

Применение каптоприла в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

С.А.Терпигорев¹, А.М.Никишенков¹, Т.Г.Кабанова¹, В.С.Задонченко², А.А.Ялымов^{✉2}, Г.Г.Шехян², А.М.Шчикота², Н.А.Иванова², К.М.Богатырова²

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского». 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

✉ayalymov@gmail.com

В статье представлено описание ингибитора ангиотензинпревращающего фермента – каптоприла. Даны характеристика фармакокинетики каптоприла и механизмы его органопротективных эффектов. Представлены результаты многоцентровых рандомизированных исследований каптоприла у больных артериальной гипертензией, нефропатией на фоне сахарного диабета, с инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью. На основании клинических исследований доказана высокая эффективность каптоприла в терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, липофильные ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сульфгидрильная группа, каптоприл, артериальная гипертензия, гипертонический криз, нефропатия, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, ремоделирование миокарда.

Для цитирования: Терпигорев С.А., Никишенков А.М., Кabanova Т.Г. и др. Применение каптоприла в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 21–26. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.21-26

Review

Captopril in cardiovascular disease management

S.A.Terpigorev¹, A.M.Nikishenkov¹, T.G.Kabanova¹, V.S.Zadionchenko², A.A.Yalymov^{✉2}, G.G.Shekhyan², A.M.Shchikota², N.A.Ivanova², K.M.Bogatyrova²

¹M.F.Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute. 129110, Russian Federation, Moscow, ul. Shchepkina, d. 61/2;

²A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

✉ayalymov@gmail.com

Abstract

The article presents the description of angiotensin-converting enzyme inhibitor – captopril. Captopril pharmacokinetics and mechanisms of its organic protective effects are discussed. The authors present the results of multicentral randomized studies of captopril use in patients with arterial hypertension, diabetic nephropathy, myocardial infarction and heart failure. The results of clinical studies confirm the high effectiveness of captopril use in cardiovascular disease management.

Key words: angiotensin-converting enzyme inhibitor, lipophile angiotensin-converting enzyme inhibitor, sulfhydryl group, captopril, arterial hypertension, hypertensive crisis, nephropathy, heart failure, myocardial infarction, cardiac remodeling.

For citation: Terpigorev S.A., Nikishenkov A.M., Kabanova T.G. et al. Captopril in cardiovascular disease management. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 21–26. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.21-26

Каптоприл – первый представитель одного из основных классов антигипертензивных препаратов – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Он относится к средствам, эффективность и профиль безопасности которых доказаны в многочисленных контролируемых исследованиях [1–8]. Установлено, что каптоприл не только снижает артериальное давление (АД), но и предупреждает миокардиальное и сосудистое ремоделирование у больных артериальной гипертензией (АГ), с инфарктом миокарда (ИМ), сердечной недостаточностью (СН), уменьшая внутригломерулярную гипертензию, осуществляет нефропротективное действие.

Более 40 лет назад под руководством D.Cushman и M.Ondetti был синтезирован каптоприл – первый ИАПФ, пригодный для приема внутрь. Вскоре, в середине 1970-х годов, были синтезированы лизиноприл и эналаприл, в 1980-е годы появилось несколько десятков химических соединений, способных ингибировать превращение ангиотензина (АТ) I в биологически активный АТ II. Большая часть ИАПФ в отличие от каптоприла не содержит сульфгидрильной группы, а связываются с активным центром АТ I-превращающего фермента своей карбоксильной группой. Кроме того, карбоксиалкильные ИАПФ оказывают более продол-

жительное действие. Несмотря на появление новых ИАПФ, обладающих более длительным действием и большим сродством к АПФ, а также иными путями элиминации, первый ИАПФ каптоприл продолжает широко использоваться при лечении разнообразных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Фармакокинетика каптоприла

Каптоприл относится к ИАПФ I класса, он оказывает действие без предварительной биотрансформации в печени (табл. 1). Антигипертензивный эффект каптоприла проявляется в течение 15–30 мин после приема препарата внутрь, достигает максимума через 1–2 ч и продолжается до 6–10 ч. При приеме каптоприла под язык его антигипертензивное действие наступает быстрее – в течение 5–15 мин. Благодаря быстрому наступлению антигипертензивного эффекта каптоприл может использоваться при лечении гипертонических кризов.

Биодоступность каптоприла после приема внутрь составляет 60–70%, совместный прием с пищей уменьшает всасывание каптоприла примерно на 35%. После приема внутрь плазменные концентрации каптоприла достигают максимума в течение 0,7–1,4 ч. В крови каптоприл цирку-

Таблица 1. Фармакокинетическая классификация ИАПФ

Класс	Липофильные	Гидрофильные
I	Липофильные лекарства	–
	Каптоприл, алацеприл, алтиоприл, фентиоприл	
II	Липофильные пролекарства	Гидрофильные лекарства лизиноприл, либензаприл, церонаприл
	Подкласс IIA – препараты с преимущественно почечной элиминацией (более 60%): беназеприл, делаприл, зофеноприл, квинаприл, периндоприл, цилазаприл, эналаприл	
	Подкласс IIB – препараты с двумя основными путями элиминации: мозексиприл, рамиприл, спираприл, фозиноприл	
	Подкласс IIC – препараты с преимущественно печеночной элиминацией (более 60%): темокаприл, трандолаприл	

Таблица 2. Механизмы органопротективных эффектов каптоприла в сравнении с эналаприлом и лизиноприлом

Эффект	Каптоприл	Эналаприл	Лизиноприл
↑ Эндотелийзависимая вазодилатация	++	+	+
↑ Коронарный кровоток	++	+	+
↑ Периферическая вазодилатация	++	+	+
↓ АД	+	+	+
↑ Эффект нитратов на коронарный кровоток	++	+	+
↓ Реперфузионное повреждение миокарда	++	+	+
↑ Связывание с сердечным АПФ	++	+	+
↑ Парасимпатический эффект	+	+	+
↑ Уровень кининов	+	+	+
↑ Антиоксидантная активность	++	+	+
↓ АТ II	+	+	+
↑ Связывание инсулина с мембранными рецепторами	++	0	0

лирует в основном в несвязанном состоянии; с плазменными белками связано примерно 30% препарата.

Каптоприл частично метаболизируется в печени и кровяном русле с образованием дисульфидных и других метаболитов. Каптоприл и его метаболиты довольно быстро выводятся из организма: более 50% принятой внутрь дозы экскретируется с мочой за 4 ч. Основной путь элиминации каптоприла – почечная экскреция, причем препарат выводится почками не только путем клубочковой фильтрации, но и путем активной секреции канальцами. Средние значения почечного клиренса каптоприла составляют от 313 до 371 мл/мин, что значительно выше, чем скорость клубочковой фильтрации. Небольшая часть (16%) каптоприла выводится с калом.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) каптоприла в плазме крови составляет 2–3 ч, причем $T_{1/2}$ свободного каптоприла значительно короче, чем $T_{1/2}$ всего каптоприла (т.е. свободного и связанного с белками) и составляет 1,0–1,5 ч. Фармакокинетические параметры каптоприла у молодых и пожилых людей не различаются, поэтому возраст больного сам по себе не может служить основанием для уменьшения дозы каптоприла. При почечной недостаточности элиминация каптоприла замедляется. У больных с хронической почечной недостаточностью необходимо уменьшать дозы каптоприла или кратность приема в соответствии со скоростью клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина.

Каптоприл отличается от большинства ИАПФ наличием сульфгидрильной группы. Благодаря наличию этой группы каптоприл способен связывать свободные радикалы (антиоксидантное действие), увеличивать коронарный кровоток (коронарорасширяющее действие), предотвращать развитие толерантности к нитратам, оказывать ренопротективный эффект и повышать чувствительность тканей к действию инсулина (табл. 2).

Особенность каптоприла – его сравнительно непродолжительное действие, из-за которого препарат приходится назначать 2–3 раза в сутки, в то время как многие другие ИАПФ обычно эффективны в течение 24 ч. Выраженность его антигипертензивного действия зависит от дозы. Тем не менее в ряде клинических ситуаций непродолжительное действие каптоприла является его преимуществом перед длительно действующими ИАПФ. Каптоприл назначают внутрь либо под язык для лечения гипертонических кризов. Каптоприл применяется с диагностической целью при подозрении на реноваскулярную гипертензию (в сочетании с радиоизотопной ренографией или скintiграфией почек, а также с определением плазменной активности ренина).

Благодаря своему непродолжительному действию каптоприл обладает более высоким профилем безопасности, чем длительно действующие ИАПФ, у больных с нестабильной гемодинамикой, например, в остром периоде ИМ. По той же причине каптоприл более предпочтителен, чем другие ИАПФ, при лечении хронической СН у больных с нормальным или пониженным АД, по крайней мере, в начале терапии ИАПФ.

Применение каптоприла в терапии сердечно-сосудистых заболеваний

Эффективность применения каптоприла при лечении артериальной гипертензии

Длительное лечение АГ – основное показание для назначения ИАПФ вообще и каптоприла в частности. Антигипертензивная эффективность каптоприла в качестве монотерапии у больных АГ белой расы достаточно высокая, причем она не зависит от возраста больных. В контролируемых исследованиях показано, что монотерапия каптоприлом позволяет получить хороший клинический эффект у примерно 50% пациентов с мягкой и умеренной

Таблица 3. Частота основных сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ (исследование CAPPP)

Осложнение	ОР (95% ДИ)*
Любая первичная точка	1,05 (0,90–1,22)
Фатальное сердечно-сосудистое событие	0,77 (0,57–1,04)
Инсульт, фатальные и нефатальные случаи	1,25 (1,01–1,55)
ИМ, фатальные и нефатальные случаи	0,96 (0,77–1,19)
Все фатальные события	0,93 (0,76–1,14)
Все сердечные события (включая СН и фибрилляцию предсердий)	0,94 (0,83–1,06)
СД	0,86 (0,74–0,99)

*С поправкой на возраст, пол, СД, уровень систолического АД и предшествующую терапию. ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4. Изменения ОР основных сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ с сопутствующим СД 2-го типа (исследование CAPPP)

Осложнение	Изменение ОР
Любая первичная точка	↓↓ 41%
Фатальное сердечно-сосудистое событие	↓ 52%
Инсульт, фатальные и нефатальные случаи	↑ 2%
ИМ, фатальные и нефатальные случаи	↓↓ 66%
Все фатальные события	↓↓ 46%
Все сердечные события	↓↓ 33%

Примечание: ↓↓ – достоверное снижение риска, ↓ – недостоверное снижение риска, ↑ – недостоверное повышение риска.

формами АГ, в комбинации с небольшими дозами диуретиков – у 70–80% больных [4].

В исследовании VACS (Veterans Administration Cooperative Study) показано, что у мужчин с АГ каптоприл в качестве монотерапии сравним по антигипертензивной эффективности с тиазидными диуретиками, β-адреноблокаторами (β-АБ) и антагонистами кальция. В то же время каптоприл вызывал более выраженное уменьшение массы миокарда гипертрофированного левого желудочка (ЛЖ), чем другие антигипертензивные препараты. По данным повторных эхокардиографических исследований достоверное уменьшение массы миокарда ЛЖ наблюдалось лишь в группе больных, леченных каптоприлом – в среднем на 14,9 г ($p=0,05$). Несколько меньшим, но недостоверным оказалось уменьшение массы миокарда ЛЖ при лечении гидрохлортиазидом – в среднем на 14,0 г ($p=0,08$). Масса миокарда ЛЖ при лечении атенололом уменьшилась в среднем на 4,1 г и не изменилась или увеличилась при лечении дилтиаземом, клонидином и празозином. Таким образом, каптоприл более предпочтителен при длительной терапии АГ для больных с гипертрофией ЛЖ, чем антигипертензивные препараты других классов.

В исследовании CAPPP (CAPtopril Prevention Project) [4] были включены 10 985 больных 25–66 лет с уровнем систолического АД не менее 100 мм рт. ст. Больные были рандомизированно распределены в группы приема каптоприла или стандартной терапии (β-АБ и/или тиазидные диуретики). Продолжительность наблюдения достигала 6,1 года. Начальная доза каптоприла была 50 мг/сут, при необходимости она могла быть увеличена до 100 мг/сут, в дальнейшем к терапии можно было добавлять диуретик. В группе стандартного лечения использовали оптимальные дозы β-АБ и диуретиков; допускалось их сочетанное применение.

В группе приема каптоприла исходный уровень АД был статистически значимо выше, чем в группе стандартной терапии, как у больных, которые раньше не применяли гипотензивную терапию (166,6/103,6 и 163,3/101,2 мм рт. ст.; $p<0,0001$ в обоих случаях), так и у больных, у которых такая терапия применялась (157,4/96,2 и 156,2/95,4 мм рт. ст.; $p=0,025$ для систолического АД и $p=0,001$ для диастолического АД). Кроме того, уровень АД в ходе выполнения ис-

следования в среднем был на 2 мм рт. ст. выше в группе каптоприла по сравнению с группой стандартной терапии. Несмотря на такое различие между группами в уровнях как исходного, так и достигнутого за счет терапии АД, группы каптоприла и стандартной терапии статистически значимо не различались по основному комбинированному показателю частоты развития смертельного и несмертельного ИМ, инсульта, а также смертности от других осложнений ССЗ (относительный риск – ОР 1,05; $p=0,52$). Несмотря на указанные различия в уровне АД применение каптоприла по сравнению со стандартной терапией сопровождалось тенденцией к снижению смертности от осложнений ССЗ (ОР 0,77; $p=0,092$), хотя риск развития смертельного и несмертельного инсульта был выше при использовании каптоприла (ОР 1,25; $p=0,044$). Эффекты были достигнуты при начальном назначении каптоприла 1 раз в сутки у 48% больных. В ходе выполнения исследования прием каптоприла чередовали – 1 или 2 раза в сутки (табл. 3).

В подгруппе больных сахарным диабетом (СД) исследования CAPPP (572 пациента – 4,9%) были получены сенсационные данные, а именно в группе каптоприла по сравнению с группой стандартной терапии отмечалось статистически значимое снижение на 41% риска развития таких неблагоприятных клинических исходов, включенных в основную комбинированный показатель, как смертельный и несмертельный ИМ и инсульт, а также смерть от других осложнений ССЗ (ОР 0,59; $p=0,018$). Причем риск развития ИМ в группе каптоприла статистически значимо снижался на 64% (ОР 0,34; $p=0,002$). Кроме того, прием каптоприла приводил и к статистически значимому снижению общей смертности (ОР 0,54; $p=0,034$). Следует отметить, что такое явное преимущество применения каптоприла по сравнению с β-АБ и/или тиазидными диуретиками выявлялось, несмотря на более выраженный гипотензивный эффект стандартной терапии. Несмотря на практически одинаковый исходный уровень АД в группе каптоприла и стандартной терапии (163,6/97,1 и 163,3/97,3 мм рт. ст. соответственно) в целом в ходе проведения исследования уровень АД в группе каптоприла был выше, чем в группе стандартной терапии (155,5/89,0 и 153,5/88,0 мм рт. ст.; $p=0,091$ и $p=0,04$ соответственно для сравнений между группами в уровне систолического и диастолического АД). Несмотря

Таблица 5. Частота исходов и ОР у больных, перенесших острый ИМ на фоне терапии лозартаном или каптоприлом (исследование OPTIMAAL)

Исходы	Лозартан (n=2744)		Каптоприл (n=2733)		ОР	p
	абс.	%	абс.	%		
Смерть от любых причин	499	18,2	447	16,4	1,13 (0,99–1,28)	0,069
Внезапная сердечная смерть или успешная реанимация в связи с остановкой сердца	239	8,7	203	7,4	1,19 (0,99–1,43)	0,072
Повторный ИМ (фатальный или нефатальный)	384	14,0	379	13,9	1,03 (0,89–1,18)	0,722
Мозговой инсульт (фатальный или нефатальный)	140	5,1	132	4,8	1,07 (0,84–1,36)	0,587
Смерть от сердечно-сосудистых причин	420	15,3	363	13,3	1,17 (1,01–1,34)	0,032
Первая госпитализация	1806	65,8	1774	64,9	1,03 (0,97–1,10)	0,362
Первая госпитализация в связи с СН	306	11,2	265	9,7	1,16 (0,98–1,37)	0,072
Госпитализация в связи с сердечно-сосудистыми причинами	1480	53,9	1421	52,0	1,06 (0,99–1,14)	0,108
Госпитализация в связи с несердечно-сосудистыми причинами	885	32,3	905	33,1	0,99 (0,67–1,47)	0,719

Таблица 6. Частота случаев смерти и госпитализации в связи с СН среди больных, леченных лозартаном и каптоприлом (исследование ELITE II)

Исходы	Лозартан (n=1578)		Каптоприл (n=1574)		ОР	p
	абс.	%	абс.	%		
Смерть от любых причин, в том числе:	280	17,7	250	15,9	1,13 (0,95–1,35)	0,16
От внезапной сердечной смерти	130	8,2	101	15,9	1,30 (1,00–1,69)	–
От прогрессирующей СН	46	2,9	53	3,4	0,88 (0,59–1,30)	–
От ИМ	31	2,0	28	1,8	1,11 (0,66–1,85)	–
От инсульта	18	1,1	11	0,7	1,65 (0,78–3,49)	–
От других сердечно-сосудистых причин	5	0,3	6	0,4	0,84 (0,26–2,76)	–
От несердечно-сосудистых причин	50	3,2	51	3,2	0,99 (0,67–1,47)	–
Общее число случаев внезапной смерти и успешной реанимации после остановки сердца	142	9,0	115	7,3	1,25 (0,98–1,60)	0,08
Общее число случаев смерти и/или госпитализации	752	47,7	707	44,9	1,07 (0,97–1,19)	0,18
Госпитализация в связи с любой причиной	659	41,8	638	40,5	1,04 (0,94–1,16)	0,45
Госпитализация в связи с СН	270	17,1	293	18,6	0,92 (0,78–1,08)	0,32

на это эффективность применения каптоприла при СД оказалась намного выше по сравнению со стандартной терапией. Учитывая, что в целом это происходило в отсутствие достижения желаемого уровня АД, можно считать, что именно снижение активности ренин-ангиотензиновой системы, независимо от гипотензивного действия, обуславливало такую высокую эффективность применения каптоприла при СД. Кроме того, становится очевидной необходимость более раннего начала сочетанного приема ИАПФ с другими препаратами для достижения желаемых уровней АД у больных СД (табл. 4).

Эффективность применения каптоприла в профилактике развития сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда

Впервые возможность изменения прогноза за счет применения каптоприла была доказана в крупном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) [1]. В него был включен 2231 больной, у которого через 3–16 сут после ИМ фракция выброса ЛЖ была 40% и менее, но отсутствовали клинические проявления СН или ишемии миокарда. Больные были рандомизированно распределены в группы приема каптоприла (n=1115) или плацебо (n=1116); продолжительность наблюдения составила 42 мес. Прием каптоприла начинали с дозы 12,5 мг 3 раза в сутки, затем дозу увеличивали до 25 мг 3 раза в сутки

до момента выписки. В последующем при хорошей переносимости дозу повышали до 50 мг 3 раза в сутки. Прием каптоприла по сравнению с плацебо приводил к статистически значимому снижению ОР смерти от любой причины на 19% ($p=0,019$), а также ОР смерти от осложнений ССЗ на 21% ($p=0,014$); ОР развития тяжелой СН – на 37% ($p=0,001$); ОР развития СН, при которой требовалась госпитализация, – на 22% ($p=0,019$) и ОР развития повторного ИМ – на 25% ($p=0,015$). Таким образом, впервые было показано, что применение каптоприла позволяет снизить смертность больных с дисфункцией ЛЖ после ИМ.

Исследование CCS (Chinese Cardiac study) [3] также свидетельствовало о сходной эффективности применения каптоприла у больных с острым ИМ. В исследование были включены 14 962 больных, госпитализированных в течение 36 ч (в среднем через $16,6 \pm 10,2$ ч) после развития симптомов ИМ. Больных распределяли в группы каптоприла или плацебо, длительность наблюдения составила 4 нед. Больные начинали прием каптоприла по 6,25 мг, затем через 2 ч каптоприл применяли по 12,5 мг, а после этого – по 12,5 мг 3 раза в сутки. Применение каптоприла по сравнению с плацебо приводило к статистически незначимому снижению смертности в течение 4 нед (9,12 и 9,74% соответственно; $p=0,20$), однако частота развития СН при использовании каптоприла по сравнению с плацебо снижалась статистически значимо (17,0 и 18,7% соответственно; $p=0,01$). Отмечено также статистически значимое снижение и комбинированного показателя общей смертности и

частоты развития СН (21,5 и 23,1% соответственно; $p=0,02$). Следует отметить, что в подгруппе больных с передней локализацией ИМ применение каптоприла по сравнению с плацебо приводило к статистически значимому снижению смертности (8,6 и 10,2% соответственно; $p=0,02$).

В исследовании ISIS-4 (International Study of Infarct Survival-4) [2] изучали эффективность применения каптоприла по сравнению с плацебо при остром ИМ. Больные начинали прием исследуемых препаратов в течение первых 24 ч после развития симптомов ИМ. Через 5 нед терапии ОР смерти в группе применения каптоприла по сравнению с группой плацебо статистически значимо снижался на 7% (7,19 и 7,69% соответственно; $p=0,02$). Причем наиболее выраженный эффект от применения каптоприла отмечался у больных с высоким риском развития неблагоприятных клинических исходов (ранее перенесенный ИМ, подъем сегмента ST, а также дисфункция ЛЖ).

В исследовании OPTIMAAL (Optimal Therapy in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan) двойным слепым методом сравнивались эффекты лозартана и каптоприла на течение и исходы острого ИМ у 5477 больных в возрасте не моложе 50 лет. В исследование включались гемодинамически стабильные больные с признаками или симптомами СН [7]. Целевые дозы лозартана составляли 50 мг 1 раз в сутки, а каптоприла – 50 мг 3 раза в сутки. Продолжительность терапии составляла не менее 6 мес (табл. 5).

Анализ полученных данных показал, что между сравниваемыми группами больных не было достоверных различий в общей смертности, хотя отмечалась некоторая тенденция в пользу каптоприла. ОР смерти, связанный с применением лозартана, составил в сравнении с каптоприлом 1,13 ($p=0,07$). Иными словами, смертность у получавших лозартан была в среднем на 13% выше, чем у получавших каптоприл. Не было также различий между группами в частоте случаев внезапной сердечной смерти/реанимации в связи с остановкой сердца и случаев ИМ. Смертность от сердечно-сосудистых причин среди больных, получавших лозартан, была выше, чем среди получавших каптоприл (в среднем на 17%). Частота госпитализации в связи с декомпенсацией СН у получавших лозартан также была недостоверно выше, чем у больных, леченных каптоприлом (на 16%). Следовательно, в исследовании OPTIMAAL не удалось получить доказательств того, что у больных, перенесших острый ИМ, блокатор AT_1 -рецепторов

лозартан сравним по эффективности с ИАПФ каптоприлом. Результаты исследования OPTIMAAL продемонстрировали высокую эффективность каптоприла не только для лечения хронической СН, но и для профилактики ее развития после ИМ (см. табл. 5).

Целью исследования VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) [8] было сравнение эффективности монотерапии блокатором AT_2 -рецепторов валсартаном, ИАПФ каптоприлом, а также комбинированной терапии этими препаратами при остром ИМ, осложнившимся СН и/или систолической дисфункцией ЛЖ. Продолжительность наблюдения составила 24,7 мес. В исследование были включены 14 808 больных в возрасте 18 лет и старше с острым ИМ, возникшим в течение предшествующих

0,5–10 сут и сопровождавшимся клиническими или рентгенологическими признаками СН, а также признаками дисфункции ЛЖ (фракция выброса ЛЖ $\leq 35\%$, по данным эхокардиографии или контрастной ангиографии, и 40% и менее, по данным радиоизотопной вентрикулографии). В ходе исследования больные получали валсартан (начальная доза 20 мг/сут; $n=4909$), каптоприл (начальная доза 6,25 мг/сут; $n=4909$) или оба препарата (в тех же начальных дозах; $n=4885$). При хорошей переносимости постепенно дозу валсартана увеличивали до 160 мг 2 раза в сутки; каптоприла – до 50 мг 3 раза в сутки; а при комбинированной терапии увеличивали дозу валсартана до 80 мг 2 раза в сутки и каптоприла – до 50 мг 3 раза в сутки. Основным критерием оценки была общая смертность.

За время наблюдения в группах валсартана, комбинированной терапии и каптоприла умерли 979 (19,9%), 941 (19,3%) и 958 (19,5%) больных соответственно. При сравнении групп валсартана и каптоприла ОР смерти составил 1,00 ($p=0,98$), а при сравнении группы комбинированной терапии с группой каптоприла – 0,98 ($p=0,73$). При анализе кривых Каплана–Мейера было установлено, что через 1 год смертность в группах валсартана, комбинированной терапии и каптоприла составила 12,5, 12,3 и 13,3% соответственно. Между этими группами не выявлено также различий в комбинированном показателе смертности от ССЗ, частоты развития повторного ИМ и частоты госпитализаций по поводу СН. Таким образом, в ходе исследования VALIANT не было выявлено преимуществ применения валсартана по сравнению с каптоприлом при остром ИМ, осложнившимся СН, дисфункцией ЛЖ или их сочетанием.

Эффективность применения каптоприла при лечении хронической сердечной недостаточности

Исследование ELITE II было предпринято, чтобы подтвердить результаты 48-недельного исследования ELITE (Evaluation of Losartan in the Elderly), в котором была продемонстрирована способность блокатора АТ₁-рецепторов лозартана улучшать выживаемость больных с хронической СН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ, в сравнении с ИАПФ каптоприлом [5, 6].

В сравнительном рандомизированном исследовании ELITE II участвовали 3152 больных с хронической СН преимущественно II–III функционального класса (95%). В исследование включались больные 60 лет и старше (средний возраст 71,5 года), 30% больных составляли женщины. После рандомизации больные наряду с терапией диуретиками, сердечными гликозидами и вазодилататорами получали либо блокатор АТ₁-рецепторов лозартан (до 50 мг/сут), либо ИАПФ каптоприл (до 150 мг/сут). Средние сроки наблюдения составили 555 дней (табл. 6) [6].

В целом результаты исследования ELITE II оказались разочаровывающими для блокатора АТ₁-рецепторов лозартана. Лозартан не столь эффективно, как каптоприл, предотвращал фатальные и нефатальные осложнения у больных с хронической СН. В группе больных с СН, леченных лозартаном, смертность от любых причин была на 13%, а риск внезапной смерти – на 30% выше, чем среди больных, получавших каптоприл (см. табл. 6).

Разочаровывающие для блокаторов АТ₁-рецепторов результаты исследования ELITE II вместе с тем подтвердили мнение о том, что каптоприл и другие ИАПФ по-прежнему являются непревзойденными лекарственными препаратами для длительного лечения хронической СН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ.

Заключение

Каптоприл занимает важное место в лечении ССЗ и осложнений СД. Каптоприл остается одним из наиболее эффективных препаратов с широким диапазоном клинического применения – от фармакологической пробы для диагностики реноваскулярной гипертензии и купирования гипертонического криза до длительного лечения больных АГ, СД и с хронической СН. Каптоприл остается одним из немногих ИАПФ, о которых известно, что они способны предупреждать развитие СН и улучшать выживаемость больных, перенесших острый ИМ.

Литература/References

1. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med 1992; 327: 669–77.
2. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute MI. Lancet 1995; 345: 669–85.
3. Chinese Cardiac Study (CCS-1) Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 14,962 patients with suspected acute MI: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Chin Med J 1997; 110: 834–8.
4. Hansson L, Lindholm LH et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. Lancet 1999; 353: 611–6.
5. Pitt B, Segal R, Martinez FA 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.
6. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 2000; 355: 1582–7.
7. Dickstein K, Kjekshus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet 2002; 360 (9335): 752–60.
8. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003; 349: 1893–906.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Терпигорев Станислав Анатольевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния профпатологии и врачебно-трудовой экспертизы ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: smith@yandex.ru

Никишенков Алексей Михайлович – мл. науч. сотр. отд-ния профпатологии и врачебно-трудовой экспертизы ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского»

Кабанова Татьяна Григорьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния профпатологии и врачебно-трудовой экспертизы ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: kabanova75@yandex.ru

Задюченко Владимир Семенович – д-р мед. наук, проф., каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», засл. деят. науки РФ. E-mail: z7vladimir@bk.ru

Ялымов Анатолий Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: ayalyimov@gmail.com

Шехян Грант Георгиевич – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: grant.shekhyan@gmail.com

Щикота Алексей Михайлович – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: alexmschikota@mail.ru

Иванова Надежда Андреевна – клин. ординатор каф. поликлинической терапии, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Багатырова Калимат Магомедовна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова».