

Каптоприл в лечении пациентов кардиологического профиля: остается ли место и роль для «первого из могикиан»?

Ф.Ю.Валикулова[✉], Л.Ю.Королева, О.В.Мельниченко, Е.М.Дурындина, Ф.Н.Мурадова, М.М.Алексеева

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. 603000, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

[✉]mumtos1951@list.ru

Аннотация

Цель обзора. Показать значимость и актуальное место первого ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) каптоприла в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Материал и методы. В статье освещены вопросы появления препарата, результаты основных рандомизированных клинических исследований с его участием, основные фармакокинетические характеристики, показания к использованию каптоприла в свете последних клинических рекомендаций.

Заключение. Первый пероральный ИАПФ каптоприл, со времени создания которого прошло более 40 лет, по-прежнему занимает важное место в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность и осложнения сахарного диабета. Несмотря на появление ИАПФ с большей длительностью действия и новыми свойствами, каптоприл остается одним из наиболее эффективных препаратов с весьма широким диапазоном клинического применения – от купирования неосложненных гипертонических кризов до длительного лечения больных артериальной гипертензией, сахарным диабетом и с хронической сердечной недостаточностью. Каптоприл остается одним из немногих ИАПФ, изменивших подходы к лечению пациентов с сердечной недостаточностью и улучшающих выживаемость у больных, перенесших острый инфаркт миокарда.

Ключевые слова: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, сульфгидрильная группа, каптоприл, гипертонический криз, артериальная гипертензия, сахарный диабет, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность.

Для цитирования: Валикулова Ф.Ю., Королева Л.Ю., Мельниченко О.В. и др. Каптоприл в лечении пациентов кардиологического профиля: остается ли место и роль для «первого из могикиан»? Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 92–96. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190298

Review

Captopril in cardiological patients treatment: is there still place for the “first of the Mohicans”?

Farogat Yu. Valikulova[✉], Liubov Yu. Koroleva, Olesia V. Melnichenko, Elena M. Duryndina, Fazliniso N. Muradova, Mariia M. Alekseeva

Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 10/1, Minin and Pozharsky sq., Nizhny Novgorod, 603000, Russian Federation

[✉]mumtos1951@list.ru

Abstract

Aim. To demonstrate significance and relevancy of the first angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE inhibitor) captopril use in treatment of patients with cardiovascular disorders.

Materials and methods. The article covers the issues of captopril use launch, results of the main randomized clinical studies of it, basic pharmacokinetic characteristics, and indications for captopril use from the perspective of the present clinical guidelines.

Conclusion. The first oral ACE inhibitor captopril that was developed more than 40 years ago still holds a valuable place in treatment of cardiovascular diseases such as arterial hypertension, myocardial infarction, congestive heart failure and diabetes mellitus complications. Despite development of ACE inhibitors with longer duration of action and new properties, captopril still remains one of the most effective medications with a wide range of clinical use – from uncomplicated hypertensive crises arrest to long-term use in patients with arterial hypertension, diabetes mellitus, and congestive heart failure. Captopril remains one of the few ACE inhibitors that have changed approaches to treatment of patients with heart failure and improved the survival rate of patients after acute myocardial infarction.

Key words: angiotensin-converting enzyme inhibitor, sulfhydryl group, captopril, hypertensive crisis, arterial hypertension, diabetes mellitus, myocardial infarction, congestive heart failure.

For citation: Valikulova F.Yu., Koroleva L.Yu., Melnichenko O.V. et al. Captopril in cardiological patients treatment: is there still place for the “first of the Mohicans”? Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 92–96. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190298

В 2020 г. исполнится 45 лет с того времени, как в лаборатории под руководством D.Cushman и M.Ondetti был синтезирован первый ингибитор ангиотензин I-превращающего фермента (ИАПФ) для приема внутрь – каптоприл [1].

В 1968 г. исследования, проведенные в лабораториях Королевского хирургического колледжа лауреатом Нобелевской премии Джоном Вейном, показали, что пептиды из яда бразильской гадюки ингибировали активность АПФ из легкого собаки. Когда Вейн предложил программу исследований ИАПФ фармацевтической компании США – ER Squibb and Sons (в настоящее время входит в состав Bristol Myers Squibb), клинические консультанты были удивлены, поскольку в то время считалось, что ренин-ангиотензиновая система играет роль только при самой тяжелой «злокачественной» гипертензии [1, 2].

Между 1970 и 1973 г. ученые случайным образом проверили около 2 тыс. химических структур на активность ИАПФ [1], но не смогли найти то, что хотели. Все изменилось 13 марта 1974 г., когда они решили продолжить некоторые недавно опубликованные исследования ингибитора карбоксипептидазы А – экзопептидазы, которая, как считается, имела активный сайт, похожий на АСЕ [1]. Затем, через 60 соединений и 18 мес спустя, они получили каптоприл, и первые клинические исследования подтвердили его гипотензивный эффект.

Вскоре, в середине 1970-х годов, были синтезированы два других ИАПФ – лизиноприл и эналаприл. В 1980-е годы появилось несколько десятков химических соединений, способных тормозить активность превращения ангиотензина I в биологически активный ангиотензин II.

Таблица 1. Известные механизмы органопротективных эффектов каптоприла в сравнении с эналаприлом и лизиноприлом
Table 1. Identified mechanisms of captopril organ protective effects in comparison with enalapril and lisinopril

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

В начале 1980-х годов конференции по гипертонии регулярно оживлялись демонстрацией ядовитой бразильской гадюки *Bothrops jaraguasa*. Изображения змеи с ее паразитическими зигзагообразными отметинами и агрессивно высывающимся языком были «лирическим отступлением» от графиков и таблиц, представляющих каптоприл – первый из ИАПФ, действие которых имитирует механизм действия яда этой змеи. В 1984 г. на мировом кардиологическом конгрессе в Сан-Паулу (Бразилия) у делегатов была возможность посетить змеиную ферму и увидеть *Bothrops jaraguasa* во всей красе.

Открытие ИАПФ и создание каптоприла стало одним из действительно значительных достижений того времени в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, наряду с β-адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов и статинами, и, пожалуй, сравнимо с появлением в нашем арсенале прямых оральных антикоагулянтов, ингибиторов P2Y12-рецепторов тромбоцитов, блокаторов рецепторов PCSK9 липопротеидов низкой плотности.

ИАПФ являются мощным и наиболее часто используемым классом препаратов для лечения артериальной гипертонии (АГ) с большой доказательной базой в отношении кардио-, нефро- и церебропротекции и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В рандомизированных клинических исследованиях показана их способность замедлять развитие и прогрессирование поражения органов-мишеней: гипертрофию левого желудочка, включая ее фиброзный компонент, уменьшение микроальбуминурии и протеинурии, замедление скорости снижения функции почек. Для ИАПФ как класса характерна способность снижения риска развития ССО, связанных с атеросклерозом. К дополнительным свойствам ИАПФ относится их способность улучшать прогноз при хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3].

Наиболее выраженное антигипертензивное действие ИАПФ оказывают у пациентов с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Но ИАПФ не могут полностью подавить избыточную активность РААС, так как до 70–80% ангиотензина II синтезируется в органах и тканях без участия АПФ с помощью других ферментов (химаза, катепсин и т.д.), а при лечении ИАПФ синтез ангиотензина II может переключаться с АПФ-зависимого пути на химазный. Это объясняет возможность феномена «ускользания» антигипертензивного эффекта при лечении ИАПФ, особенно на фоне высококалорийной диеты, и служит обоснованием для применения препаратов, подавляющих активность ангиотензина II, независимо от пути его образования. Помимо этого, ИАПФ влияют на деградацию брадикинина, что, с одной стороны,

усиливает их антигипертензивный эффект, а с другой – приводит к развитию побочных эффектов (сухой кашель и ангионевротический отек) [4].

Каптоприл (Капотен, производитель АО «АКРИХИН») относится к ИАПФ I класса. Он оказывает действие без предварительной биотрансформации в печени. Гипотензивный 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. Сравнительно непродолжительное действие каптоприла является его особенностью, из-за которой препарат приходится назначать 2 или 3 раза в сутки, в то время как многие другие ИАПФ обычно эффективны в течение 24 ч. Выраженность его гипотензивного действия зависит от дозы.

Совместный прием с пищей уменьшает всасывание каптоприла примерно на 35%. Но гипотензивный и другие эффекты каптоприла, по-видимому, не зависят от того, принимается ли он натощак или во время еды. 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.

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 (СКФ) по клиренсу эндогенного креатинина.

Каптоприл отличается от большинства ИАПФ наличием сульфгидрильной группы. Благодаря наличию этой группы каптоприл, как полагают, способен связывать свободные радикалы (антиоксидантное действие), увеличивать коронарный кровоток (коронарорасширяющее действие), предотвращать развитие толерантности к нитратам, оказывать ренопротективный эффект и повышать связывание инсулина с инсулиновыми рецепторами, т.е. повышать чувствительность тканей к действию инсулина (табл. 1) [5].

Несмотря на появление новых ИАПФ, обладающих более длительным действием и большим сродством к АПФ, а также иными путями элиминации, первый ИАПФ каптоприл (Капотен) продолжает использоваться при лечении основных заболеваний сердечно-сосудистой системы и диабетической нефропатии.

Таблица 2. Частота основных ССО у больных с гипертонической болезнью с сопутствующим СД 2-го типа в исследовании CAPPP (1999 г.)
Table 2. Frequency of most important CVC in patients with hypertension and comorbid DM type 2 in CAPPP study (year 1999)

Осложнение	Относительный риск (95% доверительный интервал)*
Любая первичная точка	0,59 (0,38–0,91)
Фатальное сердечно-сосудистое событие	0,48 (0,21–1,10)
Инсульт, фатальные и нефатальные случаи	1,02 (0,55–1,88)
ИМ, фатальные и нефатальные случаи	0,34 (0,17–0,67)
Все фатальные события	0,54 (0,31–0,96)
Все сердечные события	0,67 (0,46–0,96)

*С поправкой на возраст, пол, СД, уровень систолического АД и предшествующую терапию.
*When adjusted for age, sex, DM, systolic BP level and prior therapy.

Таблица 3. Препараты, рекомендованные для лечения неосложненного гипертонического криза
Table 3. Medications recommended for treatment of uncomplicated hypertensive crisis

Препарат	Доза, мг	Начало действия	Период полувыведения	Противопоказания
Каптоприл	12,5–25	15–60 мин	1,9 ч	Стеноз почечной артерии, хроническая почечная недостаточность
Фуросемид	25–50 (40–80)	1–2 ч	0,5–1,1 ч	Тахикардия, отеки
Клонидин	0,075–0,15	30–60 мин	4–6 ч	Тахикардия, гипотония
Нифедипин	10–20	15–30 мин	10–30 мин	Тахикардия, гипотония
Метопролол	25–100	30–45 мин	3–4 ч	Бронхоспазм, атриовентрикулярная блокада
Пропранолол	10–20	15–30 мин	3–6 ч	Бронхоспазм, атриовентрикулярная блокада
Моксонидин	0,4	30–60 мин	6–8 ч	Сонливость, головокружение

Таблица 4. Дозы ИАПФ, рекомендованных при остром ИМ
Table 4. ACE inhibitors doses recommended for use in acute myocardial infarction

Препарат	Проект, год	Дозировка
Рамиприл	AIRE, 1993	1,25 мг 2 раза в сутки, затем до 5–10 мг на 2 приема
Лизиноприл	GISSI-3, 1994	5 мг в 1-е сутки, затем 10 мг 1 раз в сутки
Фозиноприл	FAMIS, 1998	5 мг с последующим увеличением до 20 мг/сут в течение 5–10 дней
Каптоприл	ISIS-4, 1995	6,25 мг 2 раза в сутки, затем 12,5 мг 2 раза в сутки, далее 25–50 мг 2 раза в сутки

Таблица 5. ИАПФ, доказавшие способность предотвращать развитие ХСН и/или успешно лечить больных с ХСН* [9]
Table 5. ACE inhibitors with proven effectiveness for CHF development prevention and/or successful treatment of patients with CHF* [9]

Препарат	Профилактика ХСН	I ФК, начальная ХСН	II ФК, клинически выраженная ХСН	III–IV ФК, тяжелая ХСН
Эналаприл	–	SOLVD prev	SOLVD treat, V-HeFT II, RESOLVD	CONSENSUS
Каптоприл	SAVE, VALIANT, OPTIMAAL	Munich MHF	Captopril-Degoxin, ELITE II	–
Фозиноприл	FAMIS	–	FEST, Fosinopril-Enalapril	–
Периндоприл	PROGRESS, EUROPA	–	–	–
Лизиноприл	GISSI-3	–	ATLAS LISINOPRIL-CAPTAPRIL	–

*Не считая коротких исследований по подбору доз и оценке гемодинамики.
*Not including short studies on dosing and hemodynamics evaluation.

Длительное лечение АГ – основное показание для назначения ИАПФ вообще и каптоприла (Капотена) в частности.

В многочисленных сравнительных исследованиях показано, что при курсовом применении каптоприл (75–150 мг/сут в 2 или 3 приема) снижает артериальное давление (АД) в среднем на 15–30/10–20 мм рт. ст. и сравним по антигипертензивной эффективности с тиазидными диуретиками, β-адреноблокаторами, антагонистами кальция и другими ИАПФ.

Прямые доказательства способности ИАПФ предотвращать развитие ССО у больных АГ впервые были получены в крупном проспективном исследовании CAPPP, в котором оценивались эффективность и безопасность каптоприла [6].

Было продемонстрировано, что ИАПФ каптоприл столь же эффективно предупреждает развитие ССО у больных АГ, как и β-адреноблокаторы и диуретики. Одновременно было обнаружено, что каптоприл эффективно предупреждает развитие сахарного диабета (СД) и потому может считаться препаратом первого ряда для начальной терапии

АГ у больных с высоким риском развития СД (у больных с выраженным ожирением или метаболическим синдромом, также с отягощенной наследственностью по СД). Наиболее эффективным ИАПФ каптоприл оказался в подгруппе больных с гипертонической болезнью с сопутствующим СД 2-го типа. Общее число ССО среди больных, получавших каптоприл, было достоверно меньше, чем среди больных, получавших β-адреноблокаторы и/или диуретики (табл. 2).

Эффективность каптоприла в отношении профилактики мозгового инсульта и ИМ (снижение риска на 66%) позволяет говорить о том, что у больных с гипертонической болезнью и сопутствующим СД этот ИАПФ оказывает выраженное кардиопротективное действие, которое не зависит от его гипотензивного эффекта. У больных с гипертонической болезнью и сопутствующим СД ИАПФ значительно превосходит β-адреноблокаторы и/или диуретики по способности предупреждать развитие ИМ и потому является гипотензивным препаратом первого ряда

у больных с ишемической болезнью сердца.

В ряде клинических ситуаций не-продолжительное действие каптоприла является его преимуществом перед длительно действующими препаратами. Так, при **неосложненном гипертоническом кризе** используют препараты с относительно быстрым и коротким действием перорально/сублингвально, в частности каптоприл.

В рекомендациях Российского медицинского общества по артериальной гипертензии «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» за 2019 г. указывается, что лечение гипертонического криза необходимо начинать незамедлительно, скорость снижения АД не должна превышать 25% за первые 2 ч с последующим достижением целевого АД в течение нескольких часов, но не более 24 ч от начала терапии. Используют препараты с относительно быстрым и коротким действием перорально/сублингвально: каптоприл, моксонидин, клонидин, пропранолол [4].

Препараты, рекомендованные для лечения неосложненного гипертонического криза, приведены в табл. 3 [7, 8].

Благодаря своему непродолжительному действию каптоприл более безопасен, чем длительно действующие ИАПФ, у больных с нестабильной гемодинамикой, например, в **остром периоде ИМ**. Использование этого класса препаратов нацелено прежде всего на улучшение прогноза. Так, в исследованиях с ИАПФ было доказано снижение общей смертности и риска смертности на 27%. Дозы ИАПФ, рекомендованных при остром ИМ, приведены в табл. 4.

ИАПФ относятся к 1-й линии препаратов в лечении ХСН [9]. Впервые в 1995 г. в классическом метаанализе, включавшем более 7100 больных, была продемонстрирована способность ИАПФ к снижению риска смерти больных с ХСН на 23% [10]. Эффект отмечается уже в первые 90 дней лечения (снижение риска смерти на 44%). Данные показатели подтверждены во многих исследованиях и метаанализах. Доказано, что положительные эффекты ИАПФ не зависят от возраста больных, сохраняются в большинстве клинических ситуаций и при любой степени тяжести ХСН (I–IV функциональный класс – ФК, IA), но при ишемической этиологии ХСН эффективность использования ИАПФ может несколько снижаться [10, 11].

Основные показания для применения ИАПФ в лечении ХСН [9]:

1. ИАПФ показаны всем больным с ХСН со сниженной систолической функцией (фракция выброса менее 50%).

2. ИАПФ улучшают клиническую симптоматику, качество жизни, прогноз больных с ХСН, замедляют прогрессирование болезни, снижают заболеваемость, а также предотвращают наступление клинически выраженной декомпенсации, т.е. позволяют решить все 6 задач при достижении цели, что означает успешное лечение ХСН.

3. Эта группа препаратов эффективна от самых начальных стадий ХСН, включая бессимптомную дисфункцию левого желудочка, до самых поздних стадий декомпенсации.

4. Чем раньше начинается лечение, тем больше шансов на успех и продление жизни пациентов.

5. Неназначение ИАПФ не может считаться оправданным и ведет к сознательному повышению риска смерти декомпенсированных больных.

В России зарегистрировано 11 ИАПФ, имеющих в качестве показаний ХСН: беназеприл, зофеноприл, каптоприл, хинаприл, лизиноприл, периндоприл, спираприл, рамиприл, фозиноприл, цилазаприл, эналаприл. Хотя общепринята точка зрения, что имеет место так называемый класс-эффект при использовании ИАПФ в лечении ХСН с точки зрения медицины, основанной на доказательствах, степень доказанности их эффективности при лечении ХСН весьма различна. Ниже приведены данные, характеризующие ИАПФ с максимальной степенью доказанности по лечению и профилактике именно ХСН с указанием контролируемых исследований, подтвердивших эту эффективность (табл. 5). В настоящее время наибольшую степень доказанности в лечении ХСН всех стадий имеют

только «классические» ИАПФ, абсолютно не потерявшие своего значения, – эналаприл и каптоприл (ИА) [9].

Наиболее широко каптоприл используется при лечении различных форм АГ, а также ХСН. Кроме того, каптоприл – единственный разрешенный в США ИАПФ для профилактики прогрессирования диабетической нефропатии у больных СД 1-го типа. У пациентов с поражением почек, особенно при СД, с учетом повышенного риска развития ССО часто показана комплексная терапия антигипертензивными препаратами. АГ является важнейшим фактором риска развития и прогрессирования хронической болезни почек любой этиологии. Адекватный контроль АД замедляет ее развитие. В свою очередь, хроническая болезнь почек является важным независимым фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе фатальных. Поскольку снижение АД ухудшает почечную перфузию, возможно снижение расчетной СКФ на 10–20% у пациентов, получающих антигипертензивную терапию. Таким образом, тщательный мониторинг электролитов крови и расчетной СКФ имеет важное значение. Это снижение обычно происходит в течение первых нескольких недель лечения и затем стабилизируется. Если снижение СКФ будет продолжаться или будет более тяжелым, лечение следует прекратить и провести обследование для исключения реноваскулярного заболевания. Препаратами выбора для лечения таких пациентов являются ИАПФ (уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств А) [4].

Итак, первый пероральный ИАПФ каптоприл, со времени создания которого прошло более 40 лет, по-прежнему занимает важное место в лечении сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений СД. Несмотря на появление ИАПФ с большей длительностью действия и новыми свойствами, каптоприл остается одним из наиболее эффективных препаратов с весьма широким диапазоном клинического применения – от купирования неосложненных гипертонических кризов и до длительного лечения больных АГ, СД и ХСН [4, 9]. Каптоприл остается одним из немногих ИАПФ, изменивших подходы к лечению пациентов с сердечной недостаточностью и улучшающих выживаемость у больных, перенесших острый ИМ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Cushman DW, Ondetti MA. History of the design of captopril and related inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Hypertension* 1991; 17: 589–92.
- Smith CG, Vane JR. The discovery of captopril. *FASEB Journal* 2003; 17: 788–9.
- Zanchetti A, Mancia G. Longing for clinical excellence: a critical outlook into the NICE recommendations on hypertension management: is nice always good? *J Hypertens* 2012; 30: 660–8.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Валикулова Фарогат Юсуфовна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: mumtos1951@list.ru

Королева Любовь Юрьевна – канд. мед. наук, доц., проф., ФГБОУ ВО ПИМУ

Мельниченко Олеся Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО ПИМУ

Дурындина Елена Митрофановна – канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ВО ПИМУ

Мурадова Фазлинисо Нурмухамедовна – студентка ФГБОУ ВО ПИМУ

Алексеева Мария Михайловна – студентка ФГБОУ ВО ПИМУ

- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 (in Russian).]
- Терпигорев С.А., Никишенков А.М., Кабанова Т.Г. и др. Применение каптоприла в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (1): 21–6. [Terpigorev S.A., Nikishenkov A.M., Kabanova T.G. et al. Captopril in cardiovascular disease management. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (1): 21–6 (in Russian).]
- 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.
- Приказ Минздрава России №549н от 07.08.2013 «Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями упаковок и наборов для оказания скорой медицинской помощи». [Приказ Минздрава России №549н от 07.08.2013 "Ob utverzhdenii trebovaniy k komplektatsii lekarstvennymi preparatami i meditsinskimi izdeliyami ukhodok i naborov dlia okazaniia skoroi meditsinskoi pomoshchi" (in Russian).]
- Mansoor GA, Frishman WH. Comprehensive management of hypertensive emergencies and urgencies. *Heart Dis* 2002; 4: 358–71.
- Мареев В.Ю., Фомин И.В. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018; 58 (S6). [Mareev V.Iu., Fomin I.V. Klinicheskie rekomendatsii OSSH – RKO – RNMOT. Serdechnaia nedostatochnost': khronicheskaiia (KhSN) i ostraiia dekompenirovannaia (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie. *Kardiologiya*. 2018; 58 (S6) (in Russian).]
- Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273 (18): 1450–6.
- Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Влияние терапии на прогноз и выживаемость больных с хронической сердечной недостаточностью. *Рус. мед. журн.* 1999; 2: 9. [Mareev V.Iu., Danieliian M.O., Belenkov Iu.N. Vliianie terapii na prognoz i vyzhivaemost' bol'nykh s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu. *Rus. med. zhurn.* 1999; 2: 9 (in Russian).]
- 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.
- 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.
- 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.
- Fox KM. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebocontrolled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362 (9386): 782–8.
- 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 (20): 1893–906. DOI: 10.1056/NEJMoa032292
- Progress. Effects of a Perindopril-Based Blood Pressure-Lowering Regimen on Disability and Dependency in 6105 Patients With Cerebrovascular Disease: A Randomized Controlled Trial. *Stroke* 2003; 34 (10): 2333–8. DOI:10.1161/01.STR.0000091397.81767.40

Farogat Yu. Valikulova – Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at Department of Internal Medicine, Privolzhsky Research Medical University. E-mail: mumtos1951@list.ru

Liubov Yu. Koroleva – Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Privolzhsky Research Medical University

Olesia V. Melnichenko – Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Privolzhsky Research Medical University

Elena M. Duryndina – Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Privolzhsky Research Medical University

Fazliniso N. Muradova – student, Privolzhsky Research Medical University

Mariia M. Alekseeva – student, Privolzhsky Research Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2019