

Ингибиторы АПФ в эпоху доказательной кардиологии

С.Р. Гиляревский

Кафедра клинической фармакологии
и терапии РМАПО, Москва

Создание ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и внедрение их в клиническую практику считается одним из знаменательных событий в истории кардиологии [1].

Поиск в базе данных Medline по ключевому словосочетанию «ACE inhibitors», т. е. «ингибиторы АПФ», выявляет более 33 тыс. статей. Самая ранняя из них датируется 1972 г. Почти в 30 % статей упоминается каптоприл. Почему же этот препарат занимает такое место среди ингибиторов АПФ? Только ли потому, что он был первым препаратом этого класса, который широко стал применяться в клинической практике? В представленном обзоре и будет предпринята попытка ответить на этот вопрос.

Действительно, рассматривая эволюцию подходов к применению препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые относятся к другим классам, видна отчетливая тенденция в смене поколений препаратов. На смену коротко действующим антагонистам кальция пришли длительно действующие препараты. При выборе β -блокатора для лечения разных ССЗ и их осложнений также стараются отдавать предпочтение более современным препаратам, для которых доказана способность изменять прогноз. Даже среди лекарственных средств, относящихся к классу блокаторов рецепторов ангиотензина II (АТ II), который появился относительно недавно, индивидуальная эффективность препаратов становится достаточно очевидной. В то же время в современных клинических рекомендациях по лечению ССЗ и их осложнений приводится 10 ингибиторов АПФ, включая и каптоприл [2, 3]. Это отражает существующее мнение об отсутствии доказанных различий в эффективности применения разных препаратов этого класса, или о «класс-эффекте» ингибиторов АПФ. Следует отметить, что в последнее время возросла роль ингибиторов АПФ как препаратов первого ряда для лечения ССЗ и их осложнений.

Изменения в тактике применения гипотензивных препаратов

В значительной степени отношение к роли ингибиторов АПФ, прежде всего при лечении артериальной гипертензии (АГ), было обусловлено результатами ASCOT-BPLA [4], на основании которых был сделан вывод о том, что использование тактики гипотензивной терапии, основанной на применении дигидропиридинового антагониста кальция в сочетании с ингибитором АПФ, по сравнению с тактикой, основанной на применении ателолола в сочетании с тиазидным диуретиком, приводит к статистически значимому уменьшению частоты развития тяжёлых осложнений ССЗ.

Кроме того, данные, полученные в ходе выполнения исследования CAFE (Conduit Artery Func-

tion Evaluation) [5], тоже способствовали изменению представления об эффективности использования β -блокаторов в качестве гипотензивных средств первого ряда.

Результаты исследования CAFE [5], включавшего 2199 участников основного исследования ASCOT, свидетельствовали о том, что гипотензивные препараты могут существенно различаться по влиянию на давление в грудном отделе аорты и гемодинамику, несмотря на одинаковое влияние на артериальное давление (АД) в плечевой артерии. Кроме того, оказалось, что именно давление в грудном отделе аорты может определять развитие неблагоприятных клинических исходов, а разницей в уровне этого давления можно объяснить различие в частоте развития неблагоприятных исходов при использовании двух режимов гипотензивной терапии в исследовании ASCOT. Данные, полученные в ходе выполнения исследования ASCOT-BPLA, ещё раз подчеркнули необходимость рационального применения комбинированной антигипертензивной терапии.

«Первая жизнь каптоприла»: доказательства эффективности применения каптоприла по сравнению с плацебо или со стандартной терапией

Доказательства эффективности приёма каптоприла у больных с сердечной недостаточностью и/или систолической дисфункцией левого желудочка

Впервые возможность изменения прогноза за счет применения каптоприла была доказана в крупном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) [6]. В него были включены 2231 больной, у которого через 3–16 суток после инфаркта миокарда (ИМ) фракция выброса левого желудочка была 40 % и менее, но отсутствовали клинические проявления сердечной недостаточности (СН) или ишемии миокарда. Больные были рандомизированно распределены в группы приёма каптоприла ($n = 1115$) или плацебо ($n = 1116$); продолжительность наблюдения достигала 42 месяцев. Приём 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. Приём каптоприла по сравнению с плацебо приводил к статистически значимому снижению относительного риска (COP) смерти от любой причины на 19 % при 95 % ДИ от 3 до 32 % ($p = 0,019$), а также COP смерти от осложнений ССЗ на 21 % (95 % ДИ от 5 до 35 %; $p = 0,014$); COP развития тяжёлой СН – на 37 % (при 95 % ДИ от 20 до 50 %; $p = 0,001$); COP развития СН, при которой требовалась госпитализация, – на 22 % (при 95 % ДИ от 4 до 37 %; $p = 0,019$) и COP развития повторного ИМ – на 25 % (при 95 % ДИ от 5 до 40 %; $p = 0,015$). Таким образом, впервые было показано, что применение каптоприла позволяет снизить смертность больных с дисфункцией левого желудочка после ИМ.

Следует отметить, что в исследовании SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) Prevention [7] применение эналаприла по сравнению с плацебо у больных с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (ФВ ЛЖ 35 % и менее) не приводило к статистически значимому снижению риска смерти от любой причины (COP = 8 % при 95 % ДИ от –8 до 21 %; $p = 0,30$). В отличие от каптоприла в исследовании SAVE, приём эналаприла в ис-

следовании SOLVD Prevention не приводил и к статистически значимому снижению риска смерти от осложнений ССЗ (СОР = 12 % при 95 % ДИ от -3 до 26 %; $p = 0,12$).

Эффективность применения каптоприла при остром инфаркте миокарда

В течение многих лет считалось, что при ИМ гипотония, обусловленная применением лекарственных средств, будет приводить к снижению коронарного кровотока и ухудшению клинических исходов [1]. Опубликованные в 1992 г. результаты исследования CONSENSUS II (Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II) [8] в целом подтверждали такие теоретические предположения. В этом исследовании сравнивали эффективность применения эналаприла по сравнению с плацебо у больных с острым ИМ. В группе вмешательства в течение первых 24 часов после развития симптомов ИМ в/в вводили эналаприлат с последующим переходом на приём эналаприла. В группе контроля статистически значимо чаще в ранние сроки лечения развивалась артериальная гипотония, которую определяли по уровню систолического АД ниже 90 мм рт. ст. или диастолического АД ниже 50 мм рт. ст. (у 12 и 3 %; $p < 0,001$). На этом фоне в группе приёма эналаприла по сравнению с плацебо отмечалась тенденция к увеличению смертности (ОР = 1,10 при 95 % ДИ от 0,93 до 1,29). В связи с этим исследование было прекращено раньше предполагаемого срока.

В исследовании ISIS-4 (International Study of Infarct Survival 4) [9] изучали эффективность применения каптоприла по сравнению с плацебо при остром ИМ. Больные начинали приём исследуемых препаратов в течение первых 24 часов после развития симптомов ИМ. Через 5 недель терапии ОР смерти в группе применения каптоприла по сравнению с группой плацебо статистически значимо снижался на 7 %, (7,19 и 7,69 % соответственно; $p = 0,02$). Причём наиболее выраженный эффект от применения каптоприла отмечался у больных с высоким риском развития неблагоприятных клинических исходов (ранее перенесённый ИМ, подъём сегмента ST, а также дисфункция левого желудочка).

Результаты исследования CCS (Chinese Cardiac study) [10] также свидетельствовали о сходной эффективности применения каптоприла у больных с острым ИМ. В целом в это исследование были включены 14 962 больных, госпитализированных в течение 36 часов (в среднем через $16,6 \pm 10,2$ часа) после развития симптомов предполагаемого ИМ, у которых не было явных противопоказаний к применению ингибиторов АПФ (в частности, стойкой гипотонии или гиповолемии, возникшей за счёт длительного применения диуретиков). Больных рандомизированно распределяли в группы каптоприла или плацебо в течение 4 недель. Больные начинали приём каптоприла по 6,25 мг, затем через два часа 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 недель (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 небольшом исследовании применение каптоприла по 75 мг/сут и эналаприла по 15 мг/сут у больных с острым ИМ в течение трёх месяцев одинаково положительно влияло на функцию левого желудочка и показатели его ремоделирования [11]. В другом исследовании не удавалось выявить и статистически значимых различий между применением каптоприла и делаприла на функцию ЛЖ и гемодинамические показатели больных с острым ИМ [12].

Доказательство эффективности применения каптоприла при лечении артериальной гипертензии

В исследование CAPPP (CAPtopril Prevention Project) [13], проспективное рандомизированное открытое, с применением слепого метода при оценке клинических исходов, были включены 10 985 больных 25–66 лет с уровнем диастолического АД не менее 100 мм рт. ст. Больные были рандомизированно распределены в группы приёма каптоприла или стандартной терапии (β-блокаторы 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, в дальнейшем к терапии можно было добавлять диуретик. В группе стандартного лечения использовали оптимальные дозы β-блокаторов и диуретиков; допускалось их сочетанное применение.

Следует отметить, что исходный уровень АД в группе приёма каптоприла 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 исследования 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 счёт терапии, 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 (ОР = 1,05 при 0,90 до 1,22; $p = 0,52$). 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 при 95 % ДИ от 0,57 до 1,04; $p = 0,092$), хотя риск развития смертельного и несмертельного инсульта был выше при использовании каптоприла (ОР = 1,25 при 95 % ДИ от 1,01 до 1,55; $p = 0,044$).

Следует отметить, что эффекты применения каптоприла были достигнуты при начальном использовании препарата один раз в сутки у 48 % больных. В ходе выполнения исследования во многих случаях чередовали приём каптоприла один или два раза в сутки.

Одним из дополнительных оснований для использования ингибиторов АПФ при лечении АГ у больных сахарным диабетом (СД) может быть доказанная способность препаратов этого класса уменьшать выраженность гипертрофии миокарда ЛЖ. Результаты исследования, включавшего 51 больного с ранее нелеченой АГ, свидетельствуют о статистически более выраженном влиянии

приёма каптоприла по сравнению с метопрололом на выраженность гипертрофии ЛЖ [14]. На фоне одинакового снижения уровня АД приём каптоприла через 12 месяцев приводил к более статистически значимому уменьшению индекса массы миокарда левого желудочка (на 13 и 6 % соответственно; $p < 0,01$).

Эффективность применения каптоприла при лечении артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом

На фоне представленных выше результатов исследования САРРР в целом, поистине сенсационными оказались данные, полученные в ходе выполнения анализа в подгруппе больных с СД [15]. Из 10 985 больных, включённых в исследование САРРР, только у 572 (4,9 %) исходно был СД. Соответственно при анализе в подгруппе больных СД статистическая мощность была меньше, чем при анализе данных в целом обо всех участниках. Тем не менее в подгруппе больных с СД в группе каптоприла по сравнению с группой стандартной терапии отмечалось статистически значимое снижение на 41 % риска развития таких неблагоприятных клинических исходов, включённых в основной комбинированный показатель, как смертельный и несмертельный ИМ и инсульт, а также смерть от других осложнений ССЗ (ОР = 0,59; $p = 0,018$). Причём риск развития ИМ в группе каптоприла статистически значимо снижался на 64 % (ОР = 0,34; $p = 0,002$). Кроме того, приём 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 -блокаторами 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 $p = 0,040$ соответственно для сравнений между группами в уровне систолического и диастолического АД). Несмотря 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 приёма ингибиторов АПФ с другими препаратами для достижения желаемых уровней АД у больных СД.

Действительно, добиться достижения желаемого уровня АД значительно труднее у больных с АГ и СД. Результаты одного из наблюдательных исследований свидетельствуют о том, что только 11 % больных с СД 2 типа достигают желаемого уровня АД ниже 130/80 мм рт. ст. [16]. У больных с СД лечение АГ в большинстве случаев рекомендуют начинать с комбинированной терапии. В последних стандартах по лечению больных СД Американской ассоциации диabetологов, которые были опубликованы в 2006 г., указано, что все больные СД при наличии у них АГ должны применять терапию, включающую ингибитор АПФ или блокатор рецепторов АТ II. Причём при необходимости достижения желаемого уровня АД целесообразно к терапии добавлять тиазидный диуретик [17], так

что применение КПФД, содержащего ингибитор АПФ и тиазидный диуретик, в частности и известный во всём мире препарат Капозид, в таких случаях представляется наиболее обоснованным.

Следует отметить, что даже при начальной эффективности применения диуретиков их гипотензивное действие со временем может снижаться, поскольку мочегонные средства активируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) и/или симпатическую нервную систему. Повышенная активность этих систем может эффективно подавляться путём добавления к терапии ингибиторов АПФ [21]. Механизм усиления гипотензивного действия тиазидного диуретика за счёт добавления к терапии ингибитора АПФ, таким образом, связано с тем, что диуретики повышают активность РААС за счёт уменьшения объёма плазмы, а ингибиторы АПФ уменьшают активность РААС [21]. По крайней мере такое объяснение представляется наиболее обоснованным при использовании гидрохлортиазида (ГДХЗ) по 25 мг/сут и более.

Эффективность применения каптоприла для уменьшения выраженности микроальбуминурии

Одним из дополнительных оснований для использования каптоприла при лечении АГ у больных СД может быть его доказанная способность уменьшать выраженность микроальбуминурии (МАУ) у больных СД 2 типа. Результаты недавно выполненного наблюдательного исследования [18], включавшего данные о 436 больных СД 2 типа, свидетельствуют о том, что наличие МАУ даже в отсутствие клинических признаков ИБС сопровождается таким же риском развития осложнений ИБС, как и наличие ИБС в отсутствие МАУ. По данным многофакторного анализа, ОР развития осложнений ИБС у больных с МАУ в отсутствие ИБС и при наличии ИБС в отсутствие МАУ достигал 2,8 и 2,7 по сравнению с пациентами, у которых СД не сопровождался ни проявлениями ИБС, ни МАУ. Таким образом, МАУ следует считать таким же значимым фактором риска развития осложнений ИБС, как и наличие уже установленного диагноза ИБС.

Эффективность применения каптоприла у больных с МАУ изучалась в нескольких клинических исследованиях. В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании оценивали эффективность применения каптоприла (по 100 мг/сут) в сочетании с тиазидным диуретиком по сравнению с отсутствием терапии у 44 больных с СД 1 типа и МАУ (30–300 мг/сут), у которых был нормальный уровень АД [19]. Продолжительность наблюдения достигала 8 лет. Развитие диабетической нефропатии определяли при появлении стойкой альбуминурии выше 300 мг/сут. Применение каптоприла в сочетании с тиазидным диуретиком приводило к снижению на 76 % ОР развития диабетической нефропатии (ОР = 0,24 при 95 % ДИ от 0,06 до 1,00).

Эффективность применения каптоприла при МАУ у больных с СД 1 типа, имеющих нормальный уровень АД, была подтверждена в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 92 больных [20]. Приём каптоприла по 50 мг/сут по сравнению с плацебо в течение двух лет приводил к статистически значимому снижению риска развития явной протеинурии ($p = 0,03$ для лог-рангового критерия).

Использование каптоприла в составе комбинированной гипотензивной терапии

Считается, что в случаях, когда исходный уровень систолического АД превышает нормальные значения на 20 мм рт. ст., а диастолического АД –

на 10 мм рт. ст., начальная гипотензивная терапия должна включать два препарата, в т. ч. и при использовании их в виде комбинированных препаратов с фиксированными дозами (КПФД) [3, 21]. С патофизиологической точки зрения наиболее обоснованным считается сочетанное применение ингибиторов АПФ вместе с тиазидными диуретиками или антагонистами кальция. Именно такие сочетания применялись в большинстве клинических испытаний гипотензивных препаратов на втором этапе терапии [22].

Однако, по мнению группы экспертов из Соединенного Королевства, подготовивших дополнения 2006 г. к последнему варианту рекомендаций NICE (National Institute for Clinical Excellence) по лечению больных АГ, самым оптимальным подходом к эффективной антигипертензивной терапии во многих случаях может быть сочетанный приём препаратов трёх классов: ингибитора АПФ, антагониста кальция и тиазидного диуретика [22].

Очевидно, что в этих случаях обоснованным представляется использование КПФД, в т. ч. и содержащих ингибиторы АПФ и тиазидные диуретики, поскольку применение таких препаратов эффективно при приёме один раз в день (в отличие от монотерапии большинством ингибиторов АПФ). В открытом исследовании [23], включавшем 34 976 больных (средний возраст $58,5 \pm 11,4$ лет) со слабовыраженной или умеренной АГ, которая плохо поддавалась лечению другими гипотензивными средствами, применение комбинированного препарата Капозид, содержащего 25 или 50 мг каптоприла и ГДХЗ, один раз в сутки в течение 8 недель приводило к статистически значимому снижению уровня АД. В среднем уровень систолического АД снижался со 175 ± 16 до 150 ± 13 мм рт. ст., а диастолического АД – со 103 ± 5 до 88 ± 7 мм рт. ст. ($p < 0,001$ для обоих показателей). При этом ответная реакция на приём Капозиды отмечалась у 87,2 % больных. По данным специальной анкеты, приём Капозиды был признан более эффективной терапией по сравнению с предшествующим применением других гипотензивных средств и лишь 5 % больных считали использование Капозиды недостаточно эффективным. Побочные эффекты, в основном слабовыраженные, отмечались у 7,4 % больных. Полностью прекратили приём Капозиды, в т. ч. из-за перехода на терапию другими препаратами, только 12,9 % больных [23].

Обоснованность применения Капозиды, содержащего 50 мг каптоприла и 25 мг ГДХЗ, один раз в сутки была подтверждена и в двойном слепом рандомизированном перекрёстном исследовании, включавшем 199 больных со слабовыраженной и умеренной АГ, у которых ранее уже был достигнут желаемый уровень АД за счет сочетанного приёма каптоприла по 25 мг и ГДХЗ по 12,5 мг два раза в сутки в виде отдельных препаратов [24]. Больных рандомизированно распределяли в группу начального приёма один раз в сутки КПФД, содержащего каптоприл и ГДХЗ по 50 и 25 мг соответственно, и начального применения два раза в сутки КПФД, который содержал каптоприл и ГДХЗ по 25 и 12,5 мг соответственно; такая терапия продолжалась в течение 6 недель. Затем режим приёма препарата изменяли, и терапия КПФД, содержащим каптоприл и ГДХЗ, продолжалась ещё в течение 6 недель. По данным измерения АД в клинике отмечалось примерно одинаковое снижение уровня диастолического АД при использовании препарата один и два раза в сутки (уровень диастолического АД снижался до $91,6$ и $91,3$ мм рт. ст. соответственно). При однократном приёме препарата по сравнению с двукратным приёмом уровень систолического АД был не намного выше ($141,2$ и $139,1$ мм рт. ст. соответ-

ственно), хотя различие и достигало статистической значимости ($p = 0,02$). В то же время одно- и двукратный приём препарата сопровождался достижением одинакового уровня АД по данным длительной регистрации АД в амбулаторных условиях (как систолического АД до $133,7 \pm 13,0$ и $132,4 \pm 11,0$ мм рт. ст. соответственно, так и диастолического АД до $83,6 \pm 8,0$ и $83,3 \pm 7,0$ мм рт. ст. соответственно). При этом частота побочных эффектов достигала 16 %, наиболее частым из них был кашель, который возникал у 7 % больных. Таким образом, эффективность приёма КПФД, содержащего каптоприл 50 мг и ГДХЗ 25 мг, один раз в сутки была такой же, как приём КПФД, содержащего каптоприл 25 мг и ГДХЗ 12,5 мг, но два раза в сутки [24].

Переносимость тиазидных диуретиков в сочетании с ингибиторами АПФ при лечении артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом

Нередко врачи опасаются применять тиазидные диуретики в составе комбинированной гипотензивной терапии у больных с СД 2 типа. Хотя распространено мнение о том, что применение тиазидных диуретиков приводит к увеличению риска развития СД 2 типа, следует отметить, что в исследованиях SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) [25] и EWPHE (Working Party on High Blood Pressure in the Elderly) [26] использование тактики лечения, основанной на применении тиазидных диуретиков, приводило к лишь статистически незначимому увеличению частоты развития СД 2 типа (ОР составил 1,2 при 95 % ДИ от 0,9 до 1,5 и 1,5 при 95 % ДИ от 0,85 до 2,6 соответственно). В то же время приём каптоприла (у части больных одновременно с диуретиком) по сравнению со стандартной терапией β -блокатором и/или диуретиком в исследовании CAPPP приводил к статистически значимому снижению риска развития новых случаев СД (ОР = 0,79 при 95 % ДИ от 0,67 до 0,94). Таким образом, очевидно, что применение тиазидного диуретика в сочетании с ингибитором АПФ позволяет нивелировать возможное отрицательное влияние приёма тиазидного диуретика на риск развития СД.

Интересные данные о влиянии терапии тиазидным диуретиком на риск развития СД были получены в ходе длительного наблюдения за участниками исследования SHEP. После завершения основной части исследования, в ходе которого больные принимали тиазидный диуретик хлорталидон или плацебо в среднем в течение 4,3 года, наблюдение за ними было продолжено ещё в течение 10 лет. В ходе выполнения основной части исследования применение антигипертензивной терапии, основанной на приёме тиазидного диуретика, сопровождалось тенденцией к увеличению частоты развития СД, но при этом в целом снижалась частота развития неблагоприятных клинических исходов [27]. Однако считалось, что продолжительность наблюдения за больными в основной части исследования была слишком небольшой, чтобы выявить отрицательные последствия СД, развившегося на фоне приёма хлорталидона. Результаты длительного наблюдения за участниками исследования SHEP в течение 14,3 года свидетельствовали о том, что смертность от осложнений ССЗ оставалась статистически значимо ниже в группе приёма тиазидного диуретика по сравнению с группой плацебо (19 и 22 % соответственно; СОР = 0,854 при 95 % ДИ от 0,751 до 0,972) [28]. Наличие СД ($n = 799$) при включении в исследование сопровождалось увеличением смертности от осложнений ССЗ (СОР = 1,659 при 95 % ДИ от 1,413 до 1,949)

и общей смертности (COP = 1,510 при 95 % от 1,347 до 1,693). Сахарный диабет, развившийся в ходе выполнения исследования в группе плацебо ($n = 169$), также сопровождался статистически значимым увеличением смертности от ССЗ (COP = 1,562 при 95 % ДИ от 1,117 до 2,184) и общей смертности (COP = 1,348 при 95 % от 1,051 до 1,727). Однако СД, развившийся на фоне применения диуретика ($n = 258$), не сопровождался статистически значимым увеличением смертности от ССЗ (COP = 1,043 при 95 % ДИ от 0,745 до 1,459) или общей смертности (COP = 1,151 при 95 % ДИ от 0,925 до 1,433). В то же время применение диуретика по сравнению с плацебо в тех случаях, когда СД уже был диагностирован при включении в исследование, при длительном наблюдении приводило к статистически значимому снижению смертности от осложнений ССЗ (COP = 0,688 при 95 % ДИ от 0,526 до 0,848) и общей смертности (COP = 0,805 при 95 % ДИ от 0,680 до 0,952). Таким образом, терапия, основанная на применении тиазидного диуретика, сопровождалась сохранением положительных эффектов терапии и при длительном наблюдении, особенно у больных с СД. Следует ещё раз подчеркнуть, что при развитии СД на фоне приёма тиазидного диуретика не происходило увеличения частоты развития неблагоприятных клинических исходов, а прогноз таких больных в целом был лучше, чем при наличии СД до включения в исследование.

Таким образом, данные, полученные в ходе длительного наблюдения за участниками исследования SHER, свидетельствуют о переносимости применения диуретиков у больных СД.

Недавно были опубликованы результаты небольшого исследования случай-контроль, которые послужили поводом для некоторых сомнений в прочно устоявшемся мнении о том, что тиазидные диуретики увеличивают риск развития подагры [29]. В исследование были включены 60 больных с впервые установленным диагнозом подагры и лица контрольной группы. По данным однофакторного анализа, частота развития новых случаев подагры при лечении диуретиками, наличии АГ, СН и ИМ увеличивалась в 2,8; 2,6; 20,9 и 1,9 раза соответственно. Однако после выполнения многофакторного анализа с учётом дополнительных факторов приём диуретиков переставал быть статистически значимым фактором риска развития подагры, т. е. кажущееся увеличение частоты развития подагры на фоне приёма диуретиков могло быть связано с вмешивающимися факторами.

«Вторая жизнь каптоприла»: результаты сравнения эффективности применения каптоприла и блокаторов рецепторов ангиотензина II

После опубликования результатов предварительного двойного слепого исследования ELITE (Evaluation of Losartan in the Elderly Study) [30] появилось предположение о том, что блокаторы рецепторов АТ II смогут заменить ингибиторы АПФ при лечении большинства ССЗ или их осложнений. Основной целью исследования ELITE была проверка гипотезы о том, что применение блокатора рецепторов лозартана у пожилых больных с ХСН будет эффективней терапии ингибитором АПФ каптоприлом. В исследование были включены 722 больных 65 лет и старше с ХСН, соответствующей II–IV функциональному классу по классификации NYHA, и ФВ ЛЖ 40 % и менее. Больных рандомизированно распределяли в группы приёма лозартана по 50 мг/сут или каптоприла по 150 мг/сут в течение 48 недель. Результаты исследования свидетельствовали об одинаковой часто-

те повышения уровня креатинина в крови в группах лозартана и каптоприла, а также о лучшей переносимости лозартана. Неожиданно при использовании лозартана по сравнению с каптоприлом было выявлено статистически значимое снижение общей смертности на 46 % (при 95 % ДИ от 5 до 69 %; $p = 0,035$).

Однако данные о более благоприятном эффекте лозартана по сравнению с каптоприлом у больных с ХСН пожилого возраста не подтвердились в более крупном исследовании ELITE II [31]. В него были включены 3152 больных 60 лет и старше с ХСН, соответствующей II–IV функциональному классу по классификации NYHA, и ФВ ЛЖ 40 % и менее. Больных, как и в исследовании ELITE, рандомизированно распределяли в группы приёма лозартана по 50 мг/сут или каптоприла по 150 мг/сут; средняя продолжительность наблюдения достигала 555 дней. Результаты исследования свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между группой лозартана и каптоприла в общей смертности (ежегодная смертность достигала 11,7 и 10,4 % соответственно; ОР 1,13 при 95,7 % ДИ от 0,95 до 1,35; $p = 0,16$) или частоте внезапно наступившей смерти или остановки кровообращения с успешной реанимацией (9,0 и 7,3 % соответственно; ОР = 1,25 при 95 % ДИ от 0,98 до 1,60; $p = 0,08$). Иначе говоря, при использовании каптоприла отмечалась тенденция к снижению как общей смертности, так и внезапно наступившей смерти или остановки кровообращения с успешной реанимацией.

Таким образом, данные, полученные в ходе выполнения исследования ELITE II, позволили считать ингибиторы АПФ, включая каптоприл, основой для лечения больных с ХСН.

Не удалось доказать и преимуществ применения блокаторов рецепторов АТ II по сравнению с каптоприлом у больных с острым ИМ.

В исследовании OPTIMAAL (Optimal Trial In Myocardial infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan) [32] сравнивалась эффективность применения блокатора рецепторов АТ II лозартана и ингибитора АПФ каптоприла при ИМ с признаками СН или дисфункции ЛЖ [32]. В исследование были включены 5477 больных 50 лет и старше с подтверждённым диагнозом острого ИМ и признаками СН в острой фазе ИМ или ИМ с подъёмом сегмента ST. Больных рандомизированно распределяли в группы приёма лозартана по 50 мг/сут или каптоприла по 150 мг/сут. Основным показателем была общая смертность; средняя продолжительность наблюдения достигала 2,7 года. В группе лозартана и каптоприла умерли 499, или 18 %, и 447, или 16 %, больных (ОР = 1,13 при 95 % ДИ от 0,99 до 1,28; $p = 0,07$). Таким образом, при использовании каптоприла по сравнению с лозартаном выявлялась тенденция к снижению смертности.

Целью исследования VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) [33] было сравнение эффективности монотерапии блокатором рецепторов АТ II валсартаном, ингибитором АПФ каптоприлом, а также комбинированной терапии этими препаратами при остром ИМ, осложнившимся СН и/или систолической дисфункцией ЛЖ. Медиана продолжительности наблюдения достигала 24,7 месяцев. В исследование были включены 14 808 больных в возрасте 18 лет и старше с острым ИМ, возникшим в течение предшествующих 0,5–10 суток и сопровождавшимся клиническими или рентгенологическими признаками СН, а также признаками дисфункции ЛЖ (ФВ ЛЖ $\leq 0,35$ % по данным эхокардиографии или контрастной ангиографии и $\leq 0,40$ % по данным радиоизотопной вентрикулографии). В ходе исследования больные получали вал-

сартан (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 два раза в сутки; каптоприла – до 50 мг три раза в сутки; а при комбинированной терапии – валсартана до 80 мг два раза в сутки и каптоприла до 50 мг три 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 отношение риска смерти составило 1,00 при 97,5 % ДИ от 0,90 до 1,11; p = 0,98, а при сравнении группы комбинированной терапии с группой каптоприла – 0,98 при 97,5 % ДИ от 0,89 до 1,09; p = 0,73). При анализе кривых Каплана–Мейера было установлено, что через 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, дисфункции ЛЖ или их сочетанием.

Какой же практический вывод можно сделать после знакомства с результатами этих исследований? При лечении больных с острым ИМ, осложнившимся развитием СН и/или дисфункцией ЛЖ, препаратами первого ряда остаются ингибиторы АПФ, в частности каптоприл.

Таким образом, эффективность применения каптоприла во многих клинических ситуациях можно считать хорошо доказанной. Появляются и новые данные о возможности использования каптоприла при лечении различных заболеваний, что расширяет спектр применения этого ингибитора АПФ как в виде монотерапии, так и в составе КПФД. Полученные данные об эффективности применения каптоприла как в сравнительных исследованиях с плацебо или стандартной терапией, так и в сравнительных испытаниях каптоприла с блокаторами рецепторов АТ II позволили некоторым авторам сделать вывод о том, что «к началу XXI века каптоприл сохраняет устойчивое место среди препаратов для лечения ССЗ» [34].

Литература

1. Khalil M.E., Basher A.W., Brown E.J. Jr, Alhaddad I.A. A remarkable medical story: benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac patients // J Am Coll Cardiol. 2001 Jun 1;37(7):1757–1764.
2. Hunt S.A.; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) // J Am Coll Cardiol 2005;46:e1–82.
3. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report // JAMA 2003;289:2560–2572.
4. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., et al. Prevention of cardiovascular events with an anti-hypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // Lancet 2005;366:895–906.
5. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M., et al. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes. Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study // Circulation 2006;113:1213–1225.

6. 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;327:669–677.
7. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions // N Engl J Med 1992;327:685–691.
8. Swedberg K., Held P., Kjeksus J., et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II) // N Engl J Med 1992;327:678–684.
9. 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;345:669–685.
10. 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;110:834–838.
11. Foy S.G., Crozier I.G., Turner J.G., et al. Comparison of enalapril versus captopril on left ventricular function and survival three months after acute myocardial infarction (the "PRACTICAL" study) // Am J Cardiol 1994;73:1180–1186.
12. Di Pasquale P., Cannizzaro S., Scalzo S., et al. Effects of Two Different ACE Inhibitors, Captopril and Delapril, in the Early Phases of Acute Anterior Myocardial Infarction // Clin Drug Invest 1999;17(5):347–355.
13. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L., et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial // Lancet 1999;353:611–616.
14. Malmqvist K., Kahan T., Isaksson H., Ostergren J. Regression of left ventricular mass with captopril and metoprolol, and the effects on glucose and lipid metabolism // Blood Press 2001;10:101–110.
15. Niskanen L., Hedner T., Hansson L., et al. Reduced Cardiovascular Morbidity and Mortality in Hypertensive Diabetic Patients on First-line Therapy With an ACE Inhibitor Compared With a Diuretic/Beta-blocker-based Treatment Regimen: A Subanalysis of the Captopril Prevention Project // Diabetes Care 2001;24:2091–2096.
16. Chua D.Y., Bakris G.L. Diabetes and chronic kidney disease: tragedy and challenge // Blood Purif 2004;22:130–135.
17. Standards of Medical Care in Diabetes–2006. American Diabetes Association // Diabetes Care 2006; 29 (suppl 1):S4–42.
18. Orna J.A., Molinero-Herguedas E., Sanchez-Vano R., et al. Microalbuminuria presents the same vascular risk as overt CVD in type 2 diabetes. Gimeno- Diabetes Res Clin Pract 2006; [Epub ahead of print].
19. Mathiesen E.R., Hommel E., Hansen H.P., et al. Randomised controlled trial of long term efficacy of captopril on preservation of kidney function in normotensive patients with insulin dependent diabetes and microalbuminuria // BMJ 1999;319:24–25.
20. Viberti G., Mogensen C.E., Groop L.C., Pauls J.F. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. European Microalbuminuria Captopril Study Group // JAMA 1994;271:275–279.
21. Sica D.A. Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension: the cycle repeats // Drugs 2002;62:443–462.
22. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care - partial update of NICE clinical guideline 18. Publication Date: 28 Jun 2006.
23. Lederle R.M. Fixed drug combination of ACE inhibitor plus diuretic. Results of an open multicenter study for the treatment of hypertension // Fortschr Med 1991;109:621–624.
24. Lacourciere Y., Poirier L., Provencher P., Guivarc'h P.H. Once vs twice daily administration of a fixed combination of captopril plus hydrochlorothiazide in essential hypertension: a double-blind crossover study in known responders to a standard combination // Br J Clin Pharmacol 1991;32:115–119.
25. The Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program // JAMA 1991;265:3255–3264.
26. Amery A., Birkenhager W., Brixko P., et al. Influence of antihypertensive drug treatment on morbidity and mortality in patients over the age of 60 years. European Working Party on High blood pressure in the Elderly (EWPHE) results: sub-group analysis on entry stratification // J Hypertens Suppl 1986;4:S642–647.
27. Savage P.J., Pressel S.L., Curb J.D., et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: The Systolic Hypertension in the Elderly Program. SHEP Cooperative Research Group // Arch Intern Med 1998;158:741–751.
28. Kostis J.B., Wilson A.C., Freudenberger R.S., et al. Long-Term Effect of

Diuretic-Based Therapy on Fatal Outcomes in Subjects With Isolated Systolic Hypertension With and Without Diabetes // Am J Cardiol 2005;95:29–35.

29. Janssens H.J., van de Lisdonk E.H., Janssen M., et al. Gout, not induced by diuretics? A case-control study from primary care // Ann Rheum Dis 2006;65:1080–1083.

30. Pitt B., Segal R., Martinez F.A., 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;349:747–752.

31. Pitt B., Poole-Wilson P.A., 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;355:1582–1587.

32. 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):752–760.

33. Pfeffer M.A., McMurray J.J.V., Velazquez E.J., et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both // N Engl J Med 2003;349:1893–1906.

34. Simko F., Simkova M., Kovacs L. The ACE inhibitor, captopril, in the light of new clinical studies // Ceska Slov Farm 2002;51(2):63–67.

Издано при поддержке компании «Бристол-Майерс Сквибб»

**Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Всероссийское научное общество кардиологов
Ассоциация кардиологов стран СНГ
Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава**

**РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ
И КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ СТРАН СНГ
9–11 октября 2007 г., Москва**

Информационное письмо

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в объединённом Российском национальном конгрессе кардиологов и Конгрессе кардиологов стран СНГ, который состоится 9–11 октября 2007 г. в Москве, в новом здании Президиума Российской академии наук (Ленинский проспект, 32А, проезд: ст. метро «Ленинский проспект»).

Тематика Конгресса

- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Новые медицинские технологии в кардиологии
- Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Совершенствование организации кардиологической службы

Научная программа Конгресса включает лекции, пленарные доклады, научные и сателлитные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму, а также подтверждение оплаты организационного взноса. **Организационный взнос** (не включает стоимость опубликования тезисов) до 1 сентября 2007 г. – **1200 руб.**, с 1 сентября 2007 г. – **1400 руб.** **Опубликование тезисов** (одна работа) – **300 руб.** (Сумма не включает стоимость сборника тезисов.)

Адрес Оргкомитета

101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ «ГНИЦ ПМ Росздрава»

Оргкомитет Конгресса кардиологов

Ответственный секретарь Кукушкин Сергей Кузьмич

Контактный тел./факс: (495) 624 45 93

E-mail: skukushkin@gnicpm.ru (заявки на участие в выставке и сателлитном симпозиуме)

etanoshkina@gnicpm.ru (тезисы докладов, конкурсные работы и регистрационные формы)

Официальный сайт: <http://www.cardiosite.ru> (информация по Конгрессу)