

## ОБЗОРЫ

Преображенский Д. В.<sup>1</sup>, Некрасова Н. И.<sup>1</sup>, Тальзина И. В.<sup>2</sup>, Бугримова М. А.<sup>2</sup><sup>1</sup> – ГОУ ВПО «ММА имени И. М. Сеченова Росздрава», ГКБ № 3, 111446, Москва, Коломенский пр-д, д. 4<sup>2</sup> – ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 21**ПЕРВЫЙ ИНГИБИТОР АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО  
ФЕРМЕНТА КАПТОПРИЛ: МЕХАНИЗМЫ КАРДИОПРОТЕКТИВНЫХ  
ЭФФЕКТОВ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ**

УДК 615.225.2

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, ИНФАРКТ МИОКАРДА, КАПТОПРИЛ, КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ, САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА, ХСН  
ARTERIAL HYPERTENSION, MYOCARDIAL INFARCTION, CAPTOPRIL, CARDIOPROTECTIVE EFFECT, TYPE 2 DIABETES MELLITUS, CHF**РЕЗЮМЕ**

Первый иАПФ каптоприл занимает важное место в лечении сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений СД. Каптоприл остается одним из наиболее эффективных препаратов с весьма широким диапазоном клинического применения – от купирования гипертонического криза до длительного лечения больных АГ, ХСН и СД. Каптоприл также является одним из немногих иАПФ, о которых известно, что они способны предупреждать развитие сердечной недостаточности и улучшать выживаемость больных, перенесших острый ИМ.

**SUMMARY**

First ACE inhibitor captopril plays an important role in the treatment of cardiovascular diseases and diabetes mellitus complications. Captopril is one of the most effective drugs with wide range of clinical applications – from hypertensive crisis relief to long-term treatment of patients with hypertension, CHF and diabetes. Captopril is also one of few ACE inhibitors, which are able to prevent heart failure development and improve survival of patients with acute MI.

В 2010 г. исполняется 35 лет с того времени, когда под руководством D. Cushman и M. Ondetti был синтезирован первый иАПФ, пригодный при приеме внутрь – каптоприл. В 1981 г. каптоприл был разрешен в США для лечения тяжелой АГ, резистентной к терапии другими антигипертензивными препаратами, а в 1984 г. – также для лечения мягкой и умеренной АГ. В середине 70-х годов прошлого века были синтезированы два других иАПФ – эналаприл и лизиноприл. В 80-е годы появилось несколько десятков химических соединений, способных тормозить активность превращения ангиотензина I в биологически активных АП. Большая часть новых иАПФ в отличие от каптоприла не содержат сульфгидрильной группы, а связываются с активным центром АПФ своей карбоксильной группой [1–5]. Несмотря на появление длительнодействующих иАПФ, каптоприл по-прежнему сохраняет свое значение, как эффективный лекарственный препарат, который с успехом используется при лечении АГ, ХСН, постинфарктной дисфункции ЛЖ и диабетической нефропатии. Быстрое наступление фармакологического действия каптоприла в некоторых клинических ситуациях является даже его преимуществом перед длительнодействующими иАПФ. Каптоприл – единственный иАПФ, который используется при лечении гипертонических кризов, а также с диагностической целью при подозрении на реноваскулярную гипертензию [5–7]. Более того, по некоторым наблюдениям, каптоприл, как иАПФ с относительно непродолжительным действием, реже вызывает дисфункцию почек у больных ХСН, чем препараты длительного действия [8, 9]. Высокая частота побочных эффектов каптоприла, о которой сообщалось в 70-е и 80-е годы прошлого века, как оказалось, была связана с использованием очень высоких доз препарата (до 300 мг/сут), которые в настоящее время не используются. При назначении в рекомендуемых ныне дозах (до 100–150 мг/сут) переносимость каптоприла существенно не отличается от таковой у несульфгидрильных иАПФ. Все это позволяет L. Orie утверждать, что первый из иАПФ каптоприл по-прежнему остается «золотым стандартом» [1].

**Фармакокинетика каптоприла**

Каптоприл относится к иАПФ I класса по классификации L. Orie [1] и является единственным доступным представителем этого класса иАПФ. Каптоприл оказывает фармакологическое действие без предварительной биотрансформации в печени. Его антигипертензивный эффект 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 – единственный иАПФ, который может использоваться при лечении гипертонических кризов.

Биодоступность каптоприла после приема внутрь составляет 75–90%. Совместный прием с пищей уменьшает всасывание каптоприла примерно на 35%. Тем не менее антигипертензивный и другие эффекты каптоприла, по-видимому, не зависят от того, принимается ли он натощак или во время еды. После приема внутрь плазменные концентрации каптоприла достигают максимума в течение 0,7–1,4 ч. В крови каптоприл циркулирует 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. 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 полужизни каптоприла в плазме крови колеблется от 1 до 6 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

## ОБЗОРЫ

недостаточности элиминация каптоприла замедляется. У больных ХПН необходимо уменьшать дозы каптоприла или кратность приема в соответствии со скоростью клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина [1–3].

### Особенности механизмов действия каптоприла и их клиническое значение

Механизмы фармакологических эффектов каптоприла и других иАПФ в общем сходны [1–5]. Все иАПФ тормозят активность АПФ, который катализирует, с одной стороны, превращение ангиотензина I в АП, а с другой – расщепление брадикинина до неактивных пептидов. В результате иАПФ одновременно оказывают влияние на функциональную активность двух нейрогуморальных систем, а именно – ослабляют эффекты ренин-ангиотензиновой системы и усиливают эффекты калекреин-кининовой системы. Считается, что наибольшее клиническое значение имеют эффекты АП, которые опосредуются АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновыми рецепторами, и эффекты брадикинина, которые опосредуются В<sub>2</sub>-брадикининовыми рецепторами (табл. 1 и 2).

Несмотря на сходство основных механизмов действия, между иАПФ имеются определенные различия в степени и длительности подавления активности АПФ в разных органах, причем эти различия не всегда можно объяснить длительностью периода полужизни препаратов (или их активных метаболитов), степенью их липофильности или тканевой аффинностью. Так, по данным исследований *ex vivo*, при одинаковой степени подавления активности АПФ в сыровотке (96–100%) и одинаковом антигипертензивном эффекте в легких каптоприл подавляет активность АПФ в большей степени, чем эналаприл, лизиноприл или рамиприл (на 75% против 34, 19, 58% соответственно). В почках каптоприл, эналаприл, лизиноприл и рамиприл практически полностью подавляют активность АПФ (84–100%), тогда как фозиноприл – всего на 41%. Наибольшие различия между иАПФ наблюдались в степени подавления активности АПФ в сердце [10, 11]. Каптоприл подавляет активность АПФ в сердце в значительно большей степени, чем эналаприл, лизиноприл, рамиприл или фозиноприл (на 79% против 36, 11, 41 и 35% соответственно) (рис. 1).

Таким образом, имеются доказательства определенной органоселективности различных иАПФ, причем у каптоприла кардиоселективность значительно более выражена, чем у эналаприла,

Таблица 1. Физиологические эффекты ангиотензина II, которые опосредуются АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновыми рецепторами

- Вазоконстрикция системных артерий
- Вазоконстрикция эфферентных артериол почечных клубочков (а значит, повышение гидравлического давления)
- Синтез и секреция альдостерона и адреналина в надпочечниках
- Реабсорбция натрия и воды в проксимальных почечных канальцах
- Гипертрофия кардиомиоцитов; развитие миокардиофиброза
- Цитотоксическое действие на миокард и, в частности, уменьшение образования супероксида-аниона, который может окислять липиды и инактивировать оксид азота
- Пroliferация и миграция эндотелиальных и гладкомышечных клеток, а также фибробластов в сосудистой стенке
- Высвобождение эндотелина-1 и ингибитора активатора плазминогена 1 и 2 типов
- Высвобождение норадrenalина из окончаний постганглионарных симпатических нервов (пресинаптические АТ<sub>1</sub>-рецепторы)
- Повышение активности центрального звена симпатической нервной системы
- Снижение тонуса блуждающего нерва
- Высвобождение аргинин-вазопрессина; жажда

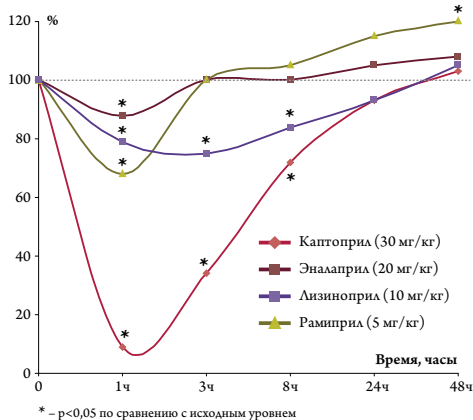


Рисунок 1. Подавление активности АПФ сердца при однократном назначении разных иАПФ (в % от исходного) [11]

лизиноприла, рамиприла и фозиноприла. Клиническое значение кардиоселективности каптоприла не до конца выяснено, поскольку в крупных исследованиях эффективность каптоприла и менее кардиоселективных ингибиторов не сравнивалась.

В длительных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях изучалась эффективность каптоприла, рамиприла и трафдолаприла у больных, перенесших острый ИМ [12–14]. Все три изучавшихся иАПФ достоверно снижали смертность больных с постинфарктной систолической дисфункцией ЛЖ по сравнению с плацебо. Риск развития тяжелой ХСН в наибольшей степени снизился при лечении каптоприлом (на 37% против 29% и 29% при лечении рамиприлом и трафдолаприлом соответственно). Лишь каптоприл предотвращал развитие повторного ИМ, снижая его вероятность в среднем на 25%, тогда как при назначении рамиприла и трафдолаприла риск развития повторного ИМ снизился всего на 9 и 14% соответственно.

Таким образом, имеются косвенные доказательства более выраженного кардиопротективного действия каптоприла по сравнению с рамиприлом и трафдолаприлом. Однако остается неясным, в какой мере оно связано с кардиоселективностью каптоприла, а в какой – с наличием у него сульфгидрильной группы.

Как известно, каптоприл отличается от подавляющего большинства иАПФ наличием сульфгидрильной группы. Благодаря

Таблица 2. Физиологические эффекты брадикинина и других кининов, опосредуемые В<sub>2</sub>-брадикининовыми рецепторами

- Артериальная вазодилатация, в том числе дилатация коронарных артерий и эфферентных артериол почечных клубочков
- Повышение сосудистой проницаемости
- Веноконстрикция
- Кардиопротективное действие (антиишемические эффекты, увеличение коронарного кровотока, улучшение коронарного резерва, ограничение размеров инфаркта миокарда, ослабление «огушенности» миокарда и др.)
- Цитопротекция (в условиях гипоксии, ишемии, анафилаксии, кардиоплегии и др.)
- Новообразование капилляров (неоангиогенез)
- Высвобождение простагландина I<sub>2</sub> (простацилина), оксида азота и тканевого активатора плазминогена из эндотелиальных клеток
- Стимуляция высвобождения простагландина E<sub>2</sub>, субстанции P, ацетилахлина и других биологически активных веществ

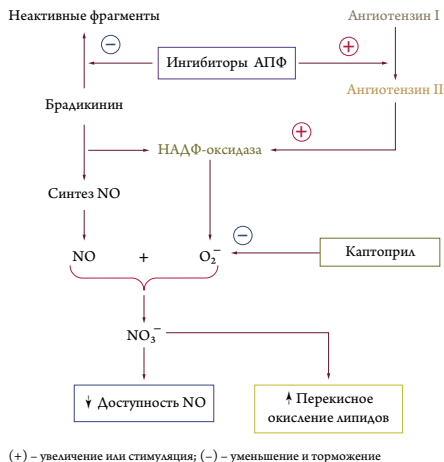


Рисунок 2. Особенности механизма антиоксидантной активности сульфгидрильного иАПФ каптоприла (в сравнении с несульфгидрильными препаратами)

наличию этой группы каптоприл способен предотвращать ишемически-реперфузионное повреждение миокарда, в основе которого, как полагают, лежит повышенное образование свободных радикалов. Антиоксидантной активностью обладают все ингибиторы АПФ, поскольку вызываемое ими уменьшение образования АП и накопление брадикина в тканях приводит к торможению активности НАДФ-оксидазы – основного фермента, катализирующего образование супероксид-аниона. Кроме того, иАПФ повышают активность антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы и глутатинпероксидазы, которые участвуют в инактивации супероксид-аниона (рис. 2).

В отличие от несульфгидрильных иАПФ каптоприл благодаря своей сульфгидрильной группе обладает дополнительным механизмом антиоксидантного действия – прямая инактивация супероксид-аниона [15–17]. В результате каптоприл в большей степени, чем несульфгидрильные иАПФ, уменьшает

образование супероксид-аниона и других свободных радикалов, тормозит перекисное окисление липидов и увеличивает доступность оксида азота (рис. 2).

Нейтрализацией свободных радикалов и увеличением доступности оксида азота объясняется, почему лишь каптоприл (или каптоприл же в большей степени, чем несульфгидрильные иАПФ) увеличивает коронарный кровоток, улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию, предотвращает развитие толерантности к нитратам.

Недавно описан новый механизм протективного действия каптоприла и других сульфгидрильных соединений против ишемически-реперфузионного повреждения миокарда – увеличение содержания свободного магния в цитозоле. Как известно, дефицит магния способствует коронарной вазоконстрикции, повышает чувствительность миокарда к ишемии и реперфузионному повреждению, а также повышенному образованию свободных радикалов. В экспериментальных исследованиях показано, что каптоприл и другие сульфгидрильные соединения значительно увеличивают содержание свободного магния внутри клеток и тем самым ослабляют неблагоприятное влияние на них ишемического стресса. Чем больше каптоприл увеличивал внутриклеточную концентрацию магния, тем более выраженным было его антиишемическое действие. Несульфгидрильный иАПФ эналаприл (в форме эналаприлата) не оказывал существенного влияния на внутриклеточную концентрацию магния и не защищал клетки от ишемического повреждения [18, 19].

Таким образом, сульфгидрильный иАПФ каптоприл обладает выраженным кардиопротективным действием, механизмы которого во многом отличаются от таковых у подавляющего большинства других доступных иАПФ (табл. 3).

Благодаря наличию сульфгидрильной группы каптоприл способен предотвращать перекисное окисление липидов и тем самым замедлять прогрессирование атеросклероза. Он также повышает чувствительность периферических тканей к действию инсулина, что объясняют увеличением биосинтеза простагландина E<sub>2</sub> или связыванием инсулина с инсулиновыми рецепторами (табл. 3). Чувствительность тканей к действию инсулина не изменяется при назначении несульфгидрильного иАПФ эналаприла, что дает основание связывать антидиабетогенное действие каптоприла с наличием в его молекуле сульфгидрильной группы [1, 5, 7].

Таблица 3. Возможные механизмы кардиопротективных эффектов каптоприла в сравнении с эналаприлом и лизиноприлом

Эффект	Каптоприл	Эналаприл	Лизиноприл
↓ Артериальное давление	+	+	+
↑ Периферическая вазодилатация	++	+	+
↑ Эндотелий-зависимая вазодилатация	++	+	+
↑ Коронарный кровоток	++	+	+
↑ Эффект нитратов на коронарный кровоток	++	+	+
↓ Реперфузионное повреждение миокарда	++	+	+
↓ Образование супероксид-аниона и других свободных радикалов	++	+	+
↑ Доступность оксида азота	++	+	+
↑ Внутриклеточная концентрация магния	++	0	0
↓ Перекисное окисление липидов	++	+	+
↑ Парасимпатический эффект	+	+	+
↑ Связывание с сердечным АПФ	++	+	+
↓ Образование ангиотензина II	+	+	+
↑ Содержание кининов в тканях	+	+	+
↑ Биосинтез простагландина E <sub>2</sub>	++	0	0
↑ Связывание инсулина с мембранными рецепторами	++	0	0

## Терапевтическое применение каптоприла

Благодаря своим разнообразным фармакологическим свойствам и хорошей переносимости каптоприл и другие иАПФ широко используются в клинической практике. Общепризнанными показаниями к назначению иАПФ считаются: лечение АГ; лечение ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ; вторичная профилактика у больных, перенесших острый ИМ (главным образом при наличии систолической дисфункции ЛЖ) и лечение диабетической нефропатии и некоторых других паренхиматозных заболеваний почек. Наиболее широко каптоприл используется при лечении больных с различными формами АГ, а также с ХСН или систолической дисфункцией ЛЖ. Каптоприл – один из пяти иАПФ, рекомендуемых для длительного лечения ХСН, и единственный разрешенный в США иАПФ для профилактики прогрессирования диабетической нефропатии у больных СД 1 типа.

По каким бы показаниям ни использовался каптоприл, первостепенное значение имеет его выраженное кардиопротективное действие, механизмы которого были рассмотрены выше. Его антиоксидантное действие имеет важное клиническое значение при атеросклерозе и СД, а также при заболеваниях почек диабетической и недиабетической этиологии.

### Каптоприл при лечении артериальной гипертензии

Длительное лечение АГ – основное показание для назначения иАПФ вообще и каптоприла, в частности. В многочисленных сравнительных исследованиях показано, что при курсовом применении каптоприла (75–150 мг/сут в 2 или 3 приема) снижает АД в среднем на 15–30/10–20 мм рт. ст. и сравним по антигипертензивной эффективности с тиазидными диуретиками, β-адреноблокаторами, АСА<sup>2+</sup> и другими иАПФ. По данным амбулаторного мониторингирования АД каптоприл может эффективно контролировать АД на протяжении 24 часов при приеме 2 или 3 раза в день.

Каптоприл малоэффективен у негров, у которых АГ обычно протекает с низкой активностью ренина в плазме крови. С другой стороны, антигипертензивная эффективность каптоприла в качестве монотерапии у белых больных АГ достаточно высокая, причем она не зависит от возраста больных. В контролируемых исследованиях показано, что монотерапия каптоприлом позволяет получить хороший клинический эффект у примерно 50% больных с мягкой и умеренной формами АГ, а в комбинации с небольшими дозами диуретиков – у 70–80% больных. В комбинации с диуретиком каптоприл одинаково эффективен у белых и негров [1, 5, 7, 20, 21].

Высокая антигипертензивная эффективность и хорошая переносимость каптоприла подтверждается многолетним опытом его применения у нескольких тысяч больных АГ. В 1-годичном проспективном сравнительном 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 и АСА<sup>2+</sup> [20, 21]. В то же время, каптоприл вызывал большее уменьшение массы миокарда гипертрофированного ЛЖ, чем другие антигипертензивные препараты. По данным повторных ЭхоКГ исследований достоверное уменьшение массы миокарда ЛЖ наблюдалось лишь в группе больных, леченных иАПФ каптоприлом, в среднем на 14,9 г (p=0,05). Несколько меньшим, но достоверным 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, клоидином и празозином [22].

Следовательно, иАПФ каптоприл оказался более предпочтительнее, чем антигипертензивные препараты других классов, для длительной терапии АГ у пациентов с гипертрофией ЛЖ.

Прямые доказательства способности иАПФ предотвращать развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ впервые были получены в крупном проспективном исследовании SAPPP (Captopril Prevention Project), в котором оценивалась эффективность и безопасность каптоприла. Больные основной группы получали иАПФ каптоприл в дозе 50–100 мг/сут в 1–2 приема. Больные контрольной группы получали β-адреноблокатор (преимущественно атенолол или метопролол в дозе 50–100 мг/сут) или тиазидный диуретик (гидрохлортиазид в дозе 25 мг/сут или бендрофлоазид в дозе 2,5 мг/сут), учитывая, что в рандомизированных исследованиях уже была доказана способность β-адреноблокаторов и тиазидных диуретиков предотвращать развитие сердечно-сосудистых осложнений при АГ. Исследование продолжалось в среднем 6,1 лет [23]. В окончательный анализ были включены 10985 больных. Не было существенных различий в частоте основных сердечно-сосудистых осложнений между больными основной и контрольной групп. Обращала внимание достоверно меньшая частота новых случаев СД в группе больных, получавших каптоприл.

В исследовании SAPPP особенно эффективным каптоприл оказался в подгруппе больных АГ с сопутствующим СД 2 типа. Общее число сердечно-сосудистых осложнений среди больных, получавших каптоприл, было достоверно меньше, чем среди больных, получавших β-адреноблокаторы и (или) диуретики, причем в наибольшей степени риск развития ИМ снизился при лечении каптоприлом (в среднем на 66%) (табл. 4).

Следовательно, что у больных АГ и СД иАПФ каптоприл оказывает выраженное кардиопротективное действие и значительно превосходит β-адреноблокаторы и (или) диуретики по способности предупреждать развитие ИМ. Поэтому он может считаться антигипертензивным препаратом первого ряда у больных ИБС.

### Каптоприл при лечении ХСН

Как было сказано, каптоприл – один из пяти иАПФ, рекомендуемых для длительного лечения ХСН. Наиболее убедительные доказательства способности каптоприла улучшить отдаленный прогноз у больных ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ, были получены в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании SAVE [12].

Таблица 4. Частота основных сердечно-сосудистых осложнений у больных гипертонической болезнью с сопутствующим СД 2 типа в исследовании SAPPP [23]

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, CL, уровень систолического АД и предшествующую терапию

Таблица 5. Частота случаев смерти и госпитализации в связи с сердечной недостаточностью среди больных, леченных каптоприлом и лозартаном, в исследовании ELITE-II [25]

Исходы	Каптоприл (n=1574)	Лозартан (n=1578)	Относительный риск	p
Смерть от любых причин	250 (15,9%)	280 (17,7%)	1,13 (0,95–1,35)	0,16
<b>В том числе:</b>				
Внезапная сердечная смерть	101 (15,9%)	130 (8,2%)	1,30 (1,00–1,69)	>0,05
От прогрессирующей сердечной недостаточности	53 (3,4%)	46 (2,9%)	0,88 (0,59–1,30)	>0,05
От инфаркта миокарда	28 (1,8%)	31 (2,0%)	1,11 (0,66–1,85)	>0,05
От инсульта	11 (0,7%)	18 (1,1%)	1,65 (0,78–3,49)	>0,05
От других сердечно-сосудистых причин	6 (0,4%)	5 (0,3%)	0,84 (0,26–2,76)	>0,05
От несердечно-сосудистых причин	51 (3,2%)	50 (3,2%)	0,99 (0,67–1,47)	>0,05

В исследовании SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) участвовал 2231 больной, перенесший острый ИМ, с ФВ ЛЖ не более 40%. После рандомизации одна половина больных получала каптоприл (до 150 мг/сут), другая половина – плацебо. Наблюдение за больными продолжалось в среднем в течение 42 мес. За время наблюдения в группе больных, леченных каптоприлом, смертность от всех причин была на 19% ниже, чем в контрольной группе ( $p=0,019$ ), сердечно-сосудистая смертность на 21% ниже ( $p=0,014$ ), а смертность от прогрессирующей СН ниже на 36% ( $p=0,032$ ). При лечении каптоприлом на 37% снизился риск развития тяжелой СН и на 25% – риск повторного ИМ. Число госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН среди леченных каптоприлом было в среднем на 22% меньше, чем в контрольной группе.

В других крупных плацебо-контролируемых исследованиях влияние каптоприла на течение и исходы ХСН не изучалось. Однако новые доказательства его способности улучшать выживаемость больных ХСН неожиданно были получены в крупном сравнительном исследовании ELITE-II.

Как известно, исследование ELITE-II было предпринято, чтобы подтвердить результаты 48-недельного исследования ELITE (Evaluation of Losartan in the Elderly), в котором была продемонстрирована способность блокатора  $AT_1$ -ангиотензиновых рецепторов улучшать выживаемость больных ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ, в сравнении с иАПФ каптоприлом [24].

В сравнительном рандомизированном исследовании ELITE-II участвовали 3152 пациентов с ХСН преимущественно II–III ФК (95%). В исследование включались больные 60 лет и старше (средний возраст 71,5 год). 30% больных составляли женщины. После рандомизации больные наряду с терапией диуретиками, сердечными гликозидами и вазодилататорами получали либо блокатор  $AT_1$ -ангиотензиновых

рецепторов лозартан (до 50 мг/сут), либо иАПФ каптоприл (до 150 мг/сут). Средние сроки (медиана) наблюдения составили 555 дней [25].

В целом же результаты исследования ELITE-II оказались разочаровывающими для блокатора  $AT_1$ -ангиотензиновых рецепторов лозартана. Лозартан не столь эффективно, как каптоприл, предотвращал фатальные и нефатальные осложнения у больных ХСН. В группе больных ХСН, леченных лозартаном, смертность была на 12%, а риск внезапной смерти – на 30% выше, чем среди получавших каптоприл (табл. 5).

Разочаровывающие для блокаторов  $AT_1$ -ангиотензиновых 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 ХСН.

#### Каптоприл при лечении больных, перенесших ИМ

Каптоприл и другие иАПФ способны улучшать отдаленный прогноз жизни и уменьшают вероятность развития СН, если они назначаются в ранние сроки ИМ больным с клиническими и рентгенологическими признаками СН или ЭхоКГ признаками систолической дисфункции ЛЖ. Это убедительно подтверждается результатами не только плацебо-контролируемого исследования SAVE, но и исследований AIRE и TRACE [12–14].

До недавнего времени предполагалось, что блокаторы  $AT_1$ -ангиотензиновых рецепторов, которые по механизмам фармакологических эффектов напоминают иАПФ, но гораздо лучше переносятся, могут быть альтернативой иАПФ у больных, перенесших острый ИМ.

Чтобы подтвердить это предположение, было проведено, в частности, сравнительное исследование OPTIMAAL. В рандомизированном исследовании OPTIMAAL (Optimal Therapy in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist

Таблица 6. Частота основных исходов и относительные риски у больных, перенесших острый ИМ и леченных лозартаном или каптоприлом, в исследовании OPTIMAAL [25]

Исходы	Каптоприл (n=2733)	Лозартан (n=2744)	Относительный риск (95% доверительный интервал)	P
Смерть от любых причин	447 (16,4%)	499 (18,2%)	1,13 (0,99–1,28)	0,069
Внезапная сердечная смерть или успешная реанимация в связи с остановкой сердца	203 (7,4%)	239 (8,7%)	1,19 (0,99–1,43)	0,072
Повторный ИМ (фатальный или нефатальный)	379 (13,9%)	384 (14,0%)	1,03 (0,89–1,18)	0,722
Мозговой инсульт (фатальный или нефатальный)	132 (4,8%)	140 (5,1%)	1,07 (0,84–1,36)	0,587
Смерть от сердечно-сосудистых причин	363 (13,3%)	420 (15,3%)	1,17 (1,01–1,34)	0,032
Первая госпитализация	1774 (64,9%)	1806 (65,8%)	1,03 (0,97–1,10)	0,362
Первая госпитализация в связи с сердечной недостаточностью	265 (9,7%)	306 (11,2%)	1,16 (0,98–1,37)	0,072
Госпитализация в связи с сердечно-сосудистыми причинами	1421 (52,0%)	1480 (53,9%)	1,06 (0,99–1,14)	0,108
Госпитализация в связи с несердечно-сосудистыми причинами	905 (33,1%)	885 (32,3%)	0,99 (0,67–1,47)	0,719



## ОБЗОРЫ

Losartan) двойным слепым методом сравнивались эффекты лозартана и каптоприла на течение и исходы острого ИМ у 5 477 больных в возрасте старше 50 лет. В исследовании включались гемодинамически стабильные больные с признаками или симптомами СН [26]. Целевые дозы лозартана составляли 50 мг/сут, каптоприла – 150 мг/сут. Продолжительность терапии составляла не менее 6 мес.

Анализ полученных данных показал, что хотя между сравниваемыми группами больных не было достоверных различий в общей смертности, отмечалась некоторая тенденция в пользу каптоприла (табл. 6). В частности, у получавших лозартан общая смертность была на 13% выше, а смертность от сердечно-сосудистых причин – на 17% выше, чем у получавших каптоприл. Частота госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН у получавших лозартан также была недостаточно выше, чем у больных, леченных каптоприлом (на 16%).

Относительный риск смерти, связанный с применением лозартана, составил в сравнении с каптоприлом 1,13 (0,99–1,28) ( $p=0,07$ ). 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 получавших лозартан была выше, чем среди получавших каптоприл (в среднем на 17%). Частота госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН у получавших лозартан также была недостаточно выше, чем у больных, леченных каптоприлом (на 16%).

Следовательно, в исследовании OPTIMAAL не удалось получить доказательств того, что у больных, перенесших острый ИМ, блокатор АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов лозартан сравним по эффективности с иАПФ каптоприлом.

Разочаровывающие для блокаторов АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов результаты исследования OPTIMAAL (как и результаты исследования ELITE-II) служат косвенным подтверждением того, что каптоприл и, по-видимому, другие иАПФ являются непреодолимыми лекарственными средствами не только для лечения ХСН, но и для профилактики ее развития после ИМ.

### Каптоприл при лечении больных СА

В исследовании SAPPF показано, что каптоприл оказывает выраженное кардиопротективное действие при АГ у больных с сопутствующим СА 2 типа, до 2/3 которых умирает от сердечно-сосудистых причин. Дополнительным основанием для использования именно сульфгидридного иАПФ у больных СА 2 типа является то, что он (в отличие, например, от эналаприла) повышает чувствительность периферических тканей (мышечных клеток) к действию инсулина и тормозит перекисное окисление липидов, которое считается одним из важных механизмов атерогенеза. Каптоприл, как и другие иАПФ, оказывает ренопротективное действие, которое не зависит от его антигипертензивного эффекта. При выборе иАПФ для лечения АГ у больных СА 2 типа следует иметь в виду, что каптоприл реже вызывает клинически значимую гипогликемию, чем эналаприл и другие доступные иАПФ [6].

При СА 1 типа основным осложнением является диабетическая нефропатия с исходом в ХПН, требующую либо программного гемодиализа, либо пересадки почек. Правда, в настоящее время при современной антидиабетической терапии многие больные СА 1 типа доживают до среднего и даже пожилого возраста, когда наряду с почечными осложнениями диабета у них возникает сердечно-сосудистые осложнения, связанные с преждевременным развитием атеросклероза.

В нескольких длительных рандомизированных исследованиях показано, что иАПФ уменьшают повышенную экскрецию альбуминов с мочой, которая считается характерным проявлением скрытой диабетической нефропатии, и значительно уменьшают вероятность развития явной нефропатии у больных СА 1 типа. Из доступных иАПФ больше всего доказательств в пользу их способности предупреждать возникновение и прогрессирование диабетической нефропатии у больных СА 1 типа получено в плацебо-контролируемых исследованиях, в которых назначался каптоприл [6].

Каптоприл оказывает ренопротективное действие не только при наличии АГ, но и на самых ранних стадиях диабетической нефропатии, когда АД еще находится в нормальных пределах. Так, по сводным данным трех длительных исследований, у больных с микроальбуминурией и нормальным АД иАПФ каптоприла тормозит нарастание экскреции альбуминов с мочой и предупреждает развитие явной нефропатии (табл. 7).

В группах больных, получавших плацебо, экскреция альбуминов с мочой увеличивалась в среднем на 13% в год, тогда как в группах больных, леченных каптоприлом, она уменьшалась на 19% в год. За время наблюдения явная нефропатия развилась у 23% больных, получавших плацебо, но лишь у 6% больных, леченных каптоприлом ( $p<0,001$ ).

Следовательно, каптоприл является эффективным средством для профилактики нефропатии у больных СА 1 типа, причем при наличии персистирующей микроальбуминурии его следует назначать независимо от уровня АД.

Таким образом, иАПФ (и, в частности, каптоприл) оказались полезными в предупреждении как сердечно-сосудистых осложнений у больных СА 2 типа, так и почечных осложнений у больных СА 1 типа. Сульфгидридный иАПФ каптоприла благодаря своим антиоксидантным эффектам более предпочтителен при лечении больных СА как 1, так и 2 типа, чем другие иАПФ, поскольку подавляющее большинство из них не содержат в своей молекуле сульфгидрильной группы.

Итак, несмотря на появление иАПФ с большей длительностью действия и новыми свойствами, первый иАПФ каптоприл по-прежнему занимает важное место в лечении ССЗ и осложнений СА. Каптоприл остается одним из наиболее эффективных препаратов с весьма широким диапазоном клинического применения – от купирования гипертонического криза и до длительного лечения больных АГ, ХСН и СА. Каптоприл также является одним из немногих иАПФ, о которых известно, что они способны предупреждать развитие СН и улучшать выживаемость больных, перенесших острый ИМ.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Opie LH. Angiotensin converting enzyme inhibitors. The advance continues. 3 edition. Authors' Publishing House, New-York, 1999. – 275.
- Brunner HR, Waebel W, Nussberger J. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. – In: Messeri F. (ed.). Cardiovascular drug therapy. 2th edition. – Philadelphia, 1996. – pp. 690–711.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. – М.: ЗАО «Информатик», 1999. – 253 с.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Батырмалев Т.А. Ингибиторы (АПФ) и АТ<sub>1</sub>-блокаторы в клинической практике. Часть третья. – Москва, 2004.