05	-8,9
ТМЖП, мм	1,05±0,1	1,03±0,1	>0,05	-1,8	1,10±0,2	1,05±0,1	>0,05	-4,5
ТЗСЛЖ, мм	1,04±0,1	1,02±0,1	>0,05	-1,9	1,05±0,1	1,0±0,1	>0,05	-4,8
ФВ ЛЖ, %	55,8±7,9	58,3±8,7	>0,05	+4,5	56,8±4,5	59,7±6,2	>0,05	+5,1
Е/А	0,97±0,3	1,00±0,2	>0,05	-3,1	0,96±0,3	1,1±0,2	<0,05	-14,6
ДЛА, мм рт.ст.	30,5±4,9	29,5±5,1	>0,05	-3,3	28,4±4,5	27,9±5,6	>0,05	-1,8
КДР ЛЖ, см	5,4±0,3	5,0±0,2	<0,05	-7,4	5,5±0,2	4,9±0,2	<0,05	-10,9
КСР ЛЖ, см	3,9±0,3	3,6±0,3	>0,05	-7,6	4,2±0,2	3,8±0,3	<0,05	-9,5

Примечание: p<0,05 — достоверность различий.

Сокращения: ЛП — размер левого предсердия, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ, Е/А — отношение пиковых скоростей наполнения ЛЖ в раннюю фазу диастолы и фазу систолы предсердий, ДЛА — систолическое давление лёгочной артерии, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер ЛЖ, КСР ЛЖ — конечный систолический размер ЛЖ.

вил снижение размеров ЛП: в группе 1 — на 5,9% (p<0,05), в группе 2 — на 8,9% (p<0,05), что было на 3% больше, чем у больных 1 группы. У больных группы 2 отмечалось увеличение Е/А на 14,6% (p<0,05) и снижение КСР ЛЖ на 9,5% (p<0,05), КДР ЛЖ снижался в группе 1 на 7,4% (p<0,05), в группе 2 — на 10,9% (p<0,05), что на 3,5% больше, чем в 1 группе.

У больных обеих групп отмечалось уменьшение размеров ЛП, снижение КДР ЛЖ, однако у больных 2 группы наблюдалось увеличение отношения Е/А и снижение КСР ЛЖ. ФВ ЛЖ имела тенденцию к увеличению у больных группы 1 на 4,5%, у 2 группы — на 5,1%.

В результате наблюдения и лечения ПА частота регистрации групповой предсердной активности снизилась на 24%, а частота одиночной предсердной экстрасистолы — на 18%. Эти же показатели в группе 1 составили 12% и 8%, соответственно. Сократилось число эпизодов фибрилляции предсердий в группе 2 на 15%, в группе 1 — на 7%. В обеих группах не были зарегистрированы новые эпизоды фибрилляции предсердий у пациентов.

Обсуждение

Результаты нашего исследования показали, что включение Престариума А® в схему стандартной терапии ИБС усиливает антиишемический эффект, что подтверждается результатами ХМ ЭКГ [12]. У больных, получавших лечение Престариумом А®, наблюдалось более выраженное достоверное снижение частоты приступов стенокардии на 9,9% (p<0,05), частоты эпизодов ишемии миокарда — на 20,1% (p<0,05) и глубины ишемического смещения сегмента ST — на 14% (p<0,05) по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию. Вазопротективные свойства Престариума А® проявились при проведении УЗДГ сонных артерий: наблюдалась тен-

денция к более выраженному снижению ТИМ сосудов: справа на 3%, слева на 2,5% больше, чем у пациентов, получавших стандартную терапию. Позитивное влияние Престариума А® на клиническую картину сопровождалось улучшением функционального состояния левых отделов сердца и снижением выраженности диастолической дисфункции ЛЖ [12]. Причём у пациентов, получавших Престариум А®, снижение размеров ЛП было на 3% больше, чем в группе 1, при достоверном снижении размеров ЛП в обеих группах. Кроме того, у больных группы 2 наблюдалось увеличение отношения скоростей в предсердии на 14,6% (p<0,05) и снижение КСР ЛЖ на 9,5% (p<0,05). КДР ЛЖ снижался при приёме Престариума А® на 3,5% более значимо, чем в группе 1.

Изучение прогностических аспектов применения периндоприла у пожилых людей, перенесших ИМ, не осложненный ХСН, было проведено в исследовании PREAMI [13]. Было показано значительное замедление ремоделирования сердца под влиянием периндоприла (на 46%, p<0,001). Результаты нашего исследования также свидетельствуют о том, что использование Престариума А® в постинфарктном периоде оказывает позитивное действие на процессы ремоделирования ЛЖ.

Заключение

Использование Престариума А® у пациентов стабильной стенокардией пожилого возраста, перенесших ИМ, было эффективным, что проявлялось снижением частоты и интенсивности ангинозных приступов, замедлением процессов дезадаптивного ремоделирования ЛЖ, улучшением клинического состояния, уменьшением эпизодов наджелудочковых нарушений ритма сердца, благоприятным влиянием на сердце и сосуды и оказывало, таким образом, вазопротективное и кардиопротективное действие.

Литература

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update a report from the American heart association. *Circulation*. 2012; 125(1): e2-220.
2. Tarkin JM, Kaski JC. Pharmacological treatment of chronic stable angina pectoris. *Clin. Med*. 2013; 13(1): 63-70.
3. Diagnostics and treatment of stable stenocardia. Russian recommendations. All-Russian Scientific Society of Cardiology. Moscow, 2010 Russian (Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов. Москва, 2010).
4. Gersh BJ, Sliwa C, Mayosi DM, et al. The epidemic of cardiovascular disease in the developing world: global implications. *Eur Heart J* 2010; 31: 642-8.
5. Joshi P, Islam S, Pais P, et al. Risk Factors for Early Myocardial Infarction in South Asians Compared With Individuals in Other Countries. *JAMA* 2007; 297 (3): 286-94.
6. Adamchik AS, Solodova YuA. Research and an assessment of anti-ischemic, anti-atherosclerotic and endotheliopathy efficiency of standard therapy of coronary heart disease with inclusion of isosorbide dinitrate and nikorandil. *Farmateka* 2015; 16: 72-6. Russian (Адамчик А.С., Солодова Ю.А.. Исследование и оценка антиишемической, антиатеросклеротической и эндотелиопротективной эффективности стандартной терапии ишемической болезни сердца с включением изосорбида динитрата и никорандила. *Фарматека* 2015; 16: 72-6).
7. Fox KM. EUROpean 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: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003; 362 (9386): 782-8.
8. Ceconi 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.
9. Rodriguez-Granillo GA, Vos J, Bruining N, et al. Long-term effect of perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the PERindopril's proSPective Effect on Coronary a Therosclerosis by angiography and IntraVascular ultrasound Evaluation [PERSPECTIVE] Study). *Am. J. Cardiol*. 2007; 100: 159-63.
10. Karpov YuA. Perindopril arginin: new salt of inhibitor angiotensin — the turning enzyme expands possibilities of application. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008; 7 (6): 64-72 Russian (Карпов Ю.А. Периндоприла аргинин: новая соль ингибитора ангиотензинпревращающего фермента расширяет возможности применения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008; 7 (6): 64-72).
11. Napalkov DA. Perindopril therapy: organoprotective, and not just antihypertensive effect. *Kardiologija* 2012; 12: 80-3. Russian (Напалков Д.А. Терапия периндоприлом: органопротекция, а не только антигипертензивный эффект. *Кардиология* 2012; 12: 80-3).
12. Maksyutova AF, Maksyutova LF, Fried SA, et al. Studying of cardioprotective efficiency of a perindopril of an arginin at patients with coronary heart disease of advanced age. *Russian Journal of Cardiology. Materials of the 2nd International educational forum "Russian Days of Heart"*. 2014, 5 (109): 76. Suppl. 1. Russian (Максютова А.Ф., Максютлова Л.Ф., Фрид С.А. и др. Изучение кардиопротективной эффективности периндоприла аргинина у больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста. *Российский кардиологический журнал. Материалы 2-го Международного образовательного форума "Российские дни сердца"* 2014; 5 (109): 76. Приложение 1).
13. PREAMI: perindopril and remodeling in elderly with acute myocardial infarction: study rationale and design. *Cardiovasc. Drugs Ther*. 2000; 14: 671-9.