

## «Три жизни» каптоприла в эпоху доказательной кардиологии

С.Р. ГИЛЯРЕВСКИЙ

Кафедра клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии последилового образования; 123995 Москва, ул. Баррикадная, 2/1

### Three Lives of Captopril in the Era of Evidence Based Medicine

S.R. GILYAREVSKY

Russian Medical Academy of Postgraduate Education; ul. Barrikadnaya, 2/1, 123995 Moscow, Russia

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

При поиске в базе данных Medline по ключевому словосочетанию «ACE inhibitors», т.е. «ингибиторы АПФ», выявляется 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 данном 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 короткодействующим антагонистам кальция пришли длительно действующие препараты. При выборе  $\beta$ -адреноблокатора для лечения разных ССЗ и их осложнений также стараются отдавать предпочтение более современным препаратам, способность которых изменять прогноз доказана. Даже среди лекарственных средств, относящихся к классу блокаторов рецепторов ангиотензина II (АТII), который появился относительно недавно, индивидуальная эффективность препаратов становится достаточно очевидной. В то же время в современных клинических рекомендациях по лечению ССЗ и их осложнений приводятся 10 ингибиторов АПФ, включая 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 исследования ASCOT-BPLA [4], на основании которых был сделан вывод, что использование тактики гипотензивной терапии, основанной на применении дигидропиридинового антагониста кальция в сочетании с ингибитором

АПФ, по сравнению с тактикой, основанной на применении атенолола в сочетании с тиазидным диуретиком, приводит к статистически значимому снижению частоты развития тяжелых осложнений ССЗ.

Кроме того, данные, полученные в ходе исследования SAFE (Conduit Artery Function Evaluation) [5], также способствовали изменению представления об эффективности использования  $\alpha$ -адреноблокаторов в качестве гипотензивных средств первого ряда.

Результаты исследования SAFE [5], включившего 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 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 неблагоприятных исходов при использовании двух режимов гипотензивной терапии в исследовании ASCOT. Данные, полученные в ходе исследования ASCOT-BPLA, еще 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 приема каптоприла у больных с сердечной недостаточностью и/или систолической дисфункцией левого желудочка

Впервые возможность изменения прогноза в связи с применением каптоприла была доказана в крупном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) [6]. В исследовании был включен 2231 больной, у которого через 3–16 сут после инфаркта миокарда (ИМ) фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) составляла 40% и менее, но отсутствовали клинические проявления сердечной недостаточности (СН) или ишемии миокарда. Больные были рандомизированно распределены в группы приема каптоприла ( $n=1115$ ) или плацебо ( $n=1116$ ); продолжительность наблюдения достигала 42 мес. Прием каптоприла начинали с дозы 12,5 мг 3 раза в сутки, затем дозу увеличивали до 25 мг 3 раза в сутки до момента выписки больного. На фоне приема этой дозы больных выписывали из стационара. В последующем при хорошей переносимости дозу повышали до 50 мг 3 раза в сутки. Прием каптоприла по сравнению с плацебо приводил к статистически значимому снижению относительного риска (ОР) смерти от любой причины на 19% при 95% довери-

тельном интервале (ДИ) от 3 до 32% ( $p=0,019$ ), ОР смерти от осложненной ССЗ на 21% (95% ДИ от 5 до 35%;  $p=0,014$ ); ОР развития тяжелой СН на 37% (95% ДИ от 20 до 50%;  $p=0,001$ ); ОР развития СН, при которой требовалась госпитализация, на 22% (95% ДИ от 4 до 37%;  $p=0,019$ ); ОР развития повторного ИМ на 25% (95% ДИ от 5 до 40%;  $p=0,015$ ). Таким образом, впервые было показано, что применение каптоприла позволяет снизить смертность больных с дисфункцией ЛЖ после ИМ.

Следует отметить, что в испытании SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) Prevention [7] применение эналаприла по сравнению с плацебо у больных с бессимптомной дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ 35% и менее) не приводило к статистически значимому снижению риска смерти от любой причины (снижение ОР=8% при 95% ДИ от -8 до 21%;  $p=0,30$ ). В отличие от каптоприла в исследовании SAVE прием эналаприла в исследовании SOLVD Prevention не вызывал и статистически значимого снижения риска смерти от осложненной ССЗ (снижение ОР=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 острым ИМ. В группе вмешательства в течение первых 24 ч после развития симптомов ИМ внутривенно вводили эналаприлат с последующим переходом на прием эналаприла. В группе вмешательства по сравнению с контрольной группой 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% больных;  $p<0,001$ ). На этом фоне в группе приема 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 прием исследуемых препаратов в течение первых 24 ч после развития симптомов ИМ. Через 5 нед терапии ОР смерти в группе применения каптоприла по сравнению с группой плацебо статистически значимо снижался на 7%, (7,19 и 7,69% соответственно;  $p=0,02$ ), причем наиболее выраженный эффект применения каптоприла отмечался у больных с высоким риском развития неблагоприятных клинических исходов (ранее перенесенный ИМ, подъем сегмента ST, а также дисфункция ЛЖ).

Результаты исследования CCS (Chinese Cardiac study) [10] также свидетельствовали о сходной эффективности применения каптоприла у больных острым ИМ. В целом в это исследование были включены 14 962 больных, госпитализированных в течение 36 ч (в среднем через 16,6±10,2 ч) после развития симптомов предполагаемого ИМ, у которых не было явных противопоказаний к применению ингибиторов АПФ (в частности, стойкой

гипотонии или гиповолемии, возникшей вследствие длительного применения диуретиков). Больных рандомизированно распределяли в группы каптоприла или плацебо в течение 4 нед. Больные начинали прием каптоприла по 6,25 мг, через 2 ч каптоприл применяли по 12,5 мг, а после этого — по 12,5 мг 3 раза в сутки. Применение каптоприла по сравнению с плацебо приводило к статистически незначимому снижению смертности в течение 4 нед (9,12 и 9,74% соответственно;  $p=0,20$ ); однако частота развития СН при использовании каптоприла по сравнению с плацебо снижалась статистически значимо (17,0 и 18,7% соответственно;  $p=0,01$ ). Отмечено также статистически значимое снижение и комбинированного показателя общей смертности и частоты развития СН (21,5 и 23,1% соответственно;  $p=0,02$ ). Следует подчеркнуть, 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 острым ИМ в течение 3 мес одинаково положительно влияло на функцию ЛЖ и показатели его ремоделирования [11]. В другом исследовании не удалось выявить статистически значимых различий между влиянием каптоприла и деллаприла на функцию ЛЖ и гемодинамические показатели больных острым ИМ [12].

Доказательство эффективности применения каптоприла при лечении артериальной гипертонии

В исследовании CAPPP (CAPtopril Prevention Project) [13], проспективное рандомизированное открытое исследование с применением слепого метода при оценке клинических исходов, были включены 10 985 больных 25—66 лет с диастолическим АД не ниже 100 мм рт.ст. Больные были рандомизировано распределены в группы приема каптоприла или стандартной терапии (в-адреноблокаторы и/или тиазидные диуретики). Продолжительность наблюдения достигала 6,1 года. Начальная доза каптоприла составляла 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 в-адреноблокаторов и диуретиков; допускалось их сочетанное применение.

Исходный уровень АД в группе приема 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.; в обоих случаях  $p<0,0001$ ), так и у больных, у которых такая терапия уже 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 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 вследствие терапии АД, группы каптоприла и стандартной терапии статистически значимо не различались по основному комбинированному показателю — частоте 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;  $p=0,044$ ).

Эффекты применения каптоприла были достигнуты при начальном использовании препарата 1 раз в сутки у 48% больных. В ходе исследования во многих случаях чередовали прием каптоприла 1 или 2 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, включившего 51 больного с ранее не леченной АГ, свидетельствуют о статистически более выраженном влиянии каптоприла по сравнению с метопрололом на выраженность гипертрофии ЛЖ [14]. На фоне одинакового снижения уровня АД прием каптоприла через 12 мес приводил к статистически значимо более выраженному уменьшению индекса массы миокарда ЛЖ (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 при анализе подгруппы больных СД [15]. Из 10 985 больных, включенных 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 СД из группы каптоприла по сравнению с группой стандартной терапии отмечалось статистически значимое снижение на 41% риска развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной комбинированный показатель (смертельный и несмертельный ИМ и инсульт, а также смерть от других осложнений ССЗ; ОР=0,59;  $p=0,018$ ), причем риск развития ИМ в группе каптоприла статистически значимо снижался на 64% (ОР=0,34;  $p=0,002$ ). Кроме того, прием каптоприла приводил и к статистически значимому снижению общей смертности (ОР=0,54;  $p=0,034$ ). Такое преимущество применения каптоприла по сравнению с в-адреноблокаторами и/или тиазидными диуретиками выявлялось, несмотря на более выраженный гипотензивный эффект стандартной терапии. При практически одинаковом исходном уровне АД в группе каптоприла и стандартной терапии (163,6/97,1 и 163,3/97,3 мм рт.ст. соответственно) в целом в ходе 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 сравнения групп по уровню 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 приема ингибиторов АПФ с другими препара-

ми для достижения желаемых уровней АД у больных СД. Действительно, добиться желаемого уровня АД значительно труднее у больных с АГ и СД. Результаты одного из обсервационных исследований свидетельствуют, что только 11% больных СД 2-го типа достигают желаемого уровня АД <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 диабетологов, 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 АПД, причем при необходимости достижения желаемого уровня АД к терапии целесообразно добавлять тиазидный диуретик [17]. Так что применение комбинированного препарата с фиксированными дозами (КПФД), содержащего ингибитор АПФ и тиазидный диуретик, в частности известного во всем мире капозида, 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 путем добавления к терапии ингибиторов АПФ [18]. Механизм усиления гипотензивного действия тиазидного диуретика за счет добавления к терапии ингибитора АПФ, таким образом, связан с тем, что диуретики повышают активность РААС за счет уменьшения объема плазмы, а ингибиторы АПФ снижают активность РААС [18]. По крайней мере такое объяснение представляется наиболее обоснованным при использовании гидрохлортиазида (ГХТ) 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-го типа. Результаты недавно выполненного обсервационного исследования [19], включившего данные о 436 больных СД 2-го типа, свидетельствуют, 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-го типа и МАУ (30–300 мг/сут), у которых был нормальный уровень АД [20]. Продолжи-

тельность наблюдения достигала 8 лет. Развитие диабетической нефропатии определяли при появлении стойкой альбуминурии  $>300$  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-го типа, имеющих нормальный уровень АД, была подтверждена в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включившем 92 больных [21]. Прием каптоприла по 50 мг/сут по сравнению с плацебо в течение 2 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., диастолического АД — на 10 мм рт.ст., начальная гипотензивная терапия должна включать два препарата, в том числе при использовании их в виде КПФД [3, 21]. С патофизиологической точки зрения наиболее обоснованным считается сочетанное применение ингибиторов АПФ с тиазидными диуретиками или антагонистами кальция. Именно такие сочетания применялись в большинстве клинических испытаний гипотензивных препаратов на 2-м 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 прием препаратов трех классов: ингибитора АПФ, антагониста кальция и тиазидного диуретика [22].

Очевидно, что в этих случаях представляется обоснованным использование КПФД, в том числе содержащих ингибиторы АПФ и тиазидные диуретики, поскольку применение таких препаратов эффективно при приеме 1 раз в день (в отличие от монотерапии большинством ингибиторов АПФ). В открытом исследовании [23], включившем 34 976 больных (средний возраст  $58,5 \pm 11,4$  года) со слабовыраженной или умеренной АГ, которая плохо поддавалась лечению другими гипотензивными средствами, применение комбинированного препарата каптоприла, содержащего 25 или 50 мг каптоприла и ГХТ, 1 раз в сутки в течение 8 нед приводило к статистически значимому снижению уровня АД. В среднем уровень систолического АД снижился со  $175 \pm 16$  до  $150 \pm 13$  мм рт.ст., диастолического — со  $103 \pm 5$  до  $88 \pm 7$  мм рт.ст. (для обоих показателей  $p < 0,001$ ). При этом ответная реакция на прием каптоприла отмечалась у 87,2% больных. По данным специальной анкеты, прием каптоприла был признан более эффективной терапией по сравнению с предшествующим применением других гипотензивных средств и лишь 5% больных считали использование каптоприла недостаточно эффективным. Побочные эффекты, в основном слабовыраженные, отмечались у 7,4% больных. Полностью прекратили прием каптоприла, в том числе из-за перехода на терапию другими препаратами, только 12,9% больных [23].

Обоснованность применения каптоприла, содержащего 50 мг каптоприла и 25 мг ГХТ, 1 раз в сутки была подтверждена и в двойном слепом рандомизированном

перекрестном исследовании, включившем 199 больных со слабовыраженной и умеренной АГ, у которых ранее уже был достигнут желаемый уровень АД за счет сочетанного приема каптоприла по 25 мг и ГХТ по 12,5 мг 2 раза в сутки в виде отдельных препаратов [24]. Больных рандомизированно распределяли в группу начального приема 1 раз в сутки КПФД, содержащего каптоприл и ГХТ по 50 и 25 мг соответственно, и начального применения 2 раза в сутки КПФД, который содержал каптоприл и ГХТ по 25 и 12,5 мг соответственно; такая терапия продолжалась 6 нед. Затем режим приема препарата изменяли и терапия КПФД, содержащим каптоприл и ГХТ, продолжалась еще 6 нед. По данным измерения АД в клинике, отмечалось примерно одинаковое снижение уровня диастолического АД при использовании препарата 1 и 2 раза в сутки (уровень диастолического АД снижался до 91,6 и 91,3 мм рт.ст. соответственно). При однократном приеме препарата по сравнению с двукратным приемом уровень систолического АД был не намного выше (141,2 и 139,1 мм рт.ст. соответственно), хотя различие и достигало статистической значимости ( $p=0,02$ ). В то же время одно- и двукратный прием препарата сопровождался достижением одинакового уровня АД по данным длительной регистрации АД в амбулаторных условиях (систолического АД до  $133,7 \pm 13,0$  и  $132,4 \pm 11,0$  мм рт.ст. соответственно 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 приема КПФД, содержащего каптоприл 50 мг и ГХТ 25 мг, 1 раз в сутки была такой же, как приема КПФД, содержащего каптоприл 25 мг и ГХТ 12,5 мг, но 2 раза в сутки [24].

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

Нередко врачи опасаются применять тиазидные диуретики в составе комбинированной гипотензивной терапии у больных СД 2-го типа. Хотя распространено мнение о том, что применение тиазидных диуретиков приводит к увеличению риска развития СД 2-го типа, в исследованиях SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) [25] и EWPHE (Working Party on High Blood Pressure in the Elderly) [26] тактика лечения, основанная на применении тиазидных диуретиков, приводила к лишь статистически незначимому увеличению частоты развития СД 2-го типа (ОР=1,2 при 95% ДИ от 0,9 до 1,5 и ОР=1,5 при 95% ДИ от 0,85 до 2,6 соответственно). В то же время прием каптоприла (у части больных одновременно с диуретиком) по сравнению со стандартной терапией в-адреноблокатором и/или диуретиком в исследовании SAPPР 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 приема 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 больными продолжалось еще 10 лет. В ходе выполнения основной части исследования применение антигипертензивной терапии, основанной на приеме 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 приема хлорталидона. Результаты длительного наблюдения за участниками исследования SHER в течение 14,3 года свидетельствовали, что смертность от осложненной ССЗ оставалась статистически значимо ниже в группе приема тиазидного диуретика по сравнению с группой плацебо (19 и 22% соответственно; стандартизованное отношение риска 0,854 при 95% ДИ от 0,751 до 0,972) [28]. Наличие у больных СД ( $n=799$ ) при включении в исследование сопровождалось увеличением смертности от осложнений ССЗ (стандартизованное отношение риска 1,659 при 95% ДИ от 1,413 до 1,949) и общей смертности (стандартизованное отношение риска 1,510 при 95% от 1,347 до 1,693). Сахарный диабет, развившийся в ходе исследования в группе плацебо ( $n=169$ ), также сопровождался статистически значимым увеличением смертности от ССЗ (стандартизованное отношение риска 1,562 при 95% ДИ от 1,117 до 2,184) и общей смертности (стандартизованное отношение риска 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 (стандартизованное отношение риска 1,043 при 95% ДИ от 0,745 до 1,459) или общей смертности (стандартизованное отношение риска 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 больного в исследование, при длительном наблюдении приводило к статистически значимому снижению смертности от осложнений ССЗ (стандартизованное отношение риска 0,688 при 95% ДИ от 0,526 до 0,848) и общей смертности (стандартизованное отношение риска 0,805 при 95% ДИ от 0,680 до 0,952). Таким образом, терапия, основанная на применении тиазидного диуретика, сопровождалась сохранением положительных ее эффектов и при длительном наблюдении, особенно у больных СД. Следует еще раз подчеркнуть, что при развитии СД на фоне приема тиазидного диуретика не происходило увеличения частоты неблагоприятных клинических исходов, а прогноз таких больных в целом был лучше, чем при наличии у больного СД до включения в исследование.

Таким образом, данные, полученные в ходе длительного наблюдения за участниками исследования SHER, свидетельствуют о безопасности применения диуретиков у больных СД. Тем более их использование должно быть безопасно при сочетанном приеме с ингибиторами АПФ.

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 учетом дополнительных факторов прием диуретиков переставал быть статистически значимым фактором риска развития подагры, т.е. кажущееся увеличение частоты развития подагры на фоне приема диуретиков могло быть связано с дополнительными 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 АПФ 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 хронической сердечной недостаточностью (ХСН) будет безопаснее 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 распределили в группы приема лозартана по 50 мг/сут или каптоприла по 150 мг/сут в течение 48 нед. Результаты исследования свидетельствовали об одинаковой частоте 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 распределили в группы приема 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 группами лозартана и каптоприла в общей смертности (ежегодная смертность достигала 11,7 и 10,4% соответственно; отношение риска 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; отношение риска 1,25 при 95% ДИ от 0,98 до 1,60;  $p=0,08$ ), т.е. при использовании каптоприла отмечалась тенденция к снижению как общей смертности, так и частоты внезапно наступившей смерти или остановки кровообращения с успешной реанимацией.

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

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

В исследовании OPTIMAAL (Optimal Trial In Myocardial infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan) [32] сравнивалась эффективность применения блокатора рецепторов АПФ лозартана и ингибитора АПФ каптоприла при ИМ с признаками СН или дисфункции ЛЖ [32]. В исследовании были включены 5477 больных 50 лет и старше с подтвержденным диагнозом острого ИМ и признаками СН в острой фазе ИМ или ИМ с подъемом сегмента ST. Больных рандомизировано распределили в группы приема 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 (18%) и 447 (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 АПФ 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 мес. В исследование были включены 14 808 больных 18 лет и старше с острым ИМ, возникшим в течение предшествующих 0,5–10 сут и сопровождавшимся клиническими или рентгенологическими признаками СН, а также признаками дисфункции ЛЖ (ФВ ЛЖ  $\leq 0,35$  по данным эхокардиографии или контрастной ангиографии и ФВ  $\leq 0,40$  по данным радиоизотопной вентрикулографии). В ходе исследования больные получали валсартан (начальная доза 20 мг/сут;  $n=4909$ ), каптоприл (начальная доза 6,25 мг/сут;  $n=4909$ ) или оба препарата (в тех же начальных дозах;  $n=4885$ ). При хорошей переносимости постепенно дозу валсартана увеличивали до 160 мг 2 раза в сутки, каптоприла — до 50 мг 3 раза в сутки, а при комбинированной терапии валсартана — до 80 мг 2 раза в сутки и каптоприла — до 50 мг 3 раза в сутки. Основным критерием оценки была общая смертность.

За время наблюдения в группах валсартана, комбинированной терапии и каптоприла умерли 979 (19,9%), 941 (19,3%) и 958 (19,5%) больных соответственно (при сравнении групп валсартана и каптоприла 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 1 год смертность в группах валсартана, комбинированной терапии и каптоприла составила 12,5, 12,3 и 13,3% соответственно. Между этими группами не установлено также различий в комбинированном показателе смертности от ССЗ, частоты развития повторного ИМ и госпитализаций по поводу СН.

Таким образом, в ходе исследования VALIANT не было выявлено преимуществ применения валсартана по сравнению с каптоприлом при остром ИМ, осложнившимся СН, дисфункцией ЛЖ или их сочетанием.

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

«Третья жизнь» каптоприла: результаты экспериментальных или предварительных клинических исследова-

ний для оценки использования каптоприла в разных клинических ситуациях

Влияние каптоприла на функцию эндотелия сосудов

Недавно полученные данные экспериментальных исследований на животных свидетельствуют, что применение каптоприла по сравнению с эналаприлом более эффективно уменьшает выраженность дисфункции эндотелия, вызванной гипергомоцистеинемией, которая возникла после введения метионина [34]. Авторы предположили, что более высокая эффективность каптоприла была обусловлена наличием сульфгидрильной группы в составе его молекулы.

Результаты другого экспериментального исследования свидетельствуют, что *in vitro* применение каптоприла сопровождается уменьшением дисфункции эндотелия, вызванной продуктами окисления белков [35].

Применение каптоприла и лозартана у крыс со спонтанной АГ приводило к уменьшению выраженности дисфункции эндотелия за счет не только усиления зависящего от оксида азота расслабления, но и уменьшения сокращения в ответ на действие эндотелиального фактора сокращения [36], причем увеличение расслабления в ответ на введение супероксиддисмутазы отмечалось только при использовании каптоприла.

#### Данные о применении каптоприла у больных с аортальным стенозом

Несмотря на то что во многих клинических ситуациях ингибиторы АПФ широко применяются у больных с СН, при аортальном стенозе (АС) врачи стараются избежать назначения этих препаратов, опасаясь развития артериальной гипотонии. В исследовании SCOPE-AS (Symptomatic Cardiac Obstruction — Pilot Study of Enalapril in Aortic Stenosis) [37] оценивали переносимость и эффективность применения ингибитора АПФ эналаприла по сравнению с плацебо при выраженном АС с клиническими проявлениями. Переносимость физических нагрузок статистически значимо улучшилась в обеих группах, но в группе ингибитора АПФ это улучшение было более выраженным. Расстояние, которое больные могли пройти за 5 мин, в группе эналаприла увеличилось с  $330 \pm 157$  до  $402 \pm 150$  м ( $p=0,0001$ ), а в группе плацебо — с  $349 \pm 147$  до  $376 \pm 174$  м ( $p=0,04$ ). Больные с нормальной систолической функцией ЛЖ в целом хорошо переносили терапию эналаприлом. Однако у 3 (38%) из 8 больных с выраженной застойной СН возникла артериальная гипотония. Таким образом, результаты этого исследования свидетельствуют, что, хотя в целом применение эналаприла у больных с клиническими проявлениями выраженного АС статистически значимо улучшало переносимость физических нагрузок и уменьшало выраженность одышки, риск развития артериальной гипотонии оказался повышенным при наличии застойной СН, снижении ФВ ЛЖ и исходно низком систолическом АД.

Учитывая данные, полученные в ходе исследования SCOPE-AS, которые принципиально свидетельствуют в пользу применения ингибиторов АПФ для лечения больных с АС, но указывают на частоту развития гипотонии у наиболее тяжелобольных, следует вспомнить более ранние исследования, в которых оценивались переносимость и эффективность приема каптоприла у больных с АС.

В двух обсервационных исследованиях прием каптоприла больными с АС не вызывал выраженного эффекта первой дозы. В исследовании С. Martinez-Sanchez и

соавт. [38] были включены 22 больных с АС, из них у 7 была СН. Применение каптоприла приводило к небольшому снижению систолического АД, которое не сопровождалось ухудшением клинического состояния больных. В подгруппе больных с СН на фоне приема каптоприла было отмечено увеличение минутного объема сердца на 46% ( $p=0,04$ ).

В исследовании А. Ггасе и соавт. [39] каптоприл применяли у 8 больных с выраженным АС, у которых выполнение операции считалось невозможным. Применение каптоприла не приводило к статистически значимому снижению уровня АД. Только у 2 больных не было отмечено положительного влияния каптоприла на гемодинамику. У остальных 6 больных были выявлены увеличение минутного объема сердца на 21%, а также статистически значимое снижение «давления заклинания» легочных капилляров. Все 8 больных удовлетворительно переносили прием каптоприла по 12,5 мг 3 раза в сутки. Улучшение гемодинамических показателей у 6 больных сопровождалось уменьшением клинических симптомов.

Таким образом, хотя данные о безопасности применения каптоприла были получены лишь в ходе небольших обсервационных исследований, они позволяют предположить, что применение каптоприла при выраженном АС может быть безопаснее, чем прием эналаприла.

Предварительные данные об эффективности применения проникающих в мозг ингибиторов АПФ для профилактики прогрессирования болезни Альцгеймера

Имеются данные о том, что действие отдельных компонентов ренин-ангиотензиновой системы играет важную роль в процессах обучения и памяти [40, 41]. При болезни Альцгеймера отмечается повышение уровня АПФ в гиппокампе, коре лобных долей головного мозга и хвостом ядре [40]. На экспериментальных моделях болезни Альцгеймера у животных применение ингибиторов АПФ, проникающих в мозг, сопровождалось уменьшением выраженности повреждения нейронов и улучшением поведенческих реакций [41]. Более того, были получены данные, позволяющие предположить, что применение ингибиторов АПФ, проникающих в мозг, может снизить частоту развития болезни Альцгеймера у больных АГ пожилого возраста [42].

В проспективном рандомизированном исследовании с параллельными группами оценивали эффективность применения проникающих в мозг ингибиторов АПФ (каптоприл по 37,5 мг/сут или периндоприл по 2 мг/сут; группа А) или не проникающих в мозг ингибиторов АПФ (эналаприл по 5 мг/сут или имидаприл по 5 мг/сут; группа В) и антагонистов кальция (нифедипин по 20 мг/сут или нилвадипин 4 мг/сут; группа С) [43]. В исследовании были включены 162 больных 65 лет и старше со слабовыраженной или умеренной болезнью Альцгеймера при значении по шкалам анкеты MMSE (Mini-Mental State Examination) от 13 до 23 в отсутствие признаков перенесенного инсульта; СД, при котором требуется применение инсулина; других эндокринных заболеваний; бронхиальной астмы или обструктивных заболеваний легких; повышенного уровня систолического АД или диастолического АД — выше 140 и 90 мм рт.ст. соответственно. Продолжительность наблюдения достигала 12 мес. Основным показателем было изменение по шкалам MMSE. Исходно среднее значение по шкалам MMSE в группах А, В и С статистически значимо не различалось: 19,3±0,5, 20,7±0,4 и 20,5±0,4 соответственно ( $p>0,4$ ). Выявленность снижения по шкалам MMSE

была статистически значимо меньше в группе А ( $-0,6±0,1$ ) по сравнению с группой В ( $-4,6±0,3$ ;  $p=0,0023$ ) или группой С ( $-4,9±0,3$ ;  $p<0,001$ ). Таким образом, на фоне применения проникающих в мозг ингибиторов АПФ (каптоприла или периндоприла) в отличие от приема не проникающих в мозг ингибиторов АПФ (эналаприла или имидаприла) или антагонистов кальция отмечалось замедление снижения познавательных функций, отражающих прогрессирование болезни Альцгеймера.

### Влияние каптоприла на агрегацию тромбоцитов

Результаты исследования, в котором, используя образцы крови 320 больных ИБС или АГ, сравнивали влияние ингибиторов АПФ на агрегацию тромбоцитов [44], свидетельствовали, что применение каптоприла и рамиприла в отличие от эналаприла приводило к уменьшению агрегации тромбоцитов, вызываемой коллагеном. Агрегация тромбоцитов, вызываемая аденозиндифосфатом, статистически значимо подавлялась только в присутствии каптоприла (на 46%;  $p<0,05$ ); применение рамиприла сопровождалось лишь тенденцией к снижению агрегации (на 32%;  $p>0,05$ ); в присутствии эналаприла агрегация не изменялась. Таким образом, по крайней мере *ex vivo* каптоприл эффективнее уменьшал повышенную агрегацию тромбоцитов по сравнению с рамиприлом и эналаприлом.

### Эффективность применения каптоприла при миокардите

Эффективность применения каптоприла была установлена на экспериментальной модели аутоиммунного миокардита у мышей [45]. Добавление каптоприла к питьевой воде с достижением концентрации препарата 75 мг/л по сравнению с контролем приводило к уменьшению выраженности миокардита (к уменьшению выраженности гипертрофии миокарда, а также миеоиндуцированных реакций клеточного иммунитета замедленного типа).

Эффективность применения каптоприла была установлена и в другом исследовании, проведенном на мышах, которые предварительно были заражены *Trypanosoma cruzi* с целью создания экспериментальной модели болезни Чагаса [46]. (Болезнь Чагаса вызывается протозойной инфекцией *Trypanosoma cruzi*; она считается частой причиной смерти в странах Южной и Центральной Америки. В мире насчитывают от 16 до 18 млн инфицированных людей) [47]. Поражение сердца при болезни Чагаса рассматривают как потенциально смертельную форму дилатационной кардиомиопатии, которая развивается примерно у 30% инфицированных. Применение каптоприла (в виде питьевой воды с концентрацией препарата 5 мг/л) приводило к статистически значимому уменьшению выраженности некроза и фиброза миокарда экспериментальных животных. При увеличении дозы каптоприла отмечался также противовоспалительный эффект. Как и в предыдущем исследовании, применение каптоприла приводило к уменьшению выраженности реакции гиперчувствительности замедленного типа.

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. Данные об эффективности применения каптоприла, полученные в сравнительных исследованиях с плацебо или стандартной терапией и в сравнительных испытаниях каптоприла с блокаторами рецеп-

торов АТII, позволили некоторым авторам сделать вывод, что «к началу XXI века каптоприл сохранит устойчивое место среди препаратов для лечения ССЗ» [48].

## 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;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—e82.
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. Dahluf 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. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. et al. 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;327:689—691.
8. Swedberg K., Held P., Kjekshus 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—S42.
18. Sica D.A. Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension: the cycle repeats. *Drugs* 2002;62:443—462.
19. 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].
20. 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.
21. 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.
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—S647.
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. *Liu Y.H., Liu L.Y., Wu J.X. et al.* Comparison of captopril and enalapril to study the role of the sulfhydryl-group in improvement of endothelial dysfunction with ACE inhibitors in high dieted methionine mice. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47:82—88.
35. *Chen S., Liu L., Sun X. et al.* Captopril restores endothelium-dependent relaxation induced by advanced oxidation protein products in rat aorta. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;46:803—809.
36. *Rodrigo E., Maeso R., Munoz-Garcia R. et al.* Endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats: consequences of chronic treatment with losartan or captopril. *J Hypertens* 1997;15:613—618.
37. *Chockalingam A., Venkatesan S., Subramaniam T., et al.* Safety and efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in symptomatic severe aortic stenosis: Symptomatic Cardiac Obstruction-Pilot Study of Enalapril in Aortic Stenosis (SCOPE-AS). *Am Heart J* 2004;147:4:L1—L8.
38. *Martinez-Sanchez C., Henne O., Arceo A. et al.* Hemodynamic effects of oral captopril in patients with severe aortic stenosis. *Arch Inst Cardiol Mex* 1996;66:322—330.
39. *Grace A.A., Brooks N.H., Schofield P.M.* Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibitors in severe symptomatic aortic stenosis. *Eur Heart J* 1991;12:Suppl: Abstr:129.
40. *Savaskan E., Hock C., Olivieri G. et al.* Cortical alterations of angiotensin converting enzyme, angiotensin II and AT1 receptor in Alzheimer's dementia. *Neurobiol Aging* 2001;22:541—546.
41. *Hirawa N., Uehara Y., Kawabata Y. et al.* Long-term inhibition of rennin-angiotensin system sustains memory function in aged Dahl rats. *Hypertension* 1999;34:496—502.
42. *Ohrui T., Matsui T., Yamaya M. et al.* ACE inhibitors and incidence of Alzheimer's disease in Japan. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:649—650.
43. *Ohrui T., Tomita N., Sato-Nakagawa T. et al.* Effects of brain-penetrating ACE inhibitors on Alzheimer disease progression. *Neurology* 2004;63:1324—1325.
44. *Skowasch D., Viktor A., Schneider-Schmitt M. et al.* Differential antiplatelet effects of angiotensin converting enzyme inhibitors: Comparison of ex vivo platelet aggregation in cardiovascular patients with ramipril, captopril and enalapril. *Clin Res Cardiol* 2006;95:212—216.
45. *Godsel L.M., Leon J.S., Wang K. et al.* Captopril Prevents Experimental Autoimmune Myocarditis. *J Immunol* 2003;171:346—352.
46. *Leon J.S., Wang K., Engman D.M.* Captopril Ameliorates Myocarditis in Acute Experimental Chagas Disease. *Circulation* 2003;107:2264—2269.
47. *Moncayo A.* Progress towards interruption of transmission of Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999;94:Suppl 1:401—404.
48. *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.

Поступила 20.09.06