

Гиляревский С. Р.¹, Кулибаба Е. В.², Побединская Т. А.³,
Родюкова И. С.⁴, Манько К. С.⁵, Тимошина Е. В.⁵

¹ ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

² ГБУЗ ВО «ГБ № 4 г. Владимира», Владимир, Россия

³ Поликлиника № 2 ОБУЗ «ИКБ им. Куваевых», Иваново, Россия

⁴ Клиническая больница АО ГК «Медси» в Отрадном, Москва, Россия

⁵ АО «АКРИХИН», Москва, Россия

МНОГОЦЕНТРОВОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ЭФФЕКТА ПРЕПАРАТА КАПТОПРИЛА У ПАЦИЕНТОВ С НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ПРИЕМА БЛОКАТОРОВ РЕНИН- АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ

Цель	Оценка эффективности и безопасности однократного сублингвального применения каптоприла у пациентов с неэффективным лечением артериальной гипертензии (АГ), несмотря на постоянный прием длительно действующих ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА). Безопасность однократного дополнительного приема короткодействующего ингибитора АПФ для купирования подъемов артериального давления (АД) у пациентов с АГ, принимающих ингибиторы АПФ или БРА, изучена недостаточно.
Материал и методы	Многоцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое фармакодинамическое исследование. В исследование включали мужчин и женщин в возрасте от 18 до 65 лет с установленным диагнозом АГ и неэффективным лечением, несмотря на регулярный прием постоянных доз антигипертензивных препаратов в течение не менее 3 нед до включения в исследование в отсутствие пропусков приема в течение предшествующих 3 дней. Пациентов в соотношении 1:1 распределяли в группу сублингвального применения Капотена в дозе 25 мг (группа каптоприла) и группу плацебо. В отсутствие достаточного эффекта через 30 мин в каждой группе применялась дополнительная доза исследуемого препарата (Капотен 25 мг или соответствующее плацебо).
Результаты	В исследование были включены 114 пациентов (по 57 пациентов в каждую группу). Исходный уровень систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) до приема исследуемого препарата между группами существенно не различался. Через 1 ч в группе каптоприла и группе плацебо после приема исследуемого препарата снижение САД в среднем составляло 22,0±10,7 и 11,8±11,9 мм рт. ст. соответственно ($p<0,001$). Через 1 ч в группе после приема каптоприла снижение ДАД в среднем составляло 14,1±8,3 и 7,5±5,8 мм рт. ст. соответственно ($p<0,001$). Необходимость приема второй дозы в группе каптоприла и группе плацебо составляла 12,3 и 75,4% соответственно.
Заключение	Полученные в ходе исследования результаты подтверждают эффективность и безопасность применения каптоприла по сравнению с использованием плацебо у пациентов с выраженным повышением АД в отсутствие поражения органов-мишеней, что подтверждает обоснованность использования каптоприла в такой клинической ситуации в качестве препарата первого ряда.
Ключевые слова	Артериальная гипертензия; повышение артериального давления; Капотен; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; блокаторы рецепторов ангиотензина II
Для цитирования	Gilyarevsky S.R., Kulibaba E.V., Pobedinskaya T.A., Rodyukova I.S., Manko K.S., Timoshina E.V. Multicenter Prospective Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pharmacodynamic Study of The Additional Antihypertensive Effect of the Drug in Patients With Uncontrolled Arterial Hypertension Against the Background of Taking Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers. <i>Kardiologiya</i> . 2025;65(7):28–36. [Russian: Гиляревский С.Р., Кулибаба Е.В., Побединская Т.А., Родюкова И.С., Манько К.С., Тимошина Е.В. Многоцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое фармакодинамическое исследование дополни-

тельного антигипертензивного эффекта препарата каптоприла у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией на фоне приема блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Кардиология. 2025;65(7):28–36].

Автор для переписки

Гиляревский Сергей Руджерович. E-mail: sgilarevsky@yandex.ru

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) относится к наиболее распространенным факторам риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти от осложнений ССЗ у жителей России [1]. Смертность от осложнений АГ в США за последние 25 лет увеличилась в 2 раза [2], что во многом обусловлено низкой частотой достижения целевого уровня артериального давления (АД). В России частота достижения целевых уровней АД также низкая и составляет около 20% [3]. Имеется большое число доказательных данных, свидетельствующих, что риск развития осложнений ССЗ зависит не только от уровня АД, но и продолжительности его сохранения в терапевтическом диапазоне [4, 5]. В связи с этим привлекают внимание эпизоды повышения АД, при которых в некоторых случаях может потребоваться применение препаратов, которые быстро уменьшают выраженность повышения АД.

Известно, что течение АГ может осложняться эпизодами клинически значимого повышения АД. В зависимости от наличия признаков поражения органов-мишеней такие эпизоды обозначают как гипертонический криз (при наличии поражения) или как внезапное выраженное индивидуально-значимое повышение АД (в отсутствие поражения). В случае развития гипертонического криза пациент госпитализируется в отделение интенсивной терапии и при необходимости контролируемого снижения АД в таких случаях используют только парентеральные антигипертензивные средства.

При клинически значимом повышении АД в отсутствие поражения органов-мишеней, но при наличии клинических проявлений многие эксперты предлагают использовать антигипертензивные препараты с быстрым началом действия, применяемые перорально или сублингвально. По мнению российских экспертов, каптоприл в наибольшей степени соответствует требованиям, предъявляемым к препаратам для купирования выраженного повышения АД, которое не сопровождается поражением органов-мишеней [6].

Несмотря на эффективность антигипертензивной терапии (АГТ) препаратами, блокирующими активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – РААС (т.е. ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента – АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II – БРА), при сочетанном применении таких средств может увеличиваться риск развития нарушения функции почек и артериальной гипотонии. Такие опасения ста-

ли основанием считать нецелесообразным сочетанный прием блокаторов РААС, относящихся к разным классам, что отражено в клинических рекомендациях Российского кардиологического общества и Минздрава РФ 2024 г. Однако безопасность однократного дополнительного приема короткодействующего ингибитора АПФ для купирования подъемов АД у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ или БРА, изучена недостаточно. Настоящее исследование было предпринято для изучения эффективности и безопасности однократного приема каптоприла у пациентов с неэффективным лечением АГ, несмотря на применение блокаторов РААС. Следует напомнить, что Капотен был одобрен к применению более 40 лет назад и в настоящее время остается стандартным препаратом для быстрого снижения АД при клинически значимом повышении АД в отсутствие поражения органов-мишеней [6].

Цель

Оценка эффективности и безопасности однократного сублингвального применения каптоприла (препарат Капотен в дозе 25 мг) у пациентов с неэффективным лечением АГ, несмотря на постоянный прием длительно действующих ингибиторов АПФ или БРА.

Материал и методы

Многоцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое фармакодинамическое исследование. В исследование включали мужчин и женщин в возрасте от 18 до 65 лет с установленным диагнозом АГ и неэффективным лечением, несмотря на регулярный прием постоянных доз антигипертензивных препаратов в течение не менее 3 нед до включения в исследование в отсутствие пропусков приема в течение предшествующих 3 дней (монотерапия ингибитором АПФ или БРА или сочетанное применение ингибитора АПФ или БРА и антагонистов кальция; ингибитора АПФ или БРА и бета-адреноблокатора, ингибитора АПФ или БРА и тиазидного или тиазидоподобного диуретика).

У женщин детородного возраста для включения в исследование требовалось наличие отрицательного теста на беременность. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Неконтролируемую АГ (неэффективное лечение АГ) диагностировали при уровне систолического артериального давления (САД) 140 мм рт.ст. или более и/или диастолического артериального давления (ДАД)

90 мм рт. ст. или более (по данным измерения в медицинском учреждении), несмотря на прием антигипертензивных препаратов в постоянных дозах в течение не менее 3 нед в отсутствие пропусков приема антигипертензивных препаратов в течение 3 дней до включения в исследование. Неэффективность лечения АГ могла быть обусловлена как неоптимальной АГТ, так и влиянием различных факторов (например, психоэмоциональным напряжением или изменением метеорологических условий).

Критерии исключения:

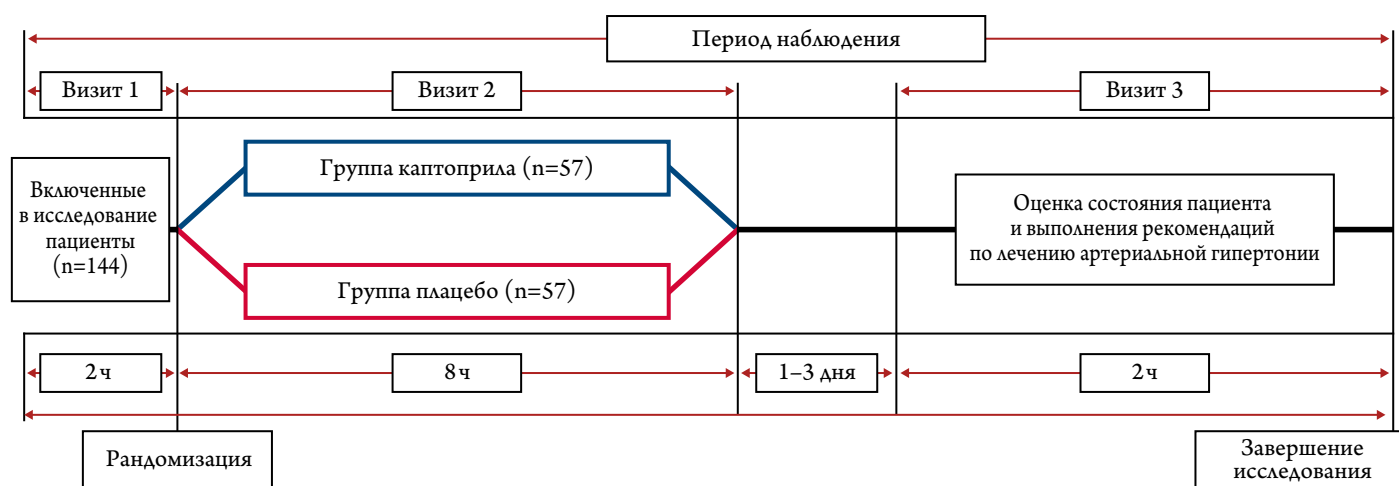
1. Гипертонический криз (т. е. наличие признаков поражения органов-мишеней).
2. Применение трехкомпонентной антигипертензивной терапии.
3. Вторичная АГ, в том числе вследствие заболевания щитовидной железы, гипофиза или надпочечников.
4. Различия по уровню АД по данным измерения между руками на 10 мм рт. ст. и более.
5. Наличие на электрокардиограмме признаков ишемии миокарда, фибрилляции предсердий или других клинически значимых нарушений ритма сердца в период первого обследования.
6. Данные о наличии в анамнезе указаний на аллергические реакции на прием каптоприла или его непереносимость и/или к любым другим веществам, входящим в состав исследуемого препарата.
7. Ангioneвротический отек в анамнезе.
8. Установленный диагноз двустороннего стеноза почечных артерий.
9. Существующие выраженные отеки нижних конечностей.
10. Тяжелое нарушение функции печени (уровень аспаратаминотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы, в 3 раза и более превышающий верхнюю границу нормы, уровень общего билирубина, в 1,5 раза и более превышающий верхнюю границу нормы).

11. Умеренное или тяжелое нарушение функции почек, по данным медицинской документации, и/или скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин (по данным оценки с помощью формулы Кокрофта–Голта), и/или уровень креатинина в крови более 133 мкмоль/л.
12. Наличие у пациента онкологического заболевания в активной фазе в течение 5 лет и менее до начала исследования.
13. Участие в других исследованиях в течение 2 мес до начала текущего исследования и/или во время участия в данном исследовании.
14. Беременность и/или кормление грудью.
15. Детородный возраст в отсутствие эффективной контрацепции.
16. Любое острое заболевание или обострение и/или декомпенсация хронического заболевания на момент включения в исследование, в том числе хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, тяжесть которой соответствовала III–IV функциональному классу по классификации NYHA.

После получения информированного согласия пациентов в соотношении 1:1 распределяли в группу сублингвального применения каптоприла и группу плацебо. Первая доза каптоприла составляла 25 мг. В отсутствие эффекта через 30 мин в группе Капотена также сублингвально применяли вторую дозу 25 мг. В группе плацебо в отсутствие достаточного снижения АД через 30 мин после первого применения плацебо назначалось дополнительное применение 1 таблетки плацебо.

Исследование проводили с использованием двойного слепого метода. Присвоение рандомизационных номеров осуществлялось методом конвертов в порядке возрастания последовательного номера вскрываемого конверта. Рандомизационный номер закреплялся за участником исследования на весь период исследования. Если пациент

Рисунок 1. Схема исследования



решал досрочно прекратить участие в исследовании после применения хотя бы одной дозы исследуемого препарата, то его рандомизационный номер не мог быть использован повторно. С целью сохранения слепого метода к каждому врачу-исследователю был прикреплен независимый фармацевт, который вскрывал конверт с информацией об исследуемом препарате в соответствии с рандомизационным номером участника исследования и передавал исследователю соответствующий препарат (каптоприл в дозе 25 мг или плацебо). В ходе выполнения исследования в группе каптоприла использовали препарат Капотен, таблетки по 25 мг (АО «АКРИХИН», Россия). Все пациенты до начала выполнения процедур исследования подписывали информированное согласие на участие в исследовании. В рамках разрешительных мероприятий регуляторных органов исследование получило одобрение Совета по Этике (протокол заседания № 878 от 21 декабря 2021 г.). Схема исследования представлена на рисунке 1.

Основной показатель эффективности

Среднее изменение САД, измеренного в медицинском учреждении, по сравнению с исходным через 1 ч после применения одной дозы каптоприла 25 мг или соответствующего плацебо; среднее изменение САД, измеренного в медицинском учреждении, по сравнению с исходным через 30 мин после повторного применения каптоприла 25 мг или соответствующего плацебо (т. е. в случае применения каптоприла в суммарной дозе 50 мг или соответствующего плацебо).

Дополнительные показатели эффективности

Среднее изменение ДАД, измеренного в медицинском учреждении, по сравнению с исходным через 1 ч после применения одной дозы каптоприла 25 мг или соответствующего плацебо; среднее изменение ДАД, измеренного в медицинском учреждении, по сравнению с исходным через 30 мин после повторного применения каптоприла в дозе 25 мг или соответствующего плацебо (т. е. в случае применения каптоприла в суммарной дозе 50 мг или соответствующего плацебо); площадь под кривой САД и ДАД в течение 8 ч после однократного применения каптоприла в дозе 25 мг или соответствующего плацебо; площадь под кривой САД и ДАД в течение 8 ч после повторного применения каптоприла в дозе 25 мг или соответствующего плацебо (т. е. в случае применения каптоприла в суммарной дозе 50 мг или соответствующего плацебо).

Показатели безопасности

1. Частота развития любых нежелательных явлений.
2. Частота развития тяжелых нежелательных явлений.
3. Частота развития нежелательных явлений, представляющих особый интерес: частота развития артериаль-

ной гипотонии, которая оценивалась исследователем как клинически значимая; частота развития клинически значимого нарушения функции почек, которое диагностировали при увеличении выраженности альбуминурии (более чем на 30% от исходной) или впервые развившейся альбуминурии (если ее уровень превышал 30 мг/г), а также при повышении концентрации креатинина в крови более чем на 30% по сравнению с верхней границей нормы.

4. Частота развития нежелательных и тяжелых нежелательных явлений, связанных с применением препарата.
5. Частота развития нежелательных и тяжелых нежелательных явлений, которые становились причиной досрочного прекращения участия пациента в исследовании.
6. Изменения лабораторных показателей и показателей оценки жизненно важных функций организма.

Оценка динамики активности ангиотензинпревращающего фермента

- Изменение активности АПФ после однократного приема каптоприла в дозе 25 мг или соответствующего плацебо.
- Эффективность и безопасность применения каптоприла или плацебо в различных подгруппах пациентов в зависимости от тяжести АГ и доз применяемой базовой АГТ.
- Частота применения дополнительной терапии в случае развития остро развившихся тяжелых нежелательных явлений в группе применения каптоприла и соответствующего плацебо (если в течение 30 мин применение второй таблетки исследуемого препарата не приводило к достаточному снижению АД и улучшению самочувствия, осуществлялось внутривенное введение урапидила, который относится к классу альфа-адреноблокаторов, а также оказывает центральное действие на серотониновые рецепторы).
- Частота применения второй дозы исследуемого препарата в группах применения каптоприла и соответствующего плацебо.

Методы статистического анализа

Число пациентов не основывалось на формальном расчете размера выборки. Объем выборки был оценен как достаточный для оценки безопасности, переносимости и фармакодинамических показателей.

Статистическая обработка полученных данных выполнена в соответствии с методическими рекомендациями [7] с помощью специализированного программного обеспечения «The R Project for Statistical Computing» (<https://www.r-project.org>), версия 4.0.2 или выше [8]. Нормально распределенные данные представляли в виде среднего зна-

чения и стандартного отклонения, а данные, распределение которых отличалось от нормального, – в виде медианы и межквартильного интервала. Для оценки эффективности лечения рассчитывали абсолютный и относительный риск с использованием односторонних 95% доверительных интервалов. В остальных случаях сравнения проводили с использованием двусторонних доверительных интервалов. Для сравнения частоты развития нежелательных явлений (НЯ) в группах исследования применяли критерий хи-квадрат и/или точный критерий Фишера, а для сравнения выраженности эффекта критерий Манна–Уитни. Лабораторные показатели, а также показатели жизнедеятельности пациентов сравнивали с помощью парного t-критерия Стьюдента для связанных выборок (для показателей с нормальным распределением) или с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (для показателей с порядковым типом шкалы или при существенных отличиях распределения от нормального). Для анализа динамики уровня САД и ДАД оценивали площадь под кривой САД и ДАД в течение 8 ч после приема исследуемого препарата. Анализ основного и дополнительного показателя выполняли исходя из допущения, что все пациенты приняли исследуемый препарат (intention-to-treat analyses). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 114 пациентов: по 57 пациентов в группу каптоприла и группу плацебо. Группы каптоприла и плацебо существенно не различались по среднему возрасту ($55,5 \pm 7,9$ и $54,6 \pm 7,5$ года соответственно; $p = 0,551$), а также по числу женщин (68,4 и 56,1% соответственно; $p = 0,176$). В группе каптоприла по сравнению с группой плацебо пациенты имели статистически значимо меньшую массу тела ($82,1 \pm 12,9$ и $90,6 \pm 19,1$ кг соответственно; $p = 0,007$), а также ниже рост ($166,9 \pm 8,5$ и

$171,6 \pm 9,8$ см соответственно; $p = 0,007$), однако статистически значимые различия по среднему индексу массы тела отсутствовали ($p = 0,324$). Все пациенты принадлежали к европеоидной расе. Группы каптоприла и плацебо не различались по числу курящих в настоящее время (12,3 и 15,8% соответственно; $p = 0,187$), как и по числу употребляющих алкоголь (17,5 и 14,0% соответственно; $p = 0,607$). Стадия АГ соответствовала 1, 2 и 3-й стадии в группе каптоприла у 21,1, 59,6 и 19,3% пациентов соответственно, а в группе плацебо – у 14,0, 63,2 и 22,8% соответственно ($p = 0,599$ для сравнения между группами). Подробно демографические и клинические характеристики пациентов представлены в таблице 1. Группы были сопоставимы по расчетному риску развития осложнений ССЗ. Группы также существенно не различались по сопутствующим заболеваниям, за исключением более частого указания в анамнезе на церебральную ишемию в группе плацебо по сравнению с группой каптоприла (15,8 и 3,5% соответственно; $p = 0,026$).

Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему, применялись у всех пациентов. Диуретики чаще применялись в группе плацебо по сравнению с группой каптоприла (35,1 и 15,8% соответственно; $p = 0,018$). Различия между группами по лекарственной терапии, относящейся к другим классам, были несущественными. Подробно данные о применяемой базовой лекарственной терапии представлены в таблице 2.

Таблица 2. Антигипертензивные препараты, применяемые пациентами при включении в исследование, n (%)

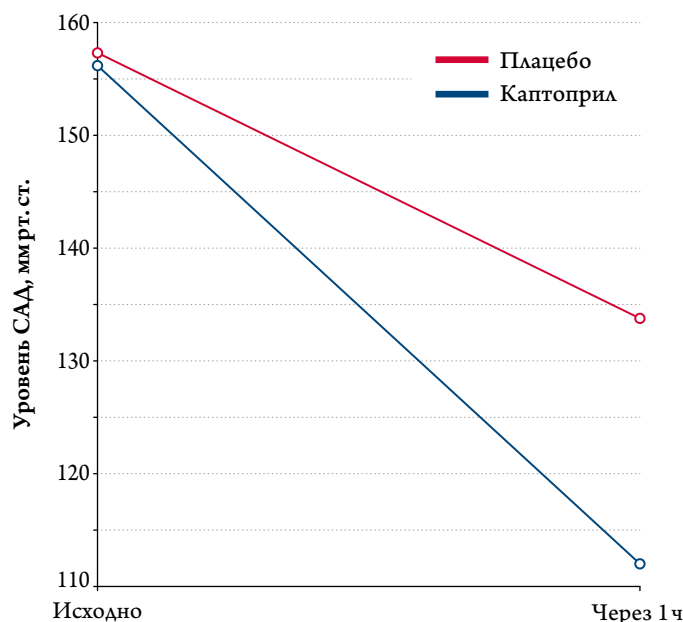
Препарат	Группа каптоприла (n=57)	Группа плацебо (n=57)	p
Блокаторы РААС			
Всего	57 (100,0)	57 (100,0)	0,551
Периндоприл	14 (24,6)	23 (40,3)	0,072
Валсартан	14 (24,6)	15 (26,3)	0,830
Лозартан	12 (21,0)	9 (15,8)	0,469
Периндоприл + диуретик	7 (12,3)	6 (10,5)	0,768
Лизиноприл	7 (12,3)	1 (1,8)	0,061
Лозартан + диуретик	2 (3,5)	3 (5,3)	0,999
Валсартан + диуретик	1 (1,8)	0	–
Диуретики			
Всего	9 (15,8)	20 (35,1)	0,018
Индапамид	6 (10,5)	18 (31,6)	0,006
Гидрохлоротиазид	3 (5,3)	2 (3,5)	0,999
Антагонисты кальция			
Всего	12 (21,1)	11 (19,3)	0,815
Амлодипин	12 (21,1)	10 (17,5)	0,635
Лерканидипин	0	1 (1,8)	–
Бета-адреноблокаторы			
Всего	7 (12,3)	4 (7,0)	0,341
Бисопролол	6 (10,5)	4 (7,0)	0,508
Метопролол	1 (1,8)	0	–

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика обследованных пациентов (n=114)

Показатель	Группа каптоприла (n=57)	Группа плацебо (n=57)	p
Возраст, годы (M±SD)	55,5±7,9	54,6±7,5	0,551
Пол, n (%)			
• женский	39 (68,4)	32 (56,1)	0,176
• мужской	18 (31,6)	25 (43,9)	
Наличие в анамнезе сопутствующих заболеваний, n (%)			
Ожирение	17 (29,8)	17 (29,8)	0,999
Сахарный диабет	17 (29,8)	17 (29,8)	0,999
Стенокардия	3 (5,3)	1 (1,8)	0,618
Фибрилляция предсердий	1 (1,8)	3 (5,3)	0,618
Церебральная ишемия	1 (1,8)	3 (5,3)	0,618
Атеросклероз мозговых артерий	1 (1,8)	6 (10,5)	0,113
Нефролитиаз	3 (5,3)	1 (1,8)	0,618

Рисунок 2. Динамика САД в течение 1 ч после приема исследуемого препарата



САД – систолическое артериальное давление.

Результаты оценки эффективности

Основной показатель эффективности (среднее изменение САД, измеренного в медицинском учреждении, по сравнению с исходным через 1 ч после применения одной дозы каптоприла 25 мг или соответствующего плацебо)

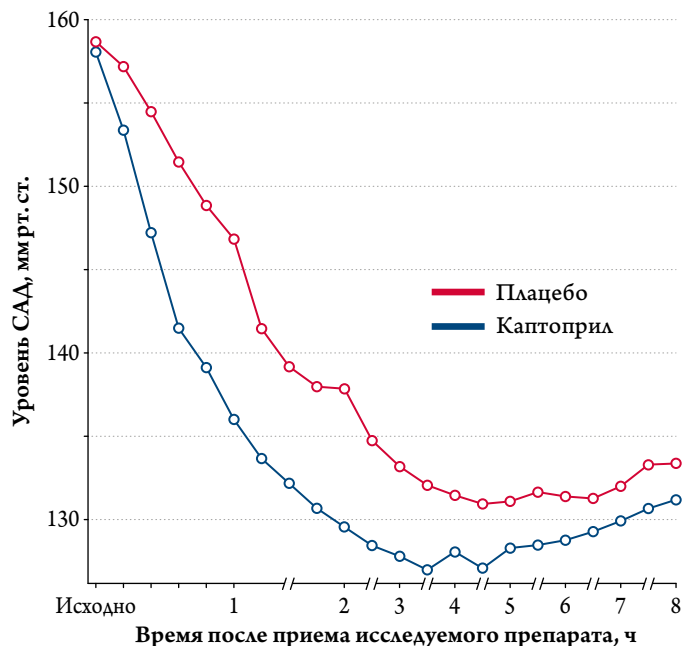
Исходный уровень САД до приема исследуемого препарата существенно не различался между группой каптоприла и группой плацебо: $158,1 \pm 12,5$ и $158,7 \pm 9,5$ мм рт. ст. соответственно. Через 1 ч в группе каптоприла и группе плацебо после приема препаратов САД в среднем снижалось на $22,0 \pm 10,7$ и $11,8 \pm 11,9$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$). У 7 пациентов потребовалось применение второй дозы каптоприла в связи с недостаточной эффективностью первой дозы. Динамика уровня САД в течение 1 ч и 8 ч после приема исследуемого препарата представлена на рисунках 2 и 3.

Дополнительный показатель эффективности (среднее изменение ДАД, измеренного в медицинском учреждении, по сравнению с исходным через 1 ч после применения одной дозы каптоприла 25 мг или соответствующего плацебо)

Исходно уровень ДАД до приема исследуемого препарата был сопоставимым в группе каптоприла и группе плацебо: $95,8 \pm 7,9$ и $95,2 \pm 3,9$ мм рт. ст. соответственно ($p = 0,609$). Через 1 ч после приема в группе каптоприла ДАД в среднем снижалось на $14,1 \pm 8,3$ и $7,5 \pm 5,8$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$).

Следует отметить, что необходимость приема второй дозы исследуемого препарата в группе приема каптопри-

Рисунок 3. Динамика САД в течение 8 ч после приема исследуемого препарата



САД – систолическое артериальное давление.

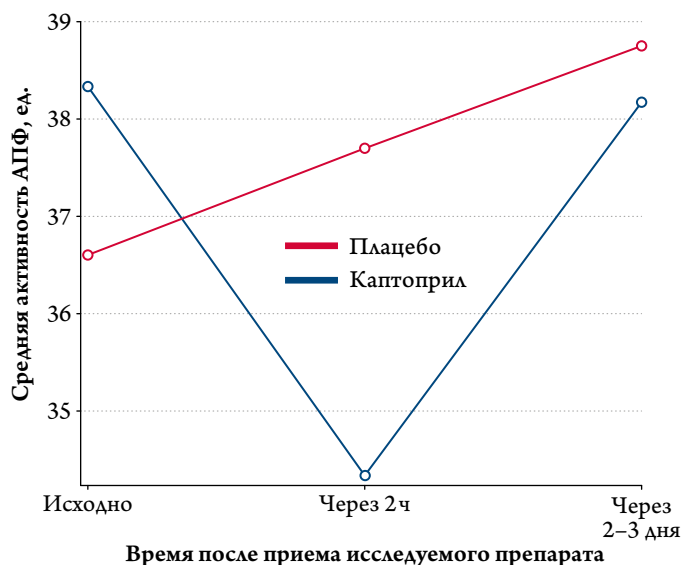
ла отмечалась существенно реже, чем в группе плацебо: у 7, или 12,3%, и 43, или 75,4%, пациентов соответственно ($p < 0,001$).

Результаты анализа площади под кривой (AUC) для САД и ДАД в течение 8 ч свидетельствовали о статистически значимом снижении таких показателей в группе каптоприла по сравнению с группой плацебо. В группе каптоприла и группе плацебо площадь под кривой САД составила $1037,0 \pm 95,1$ и $1082,0 \pm 123,8$ соответственно ($p = 0,031$), а для ДАД соответствующие значения достигали $618,7 \pm 65,9$ и $648,0 \pm 74,3$ соответственно ($p = 0,028$). Такие данные служат подтверждением высокой эффективности приема каптоприла при необходимости быстрого дополнительного снижения АД.

Анализ динамики активности ангиотензинпревращающего фермента

Группа каптоприла и группа плацебо статистически значимо не различались по исходной активности АПФ, составляя $38,3 \pm 34,2$ и $36,6 \pm 20,7$ ед. соответственно ($p = 0,746$). Через 2 ч после приема исследуемого препарата в группе каптоприла и группе плацебо активность АПФ составила $34,3 \pm 30,3$ и $37,7 \pm 23,7$ ед. соответственно ($p = 0,512$). Результаты анализа динамики активности АПФ свидетельствовали, что в группе каптоприла после однократного приема исследуемого препарата достигнуто снижение данного показателя на $3,6 \pm 11,5$ ед., в то время как в группе плацебо он повышался на $5,1 \pm 19,1$ ед. ($p = 0,037$). Более того, в подгруппе пациентов, у которых потребовался повторный прием исследуемого препара-

Рисунок 4. Динамика активности АПФ после приема исследуемого препарата



АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

рата, сохранялись преимущества применения каптоприла по сравнению с плацебо. Прием каптоприла в таких случаях сопровождался снижением активности АПФ на $10,0 \pm 9,9$ ед., в то время как при приеме плацебо снижение составляло лишь $0,2 \pm 11,5$ ед. ($p=0,040$).

В подгруппе пациентов, у которых применялась базовая терапия ингибиторами АПФ (в группе каптоприла и группе плацебо 49 и 51 % пациентов соответственно), не было различий по исходной активности АПФ у рандомизированных в группу каптоприла и группу плацебо ($42,8 \pm 43,3$ и $35,2 \pm 21,8$ ед. соответственно; $p=0,395$). Через 2 ч после приема исследуемого препарата активность АПФ была сходной (после приема каптоприла и приема плацебо $36,8 \pm 37,2$ и $36,6 \pm 27,1$ ед. соответственно; $p=0,986$). Однако в таком случае были отмечены статистически значимые различия по динамике активности АПФ: после приема каптоприла отмечено снижение в среднем на $7,1 \pm 11,1$ ед., а после приема плацебо небольшое увеличение на $1,4 \pm 17,9$ ед. ($p=0,038$). Подробно данные о динамике активности АПФ после приема исследуемого препарата представлены на рисунке 4.

В подгруппе пациентов, у которых применялась базовая терапия БРА (в группе каптоприла и группе плацебо 51 и 49 % пациентов соответственно), не было различий по исходной активности АПФ у рандомизированных в группу каптоприла и группу плацебо ($34,0 \pm 22,27$ и $38,2 \pm 19,6$ ед. соответственно; $p=0,458$). Через 2 ч после приема исследуемого препарата отмечены статистически значимые различия по динамике активности АПФ: после приема каптоприла – снижение в среднем на $7,1 \pm 11,1$ ед., а после приема плацебо – небольшое увеличение на $1,4 \pm 17,9$ ед.; $p=0,038$.

Показатели безопасности

Полученные результаты свидетельствовали об отсутствии существенного влияния приема каптоприла по сравнению с плацебо на концентрацию креатинина в крови, расчетную скорость клубочковой фильтрации и уровень альбумина в моче как через 8 ч после приема, так и в динамике к 3-му визиту (день 3 ± 2). В группе каптоприла и группе плацебо среднее изменение уровня креатинина было несущественным и составляло $+1,2 \pm 6,1$ и $-0,3 \pm 8,9$ мкмоль/л соответственно ($p=0,300$). На визите 3 концентрация в крови креатинина в группе каптоприла и группе плацебо в среднем составляла $88,4 \pm 15,8$ и $88,6 \pm 15,2$ мкмоль/л соответственно ($p=0,929$). Не отмечено существенного изменения концентрации калия в крови, которая на визите 3 составляла $4,3 \pm 0,40$ и $4,3 \pm 0,46$ ммоль/л соответственно в отсутствие существенного изменения в период выполнения исследования.

Обсуждение

Полученные в ходе выполнения исследования данные подтверждают мнение о высокой эффективности и безопасности применения каптоприла при выраженном клинически значимом повышении АД у пациентов, получающих базовую АГТ ингибиторами АПФ или БРА. Полученные результаты свидетельствуют о сохранении достаточной антигипертензивной эффективности каптоприла.

Обсуждая результаты данного исследования, следует напомнить о результатах РКИ АВЕС (РАндомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности моксонидина у больных с неосложненным гипертоническим кризом) [9], цель которого состояла в сравнительной оценке эффективности применения моксонидина и каптоприла у пациентов с неосложненным гипертоническим кризом (так обозначали внезапное и клинически значимое выраженное индивидуально-значимое повышение АД) [2]. К ограничениям такого исследования следует отнести его открытый характер и более высокий исходный уровень АД, достигавший в среднем около 200 мм рт. ст., а также наличие клинических проявлений, обусловленных повышением АД у всех участников исследования. К преимуществам применения моксонидина по сравнению с применением каптоприла авторы относят устойчивое снижение АД в течение более длительного периода. Следует, однако, отметить, что в настоящее время такой эффект нельзя трактовать как преимущество. В соответствии с современной тактикой лечения пациентов с выраженным повышением АД в отсутствие клинических проявлений оптимальная тактика включает, прежде всего, как можно более раннее начало или усовершенствование базовой АГТ с использованием препаратов длительного действия [10]. Таким образом, использование препарата быстро развивающегося анти-

гипертензивного действия с относительно небольшой продолжительностью действия следует считать более рациональным подходом к выбору препарата при выраженном индивидуально-значимом повышении АД. Следует также отметить, что в инструкции по применению моксонидина указаны такие противопоказания к его использованию, которые нередко имеются у пациентов с АГ, включая сердечную недостаточность, синдром слабости синусового узла, выраженную брадикардию и клинически значимые нарушения проводимости. Кроме того, прием моксонидина усиливает седативный эффект таких часто применяемых препаратов, как снотворные, седативные средства, транквилизаторы, трициклические антидепрессанты, производные бензодиазепина, а также этанола.

Особое внимание в последнее время уделяют тактике снижения АД у пациентов с повышенным уровнем АД во время госпитализации по поводу причин, не связанных с ССЗ. Так, результаты исследования, включавшего 22 834 взрослых пациентов, которые госпитализировались по причинам, не связанным с ССЗ, свидетельствовали, что усиление режима АГТ в период пребывания в стационаре или при выписке не было связано с улучшением клинических исходов и могло быть вредным [11]. Интенсивные режимы АГТ во время пребывания в стационаре были связаны с более высокой частотой острого повреждения почек и/или миокарда. Сходные результаты получены и в ходе выполнения крупного ретроспективного когортного исследования, включавшего 133 760 мужчин, средний возраст которых составлял около 70 лет [12]. Результаты ретроспективного исследования, включавшего данные о 66 140 пациентах старше 65 лет, которые были госпитализированы по причинам, не связанным с ССЗ, и имели повышенный уровень АД в течение 48 ч после госпитализации, свидетельствовали о связи между более интенсивным режимом АГТ и менее благоприятными исходами в период пребывания в стационаре у пожилых пациентов [13]. Более интенсивный режим АГТ сопровождался увеличением риска развития таких неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, как перевод в отделение интенсивной терапии, острое повреждение почек, повышение концентрации мозгового натрийуретического пептида и тропонина в отсутствие связи с увеличением смертности или риска развития инсульта. Следует отметить, что такие связи оставались устойчивыми в подгруппах с разным возрастом, разной выраженностью старческой астении, уровнем АД до госпитализации и уровнем АД в ранние сроки после госпитализации, а также наличием определенных заболеваний в анамнезе.

Таким образом, подтверждение эффективности и безопасности применения каптоприла по сравнению с использованием плацебо позволяет рекомендовать его использование у пациентов с выраженным повышением АД в отсутствие поражения органов-мишеней.

« ПЕРВАЯ ПОМОЩЬ »

№1* В РОССИИ УЖЕ 40 ЛЕТ¹

ПЕРВЫЙ

ПРЕПАРАТ
С СУБЛИНГВАЛЬНЫМ
ПРИЕМОМ^{**3}

ЧЕРЕЗ
10 МИНУТ

НАЧАЛО
ГИПОТЕНЗИВНОГО
ЭФФЕКТА³

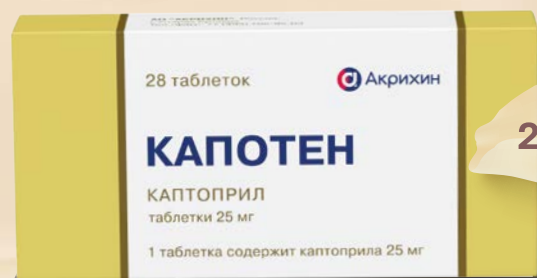
ДО ДВУХ
ТАБЛЕТОК

В ТЕЧЕНИЕ 30 МИН.
ПОСЛЕ ПРИЕМА ПРЕПАРАТА
МОЖНО ПОВТОРНО
ПРИНЯТЬ 25 МГ (1 ТАБ.)^{3, 4}

ВЫБОР ПАЦИЕНТОВ

ЕЖЕГОДНО

7 МЛН УПАКОВОК²
240 МЛН ТАБЛЕТОК²



25 МГ

28
ТАБЛЕТОК

40
ТАБЛЕТОК

56
ТАБЛЕТОК

Акрихин

* В молекуле каптоприла, на рынке моксонидина и каптоприла. ** У Капотена, как у референтного препарата каптоприла, впервые был внесен в инструкцию по медицинскому применению сублингвальный путь применения при неосложненном гипертоническом кризе. 1. Препарат Капотен впервые был зарегистрирован 20.12.1984, что подтверждается архивными данными "Государственного реестра лекарственных средств" (по состоянию на 1 августа 1996 года) (часть II, глава 1, разделы 1, 2). 2. По данным IQVIA MAT 12.2024. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения КАПОТЕН, регистрационный номер П N013055/01. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grils_View_v2.aspx?routingGuid=2c8201c0-0429-4571-996c-c7d276a5bed2&t= свободный — (11.02.2025). 4. Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. Тактика ведения пациентов с внезапным подъемом артериального давления. РМЖ. 2020;3:22–26.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Достоинства и ограничения исследования

К достоинствам исследования следует отнести его выполнение с использованием двойного слепого протокола, а также достаточную выборку для получения обоснованных результатов, основанных на оценке косвенных («суррогатных» показателей). Данное исследование было первым в России и мире по оценке переносимости и безопасности при применении каптоприла у пациентов, применяющих базовую терапию ингибитором АПФ или БРА. В ходе выполнения исследования получены результаты, свидетельствующие об отсутствии снижения функции почек и клинически значимой артериальной гипотонии при применении каптоприла в такой клинической ситуации.

К ограничениям исследования следует отнести небольшое число пациентов, у которых потребовалось применение второй дозы каптоприла с достижением суммарной дозы 50 мг. В связи с этим анализ данных о таких пациентах был невозможен.

Заключение

Полученные в ходе выполнения двойного слепого плацебо-контролируемого исследования результаты подтверждают эффективность и безопасность применения каптоприла по сравнению с использованием плацебо у пациентов с выраженным повышением артериального давления в отсутствие поражения органов-мишеней, что подтверждает обоснованность использования каптоприла в такой клинической ситуации в качестве препарата первого ряда.

Финансирование исследования

Исследование финансировалось компанией «АКРИХИН» и было выполнено по ее инициативе, но в отсутствие влияния на создание протокола исследования, сбор информации, анализ, интерпретацию и написание отчета о его результатах.

Конфликт интересов

Статья подготовлена при поддержке компании «АКРИХИН»

Статья поступила 03.07.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Almazova I.I., Aliyeva A.M., Rakhaev A.M., Komissarova M.S., Reznik E.V., Nikitin I.G. Nikitin. Algorithm for managing hypertensive crises. *Therapy*. 2020;6(8):113–22. [Russian: Алмазова И.И., Алиева А.М., Рахаев А.М., Комиссарова М.С., Резник Е.В., Никитин И.Г. Ведение гипертонических кризов. *Терапия*. 2020;6(8):113–22]. DOI: 10.18565/therapy.2020.8.113-122
2. Yan BW, Arun AS, Curtis LH, Kadakia KT, Lin Z, Lu Y et al. JACC Data Report: Cardiovascular Disease Mortality Trends in the United States (1999–2023). *Journal of the American College of Cardiology*. 2025;85(25):2495–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2025.05.018
3. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*. 2021;398(10304):957–80. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1
4. Fatani N, Dixon DL, Van Tassel BW, Fanikos J, Buckley LF. Systolic Blood Pressure Time in Target Range and Cardiovascular Outcomes in Patients With Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(10):1290–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.01.014
5. Wang J, Jiang C, Li S, Wang Z, Wang Y, Lai Y et al. Systolic Blood Pressure Time in Target Range and Incident Atrial Fibrillation in Patients With Hypertension: Insights From the SPRINT Trial. *Hypertension*. 2023;80(11):2306–14. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21651
6. Tereshchenko S.N., Arutyunov G.P., Galyavich A.S., Gaponova N.I., Gilyarevsky S.R., Duplyakov D.V. et al. Emergency care in a sudden individually significant blood pressure increase without clinically overt target organ damage: rationale for captopril use. Expert Council opinion. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):103–10. [Russian: Терещенко С.Н., Арутюнов Г.П., Галявич А.С., Гапонова Н.И., Гиляревский С.Р., Дупляков Д.В. и др. Неотложная помощь при внезапном выраженном индивидуально-значимом повышении артериального давления без клинически явного поражения органов-мишеней. Место каптоприла. Заключение Совета экспертов. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):103–10]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-2-3748
7. Ministry of Health of Russian Federation. Guidelines for Drug Examination. 2022. Av. at: [www.regmed.ru/upload/iblock/eee/ni9gqb-04jn1c4qwatet0wlxofb8fli0w/Руководство по экспертизе лекарственных средств для медицинского применения.pdf](http://www.regmed.ru/upload/iblock/eee/ni9gqb-04jn1c4qwatet0wlxofb8fli0w/Руководство_по_экспертизе_лекарственных_средств_для_медицинского_применения.pdf). [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Руководство по экспертизе лекарственных средств для медицинского применения. 2022. Av. at: [www.regmed.ru/upload/iblock/eee/ni9gqb-04jn1c4qwatet0wlxofb8fli0w/Руководство по экспертизе лекарственных средств для медицинского применения.pdf](http://www.regmed.ru/upload/iblock/eee/ni9gqb-04jn1c4qwatet0wlxofb8fli0w/Руководство_по_экспертизе_лекарственных_средств_для_медицинского_применения.pdf)]
8. R: Regulatory Compliance and Validation Issues A Guidance Document for the Use of R in Regulated Clinical Trial Environments. 2021. Av. at: www.r-project.org/doc/R-FDA.pdf.
9. Tereshchenko S.N., Gaponova N.I., Abdrakhmanov V.R. Evaluation of the antihypertensive efficacy and safety of moxonidine in the treatment of uncomplicated hypertensive crisis. *Systemic Hypertension*. 2013;10(1):40–7. [Russian: Терещенко С.Н., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. Оценка антигипертензивной эффективности и безопасности моксонидина при лечении неосложненного гипертонического криза. *Системные гипертензии*. 2013;10(1):40–7]
10. Peixoto AJ. Acute Severe Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(19):1843–52. DOI: 10.1056/NEJMc1901117
11. Rastogi R, Sheehan MM, Hu B, Shaker V, Kojima L, Rothberg MB. Treatment and Outcomes of Inpatient Hypertension Among Adults With Noncardiac Admissions. *JAMA Internal Medicine*. 2021;181(3):345–52. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.7501
12. Canales MT, Yang S, Westanmo A, Wang X, Hadley D, Ishani A et al. As-Needed Blood Pressure Medication and Adverse Outcomes in VA Hospitals. *JAMA Internal Medicine*. 2025;185(1):52–60. DOI: 10.1001/jamainternmed.2024.6213
13. Anderson TS, Herzig SJ, Jing B, Boscardin WJ, Fung K, Marcantonio ER et al. Clinical Outcomes of Intensive Inpatient Blood Pressure Management in Hospitalized Older Adults. *JAMA Internal Medicine*. 2023;183(7):715–23. DOI: 10.1001/jamainternmed.2023.1667