

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК 616.12-005.4+616.12-008.331.1:616.12-008.46-036.12:612.13-085

ШАМСИЕВА МУНИСА МУЗАФФАРОВНА

Особенности влияния лозартана на состояние центральной гемодинамики и физическую работоспособность у больных ИБС в сочетании с гипертонической болезнью, осложненной ХСН ФК II- III.

5А 720105 – «КАРДИОЛОГИЯ»

ДИССЕРТАЦИЯ НАПИСАНА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ
АКАДЕМИЧЕСКОЙ СТЕПЕНИ МАГИСТРА

Научный руководитель:
доцент Умарова З.Ф.

Ташкент - 2013 год

АННОТАЦИЯ

Актуальность данной диссертации состоит в том, что она открывает новые пути коррекции хронической сердечной недостаточности (ХСН), являющейся осложнением практически всех сердечнососудистых заболеваний и прежде всего ИБС и ГБ. Важность изучения этой проблемы еще заключается в том, что ХСН является одной из наиболее частых причин госпитализации таких больных. В последнее время установлено, что в развитии и прогрессировании ХСН немаловажную роль играет активация тканевой РАС в сердечной мышце, с которой, непосредственно, и связывают развитие гипертрофии и фиброза стенки сосудов и миокарда. Препараты из группы АРА (лозартан), благодаря неспецифичности своего действия и блокады АТ1 рецепторов, а также стимуляции АТ2 рецепторов могут воздействовать на тканевую РАС в сердечной мышце и угнетать патологическое ремоделирование миокарда, тем самым способствуя уменьшению гипертрофии и улучшению сократительной функции левого желудочка сердца. В данном исследовании комплексная терапия больных ХСН на фоне ИБС и ГБ с включением препарата из группы АРА лозартана (лориста) способствовала улучшению сократительной функции левого желудочка и увеличению его ФВ и УО.

Магистерская диссертация состоит из введения, 3 глав, которые состоят из обзора литературы, материалов, методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов к каждой главе, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка опубликованных работ, списка используемой литературы. Диссертация написана на доступном языке, все грамматические и стилистические ошибки исправлены, состоит из 7 таблиц, 12 рисунков.

ANNOTATION

The relevance of this thesis is that it opens up new ways of correction of chronic heart failure (CHF), a complication of virtually all cardiovascular disease and coronary heart disease in the first place and GB. The importance of this study is still a problem that the CHF is the most frequent cause of hospitalization of the patients. Recently found that in the development and progression of heart failure plays an important role in the activation of tissue RAS heart muscle, which, itself, and associated with the development of hypertrophy and fibrosis of the myocardium and blood vessels. Drugs from the group ARA (losartan), thanks to the non-specificity of the action and the blockade of AT1 receptors and AT2 receptor stimulation can affect the tissue RAS in the heart muscle and inhibit the pathological remodeling of the myocardium, thereby helping to reduce hypertrophy and improve the contractile function of the left ventricle of the heart. In this study, the complex therapy of patients with chronic heart failure and coronary artery disease against GB with the inclusion of the drug from ARA losartan group (loristy) helped to improve the contractile function of the left ventricular ejection fraction and an increase in its UO. These improvements in hemodynamic were reflected in the improvement of the clinical status of patients, increase their exercise tolerance and improve quality of life, which, in turn, will reduce the number of hospitalizations of patients and their effective treatment on an outpatient basis of practical health care institutions.

Master's thesis consists of reference, 3 chapters, which consist of a review of the literature, materials, methods of research, the results of our research and discussion, conclusions of each chapter, findings, conclusions, practical recommendations, list of publications, a list of used literature. The thesis is written in accessible language, reads easily and freely, all the grammatical and stylistic errors corrected, consists of 5 tables, 10 figures.

АННОТАЦИЯ

Ушбу диссертациянинг долзарблик томони шундаки, у барча юрак кон томир тизими касалликлари, шу жумладан ЮИК ва гипертония касаллигининг асорати хисобланган СЮЕ ни коррекциялашнинг янги йулларини очишга имконият яратади. СЮЕ билан боғлиқ муаммонинг муҳимлик томони шундаки, у юрак кон томир системаси касалликлари ташхиси билан госпитализация қилинадиган беморларнинг асосий қисмини ташкил этади . Охириги вақтларда утказилган тадқиқодларнинг натижаларига қараб СЮЕ келиб чиқиши ва ривожланиб боришида миокард ва кон томир девори фибрози ва гипертрофия ривожланишида юрак мускулларидаги туқима РАСнинг ахамияти катталиги исботланган. АРА гуруҳига қирувчи препаратлар нонспецифик тасири АТ1 рецепторларини блоклаши ва АТ2 рецепторларини стимуллаши хисобига юрак мускулларидаги туқима РАСга таъсири натижасида юракни патологик ремоделланишини камайтириб шу билан бирга юрак чап қоринчаси гипертрофийасини камайтириб қисқарувчанлик функциясини яхшилайдди. Ушбу илмий изланишимизда ЮИК ва ГК фонида СЮЕ ривожланган беморлар комплекс давосига АРА гуруҳи препаратлари қушилиши юрак чап қоринчаси қисқарувчанлик функциясини яхшиланишига, ФВ ва УО ошишига олиб келди.

Ушбу магистрлик иши қуйидагилардан ташкил топган: қириш, 3 та булим, материал ва тадқиқот усуллари, шахсий изланиш натижалари ва улар тахлили, ҳар бир булимга ҳулоса, ҳулосалар, амалий тавсиялар, чоп этилган ишлар руйхати , фойдаланилган адабиётлар руйхати. Диссертация тушунарли тилда ёзилган, ҳамма грамматик ва стилистик хатолар тугирланди, 5 та жадал ва 10 та расми уз ичига олади

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	7
1.1. Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане	7
1.2. Механизмы развития ХСН у больных ИБС на фоне ГБ.....	9
1.3. Состояния центральной гемодинамики у больных ХСН.....	10
1.4. Физическая работоспособность у больных ХСН.....	10
1.5. Принципы лечения ХСН.....	12
1.6. Особенности использования антагонистов рецепторов ангиотензина в лечении ХСН.....	15
Выводы к главе I.....	43
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	44
2.1. Клиническая характеристика групп обследуемых пациентов.....	44
2.2. Методы исследования	45
Выводы к главе II	49
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	50
3.1. Результаты системной гемодинамики в исследовании.....	50
3.2. Результаты ЭхоКГ в исследовании.....	52
3.3. Результаты теста 6 минутной ходьбы в исследовании.	58
3.4. Сравнение результатов эффективности лечения в исследуемой и контрольной группах.....	59
Выводы к главе III	64
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	65
ВЫВОДЫ.....	69
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	70
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ.....	71

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ - артериальная гипертензия
АГП - антигипертензивные препараты
АД - артериальное давление
АРА - антагонисты рецепторов ангиотензина
БАР - блокаторы ангиотензиновых рецепторов.
ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка
ГБ - гипертоническая болезнь
ДАД - диастолическое артериальное давление
ДД - диастолическая дисфункция
иАПФ - ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
ИМ - инфаркт миокарда
ИБС - ишемическая болезнь сердца
КДО - конечный диастолический объем
КДР - конечный диастолический размер
КСО - конечный систолический объем
КСР - конечный систолический размер
КДРЛП - конечный диастолический размер левого предсердия
ЛЖ - левый желудочек
ОХС - общий холестерин
ПД - пульсовое давление
РААС - ренин – ангиотензин - альдостероновая система
РАС - ренин - ангиотензиновая система
САД - систолическое артериальное давление
САС - симпато - адреналовая система
СД - сахарный диабет
ССЗ - сердечнососудистые заболевания
УОС - ударный объем сердца
ФВ - фракция выброса
ФР - факторы риска

ФК - функциональный класс

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких

ЭХОКГ - эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Изучение особенности влияния препарата из группы конкурентных БАР – Лозартана (Лористы) на состояние центральной гемодинамики и толерантность к физической нагрузке у больных ИБС в сочетании с ГБ, осложненной ХСН ФК II-III.

Цель работы. Изучить состояние центральной гемодинамики и физическую работоспособность у больных ИБС в сочетании с ГБ, осложненной ХСН ФК II-III на фоне лечения Лозартаном (Лористой).

Задачи исследования:

1. У больных ИБС в сочетании с ГБ III, осложненной ХСН ФК II-III, принимающих Лозартан (Лориста), определить показатели системной гемодинамики.
2. У больных ИБС в сочетании с ГБ III, осложненной ХСН ФК II-III, принимающих Лозартан (Лориста), методом эхокардиографии определить морфофункциональные изменения левого желудочка сердца и показатели центральной гемодинамики.
3. У больных ИБС в сочетании с ГБ III, осложненной ХСН ФК II-III, принимающих Лозартан (Лориста), методом 6 минутной ходьбы определить толерантность к физической нагрузке.

Научная новизна. В данной работе будет изучаться особенность влияния препарата из группы конкурентных БАР - Лористы на уровень переносимости физической нагрузки у больных ИБС в сочетании с ГБ, осложненной ХСН ФК II-III.

Практическая значимость. Данное исследование позволит более широко рекомендовать лозартан для комплексной терапии ХСН на фоне ИБС и ГБ в целях увеличения физической работоспособности и улучшения качества жизни больных.

Личный вклад автора. Магистром самостоятельно осуществлялся набор пациентов, клиническое, инструментальное и лабораторное обследование, заполнение соответствующих и специально разработанных для данного

исследования учетных форм и клинических карт. Автор проводил статистическую обработку полученных результатов и обобщал их.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Включение лористы в комплексную терапию больных ХСН на фоне ИБС и ГБ улучшает показатели их гемодинамики.
2. Под действием лористы у больных ХСН на фоне ИБС и ГБ повышается толерантность к физической нагрузке и улучшается качество их жизни.

Внедрение в практику. Результаты работы внедрены и используются в практической деятельности врачей кардиологических и терапевтических отделениях ГКБ №7, а также на кафедре госпитальной терапии и пропедевтики внутренних болезней ТашПМИ.

Апробация диссертации. Материалы диссертации доложены на семинаре проводившейся для врачей, студентов магистров магистратуры по специальности «Кардиология», клинических ординаторов на базе ГКБ №7, 8 апреля 2013 года.

Публикации. По теме диссертации опубликована 1 печатная работа.

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане: «Здоровая мать – здоровый ребенок».

Охрана здоровья матерей и детей, воспитание всесторонне здорового поколения определены в качестве приоритетных задач нашей государственной политики.

В годы независимости в нашей стране во главе с Президентом Исламом Каримовым осуществлены кардинальные реформы в сфере здравоохранения. Созданы все необходимые условия для обеспечения здоровой и достойной жизни народа, воспитания физически и духовно здорового молодого поколения, расширения отечественного производства фармацевтической продукции [1].

По инициативе Президента Республики Узбекистан Ислама Каримова, проведено Министерством здравоохранения Республики Узбекистан совместно с Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Детским фондом ООН (ЮНИСЕФ), Фондом народонаселения ООН (ЮНФПА). Международная статистика показывает, что предотвращение материнской, младенческой и детской смертности является непростой задачей. По словам заведующего кафедрой неврологии детского возраста Российской медицинской академии последипломного образования, профессора, доктора медицинских наук Валерия Зыкова, Узбекистан по охране материнства и детства становится лидером не только в регионе Центральной Азии, но и в мировом масштабе. «Отчеты экспертов ВОЗ показывают, что ваша страна в мировом рейтинге 161 государства, составленном в текущем году Международной организацией "Спасем детей", заняла 9-е место среди стран, где лучше всего заботятся о здоровье подрастающего поколения. Это говорит о том, что в республике есть колоссальные резервы, дисциплина и ответственность за исполнением поставленных перед государством задач. В итоге от этого выигрывает

население страны», делает вывод В.Зыков. Президентом страны приняты постановления «О дополнительных мерах по охране здоровья матери и ребенка, формированию здорового поколения» от 13 апреля 2009 года, «О Программе мер по дальнейшему усилению и повышению эффективности проводимой работы по укреплению репродуктивного здоровья населения, рождению здорового ребенка, формированию физически и духовно развитого поколения на 2009-2013 годы» от 1 июля 2009 года [1,2].

В ходе выполнения задач, намеченных в данных документах, особое внимание уделяется мерам, направленным на оздоровление женщин фертильного возраста, продление интервалов между родами, предупреждение ранних браков и браков между близкими родственниками, повышение квалификации медицинских кадров, укрепление материально-технической базы учреждений родовспоможения и первичного звена здравоохранения, широкое информирование населения по вопросам репродуктивного здоровья. Проводимая работа по массовому привлечению детей и подростков к физической культуре и спорту также служит важным фактором воспитания гармонично развитого поколения.

Успешно реализуются проекты по обеспечению безопасной беременности, эффективному перинатальному уходу, реанимации новорожденных, грудному вскармливанию, мониторингу роста и развития детей [1].

1.2. Механизмы развития ХСН у больных ИБС на фоне ГБ.

Одной из приоритетных задач современной кардиологии являются лечение и профилактика сердечной недостаточности. Чтобы оценить важность этой проблемы, достаточно посмотреть на факты. По данным Европейского общества кардиологов, число больных явной сердечной недостаточностью в странах Европы составляет около 10 млн. человек [7,56,57,64,65]. По крайней мере столько же больных страдает бессимптомной дисфункцией левого желудочка сердца, которую диагностируют с помощью эхокардиографии (снижение фракции выброса левого желудочка менее 40 %). Около половины больных умирают в течение 4 лет, в то время как среди пациентов с тяжелым нарушением кровообращения смертность в течение 1 года превышает 50 % [7,63,66,67].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – синдром, вызванный нарушениями нейрогуморальной регуляции деятельности органов кровообращения, сопровождающийся нарушением систолической или диастолической функций миокарда и проявляющийся застойными явлениями в большом и малом кругах кровообращения [6,55,59,68,69]. ХСН является осложнением практически всех сердечно - сосудистых заболеваний, среди которых ишемическая болезнь сердца (ИБС) и гипертоническая болезнь (ГБ) являются наиболее распространенными заболеваниями. ХСН – одна из наиболее частых причин госпитализации, особенно у больных старших возрастных групп. Пациенты, госпитализированные в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности, представляют группу высокого риска повторных госпитализаций, частота которых в течение 6 мес. после выписки достигает 50%, а в течение 1 года повторно госпитализируют до 68% больных ХСН. По данным американских и европейских эпидемиологических исследований, частота впервые установленного диагноза ХСН составляет 2,5 – 2,7 на 1000 всех обращений в год. [57,62,63,70,74].

В популяции лиц старше 45 лет число больных с клинически выраженной ХСН составляет примерно 2,5%. Результаты большинства исследований свидетельствуют о том, что заболеваемость ХСН ежегодно возрастает, увеличивается доля прогностически неблагоприятных больных ХСН ишемической этиологии [3,6,5771,72]. ХСН, осложняющая течение ИБС и ГБ может быть 2 видов. Это хроническая систолическая сердечная недостаточность и хроническая диастолическая сердечная недостаточность. Хроническая систолическая сердечная недостаточность развивается в результате нарушения насосной функции сердца, что приводит к уменьшению сердечного выброса и развитию явлений левожелудочковой и правожелудочковой сердечной недостаточности. Нарушается гемодинамика в большом и малом кругах кровообращения. Диастолическая сердечная недостаточность – это нарушение расслабления и наполнения левого желудочка, обусловленное его гипертрофией, фиброзом или инфильтрацией и приводящее к увеличению в нем конечного диастолического давления и развитию сердечной недостаточности. Клинически это проявляется застойными явлениями во всех органах и тканях, развитием одышки и отеков [55,57,59,73].

1.3.Состояние центральной гемодинамики у больных ХСН.

Эхокардиографическими признаками нарушения гемодинамики при ХСН являются расширение полости левого желудочка (по мере прогрессирования – расширение и других камер сердца), увеличение конечного систолического и конечного диастолического размеров левого желудочка, снижение его фракции выброса. При диастолической сердечной недостаточности на эхокардиограмме уменьшаются индексы внутреннего конечного диастолического размера и объема левого желудочка [16,24,75].

1.4.Физическая работоспособность у больных ХСН.

Наличие у больного ИБС и ГБ само по себе приводит к снижению толерантности к физической нагрузке. Присоединение к этим заболеваниям

ХСН способствует развитию более выраженных изменений гемодинамики и значительному снижению физической работоспособности больных.

1.5.Современные принципы лечения ХСН.

Быстрота формирования и прогрессирования ХСН и ее тяжесть у большинства больных определяются своевременно начатой и адекватно подобранной фармакотерапией заболевания. Детальное изучение патогенетических моделей становления и развития ХСН позволяет разработать дифференцированные подходы к фармакотерапии этого заболевания с учетом патогенетического варианта и особенностей клинического течения ХСН у каждого конкретного больного [4,5,56,61,74,76]. Фармакотерапия ХСН включает в себя следующие препараты: ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, антагонисты альдостерона, бета-блокаторы, гидралазин-изосорбита динитраты, диуретики [31,32,33,55,56,61]. Согласно современным представлениям нейрогуморальной концепции патогенеза, основная роль в развитии ХСН отводится симпатико-адреналовой системе (САС) и противостоящей ей системе предсердного натрийдиуретического фактора (ПДФ). В последние десятилетия XX века были получены убедительные доказательства того, что повышенная активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в кровяном русле и тканях играет важную роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности. Этим обусловлено назначение для лечения больных ХСН различных нейрогуморальных модуляторов (НГМ), в том числе ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистов рецепторов (ангиотензина) АТ2 [11,12,13,14,15,21,22].

ИАПФ стали первой группой препаратов, действующих непосредственно на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) и внедренных в широкую клиническую практику. Снижая активность РААС и активируя систему брадикинина иАПФ проявляют благоприятное антиремоделирующее действие, смещая <<чашу весов>> в сторону вазодилатирующего, диуретического и антипролиферативного компонента.

Гармоничное сочетание эффективности и безопасности позволили этому классу лекарственных средств завоевать достойное место в лечении больных ХСН. Ингибиторы АПФ составляют основу медикаментозной терапии ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка. В настоящее время ингибиторы АПФ – это единственная группа сердечно-сосудистых препаратов, которые улучшают отдаленный прогноз у больных с ХСН [27,34,35,77,78].

По данным мета-анализа применение ингибиторов АПФ позволяет снизить смертность больных с ХСН в среднем на 23%, а общее число случаев смерти и госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН в среднем на 35%. В последнее десятилетие данными крупных многоцентровых исследований убедительно доказана эффективность и безопасность применения ингибиторов АПФ и у больных инфарктом миокарда. Снижение степени риска смерти у больных, принимавших ингибиторы АПФ, составило от 7 до 27%. Была выявлена способность ингибиторов АПФ уменьшать количество случаев развития повторных ИМ и тяжелой сердечной недостаточности [37,38,80,81]. Эффективность терапии ингибиторами АПФ со временем снижается. Опыт применения ингибиторов АПФ в клинической практике показал, что наряду с преимуществами они имеют ряд недостатков, которые ограничивают их использование. Во-первых, ингибиторы АПФ нередко вызывают такие побочные эффекты, как сухой кашель и нарушение функции почек, развитие которых объясняют тем, что наряду с РАС препараты оказывают существенное влияние на функциональную активность калликреин-кининовой и других нейрогуморальных систем. Во-вторых, оказалось, что ингибиторы АПФ не могут полностью подавить чрезмерную активность РАС, так как они не оказывают влияния на превращение ангиотензина I в ангиотензин II, которое происходит без участия АПФ. Как известно, у человека более 90% ангиотензина II в сердце и 70% - в сосудах образуются под действием химазы, т.е. без участия АПФ [34,35,36].

Кроме того, тормозящий эффект ингибиторов АПФ со временем может ослабевать, поскольку вызываемое ингибиторами АПФ уменьшение образования ангиотензина II приводит к рефлекторному усилению высвобождения ренина, под влиянием которого увеличивается образование ангиотензина I, который конкурирует с ингибиторами АПФ за активные центры АПФ. В последнее десятилетие была пересмотрена роль ренин – ангиотензиновой системы (РАС) в развитии ХСН. Активация РАС дает двойной эффект – кратковременный (системный) и длительный (тканевый). Кратковременный эффект осуществляется за счет системной, циркулирующей РАС и проявляется задержкой натрия и воды, вследствие секреции альдостерона, вазоконстрикцией, положительным инотропным и аритмогенным действием на сердце. Длительное действие опосредовано эффектом тканевой РАС, вызывающей гломерулярную гипертензию, гипертрофию и фиброз стенки сосудов и миокарда, цитотоксическое действие на миокард [7,9,10,11,15,79,80].

Многообразие точек приложения РАС обуславливает медикаментозную коррекцию ее нарушений на различных уровнях. В последние десятилетия на передний план в терапии ХСН вышли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокирующие образование активного ангиотензина II, который потенцирует активность других нейрогормональных систем и, таким образом, оказывает благоприятное воздействие на сердечнососудистую систему, способствуя процессу ремоделирования. Повышается активация симпатической адренэргической системы и усиливается высвобождение вазопрессина/антидиуретического гормона, альдостерона и эндотелина. Кроме этого, как следствие повышения уровня ангиотензина II образуются свободные кислородные радикалы, ускоряя расход оксида азота (NO). Уровень NO также снижается и из-за повышенного распада брадикинина, при этом положительное воздействие NO, важное для функции сосудов (вазодилатация, снижение агрегации тромбоцитов, митогенности и пролиферации сердечнососудистых клеток),

уменьшается. Важная проблема, касающаяся длительного ингибирования АП, заключается в том, что у части пациентов через некоторое время уровень ангиотензина II в плазме возвращается к исходному, несмотря на то что циркулирующий АПФ эффективно заблокирован. Более того, показано, что у здоровых добровольцев уровень ангиотензина II повышается после физической нагрузки, при этом эффективная блокада АПФ сохраняется. Образование ангиотензина II, несмотря на эффективное ингибирование АПФ, может объясняться активностью альтернативных ферментов, способных катализировать превращение ангиотензина I в ангиотензина II. Одними из таких известных ферментов, катализирующих это превращение, являются катепсин G и трипсин. Кроме того, причиной недостаточной супрессии ангиотензина II при ингибировании АПФ может быть неэффективность ингибирования тканевого АПФ, в том числе в миокарде [50,58,82].

Дальнейшие разработки в этой области привели к открытию альтернативных путей блокады РАС. Важным достижением последних лет в изучении РАС стало получение фармакологических, физиологических и биохимических доказательств неоднородности рецепторов для ангиотензина II. В настоящее время идентифицировано по меньшей мере 4 различных типа рецепторов для ангиотензина II – АТ 1, АТ 2, АТ 3, АТ 4. АТ 1 рецепторы подразделяют на 2 подтипа – АТ1А и АТ1В. АТ 1 рецепторы обнаружены в гладкомышечных клетках сосудов, клетках сердца, печени, головного мозга (прессорные ядра), почек, коркового вещества надпочечников и гипофиза. АТ 2 рецепторы выявлены в клетках головного мозга (сенсорные ядра), матки, яичника, мозгового вещества надпочечника, регенерирующей интима эмбриональной ткани. Все известные физиологические эффекты ангиотензина II, направленные на регуляцию АД, а также влияние на атерогенез, гипертрофию левого желудочка, кардиосклероз осуществляются через АТ 1 рецепторы [72]. Теоретически блокаторы АТ 1 рецепторов могут

быть использованы как альтернатива ИАПФ или в дополнение к ним [26,28,84].

1.6. Особенности использования АРА в лечение ХСН.

В основе антигипертензивного действия блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов лежат несколько механизмов – один прямой и по меньшей мере два косвенных (опосредованных). Прямой механизм антигипертензивного действия блокаторов АТ1-ангиотензивных рецепторов связан с ослаблением эффектов ангиотензина 2, которые опосредуются АТ1-ангиотензиновыми рецепторами. Блокируя АТ1-рецепторы, АТ1-ангиотензиновые блокаторы уменьшают вызываемую ангиотензином 2 артериальную вазоконстрикцию, снижают повышенное гидравлическое давление в почечных клубочках, а также уменьшают секрецию таких вазоконстрикторных и антинатрийуретических веществ, как альдостерон, аргинин-вазопрессин, эндотелин-1 и норадреналин. При длительном применении блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов ослабляют пролиферативные эффекты ангиотензина II, а также альдостерона, аргинин-вазопрессина, эндотелина-1 и норадреналина в отношении кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а также фибробластов и мезангиальных клеток [45,51,82].

Косвенные механизмы фармакологических эффектов блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов связаны с реактивной гиперактивацией РАС в условиях блокады АТ1-рецепторов, которая ведет, в частности, к повышенному образованию ангиотензина II и ангиотензина. Эти эффекторные пептиды РАС в условиях блокады АТ1-рецепторов вызывают дополнительную стимуляцию АТ2- и АТх-рецепторов. При артериальной гипертензии полезны по меньшей мере такие эффекты ангиотензина II и ангиотензина, как артериальная вазодилатация, натрийурез, антипролиферативное действие, которые опосредуются АТ2 и АТх-ангиотензиновыми рецепторами [12,13,83].

В почках благоприятными являются эффекты блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов, связанные как с блокадой АТ1-рецепторов, так и со стимуляцией АТ2-рецепторов. Так, блокада АТ1-ангиотензиновых рецепторов в эфферентных (выносящих) артериолах почечных клубочков приводит к снижению гидравлического давления в почечных клубочках, а стимуляция АТ2-рецепторов в афферентных (приносящих) и эфферентных (выносящих) артериолах почечных клубочков сопровождается увеличением эффективного почечного плазмотока [34,35,85].

Таким образом, прямой механизм благоприятных фармакологических эффектов блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов связан с блокадой АТ1-рецепторов, а косвенные механизмы - со стимуляцией АТ2 и АТх-рецепторов. Блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов способны проникать через гематоэнцефалический барьер и тормозить активность пресинаптических АТ1-рецепторов симпатических нейронов, которые регулируют высвобождение норадреналина в синаптическую щель по механизму положительной обратной связи [25]. Блокаторы АТ1 ангиотензиновых рецепторов оказывают протективное действие на почки, сердце и сосуды. Эти органопротективные эффекты АТ1 – блокаторов связаны как с блокадой АТ1- рецепторов, так и со стимуляцией АТ2 и АТх – рецепторов [21,29]. Отмечен ряд определенных преимуществ антагонистов рецепторов ангиотензина II перед ингибиторами АПФ. Блокада РАС путем ингибирования связывания ангиотензина II с его рецепторами АТ1 предпочтительнее блокады продукции ангиотензина II ингибиторами АПФ, поскольку, как уже отмечалось выше, АПФ обладает более широким спектром действия (брадикинин, энкефалины, субстанция Р), подавляя синтез простагландинов и приводя к накоплению брадикинина. Блокада РАС на уровне рецепторов – более специфичный путь уменьшения ее активности. К тому же она позволяет оценить реальный благоприятный эффект, связанный исключительно с подавлением РАС. Ингибиторы АПФ практически не оказывают действия на тканевый (в частности,сердечный) ангиотензина II,

образованный химазным путем. Поскольку тканевая РАС играет значимую роль при ХСН, о чем свидетельствуют многочисленные исследования, а ингибиторы АПФ не обеспечивают полной защиты от влияния ангиотензина II, антагонисты рецепторов ангиотензина могут обладать преимуществом перед ингибиторами АПФ, заключающимся в эффективной блокаде AT1 рецепторов [53,54].

Экспериментальные исследования показывают, что ангиотензин II может благоприятно влиять за счет стимуляции AT2 рецепторов (в частности, вазодилатации, антипролиферации/ингибирования роста клеток, восстановления поврежденной ткани) которые дисрегулированы при определенных патологических состояниях, обусловленных тканевым повреждением. При лечении селективным антагонистом AT1- рецепторов AT2 – рецептор остается разблокированным и доступным для стимуляции ангиотензина II. В то же время АПФ не ингибирован и может катализировать превращение ангиотензина I в ангиотензина II. Более того, при этом теряется отрицательная обратная связь с выработкой ренина, обычно наблюдаемая при стимуляции AT1 – рецепторов ангиотензина II, что приводит к повышению уровня ангиотензина II и интенсивной стимуляции AT2 – рецепторов [20,29]. В нескольких экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что при стимуляции AT2 – рецепторов выработка NO может быть повышена и несмотря на то, что это может быть достигнуто с помощью брадикининзависимого механизма, уровень брадикинина, по-видимому, не повышается. Экспериментальные исследования показали, что пептидный ангиотензин может быть образован как из ангиотензина I, так и из ангиотензина II путем воздействия эндопептидазы. Этот белок может вызывать повышение содержание NO за счет стимуляции специфического AT1-7-рецептора. Более того, через AT1 рецептор ангиотензин II вызывает образование супераноксида, который может разрушать NO. Следовательно, при блокаде AT1 – рецептора количество NO увеличивается, поскольку выработка супераноксида угнетена. Таким образом, повышенная активность

NO, наблюдаемая при лечении ингибиторами АПФ, отмечена также и при лечении антагонистами АТ1-рецепторов [43,44].

На основании данных экспериментальных исследований можно заключить, что антагонисты АТ1 - рецепторов имеют более высокий потенциал для эффективного противодействия разрушительным последствиям нейрогормональной активации, наблюдаемой при сердечнососудистых заболеваниях, чем ингибиторы АПФ [46].

Фармакодинамические эффекты БРА заключаются в системной вазодилатации, снижении ОПСС, натрийуретическом эффекте, антипролиферативном действии и органопротективном эффекте.

Таким образом, применение лекарственных средств, подавляющих активность ангиотензина II на уровне рецепторов к нему, представляется более перспективным, чем использование ингибиторов АПФ.

По химической структуре БРА можно разделить на четыре группы:

- 1) бифениловые производные тетразола: лозартан, ирбесартан, кандесартан;
- 2) небифениловые производные тетразола: телмисартан;
- 3) небифениловые нететразолы: эпросартан;
- 4) негетероциклические соединения: вальсартан.

Первым классическим высокоселективным непептидным антагонистом АТ1-рецепторов является лозартан, производное бензилимидазола. Его применение обеспечивает стойкую блокаду РАС на системном и органо-тканевом уровне. Лозартан и продукт его метаболизма EXP 3174 блокируют АТ1-рецепторы, что обуславливает увеличение продолжительности действия препарата и возможность приема перорально 1 раз в день. Основные фармакологические эффекты лозартана обусловлены его активным метаболитом EXP-3174, который образуется в печени в результате биотрансформации лозартана под действием цитохромных ферментов P450 (2C9 и 3A4). Сродство EXP-3174 к АТ1-рецепторам выше, а показатель его АТ1-селективности больше, чем лозартана, и сравнимы с таковыми других

блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов. Так, например, показатель АТ1-селективности EXP-3174 составляет 20 000—30 000:1 [11,62].

Кроме того, EXP-3174 отличается от лозартана характером связывания с АТ1 - ангиотензиновыми рецепторами. В то время как лозартан является конкурентным антагонистом ангиотензина II, его активный метаболит EXP-3174, подавляя максимальный эффект ангиотензина II, действует как неконкурентный антагонист. Избыток ангиотензина II вытесняет лозартан из связи с АТ1-рецепторами, но не оказывает влияния на связывание EXP-3174 с АТ1-рецепторами. Следовательно, связь с АТ1-ангиотензиновыми рецепторами лозартана преодолима (surmountable), а его активного метаболита — непреодолима (insurmountable). При приеме внутрь лозартан быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте — в течение 30—60 мин концентрация препарата в плазме крови достигает максимума. При первом прохождении через печень лозартан в значительной степени метаболизируется, в результате чего его системная биодоступность составляет 12—67% (в среднем 33%). Объем распространения препарата колеблется от 24 до 47 л, составляя в среднем 34 л. В печени примерно 14% (от 8 до 18%) принятой внутрь дозы лозартана превращается в активный метаболит EXP-3174. Кроме того, в печени лозартан соединяется с глюкуроновой кислотой и подвергается окислению с образованием неактивных метаболитов. Период полужизни лозартана в плазме крови составляет всего $2,1 \pm 0,5$ ч, тем не менее антигипертензивный его эффект сохраняется до 24 ч. Это объясняется наличием у него активного метаболита — EXP-3174, который имеет более длительный период полужизни в плазме крови (от 6 до 9 ч) и сильнее (в 10—40 раз) блокирует АТ1- рецепторы, чем лозартан. Концентрации EXP-3174 в плазме крови достигают максимума через 3—4 ч после приема лозартана внутрь. Лозартан и EXP-3174 выводятся из организма как через печень с желчью, так и через почки. Через почки выводятся 11% лозартана и 55% его активного метаболита EXP-3174 [35,43,44]. При умеренной печеночной недостаточности биодоступность

лозартана возрастает почти вдвое, а общий клиренс из плазмы крови снижается на 50%. Это приводит к увеличению концентраций лозартана и его активного метаболита EXP-3174 в плазме крови — соответственно в 4—5 и 1,7—2 раза по сравнению со здоровыми людьми. При этом доля лозартана, которая превращается в EXP-3174, не изменяется, поэтому у больных циррозом печени для начальной терапии необходимо использовать более низкие дозы лозартана (25 мг/сут). У людей пожилого возраста и больных с почечной недостаточностью нет необходимости снижать начальную дозу лозартана [11,62]. К настоящему времени проведен ряд исследований по применению лозартана у больных с ХСН. S/ Gottlieb и соавт. Сравнивали дозы 5, 10, 25, 75 и 150 мг. Лозартан в дозе 50 мг снижал системное сосудистое сопротивление и АД без изменения давления в легочных капиллярах, правом предсердии, сердечного индекса и частота сердечных сокращений (ЧСС). Отмечалось зависимое от дозы повышение уровня ренина и ангиотензина в плазме при отсутствии достоверного изменения содержания альдостерона или норадреналина [41].

В другом исследовании у больных с ХСН отмечено достоверное снижение АД, системного сосудистого сопротивления, давления в легочных капиллярах, ЧСС и увеличение сердечного индекса. Изменений уровня ренина плазмы, ангиотензина, альдостерона, норадреналина не обнаружено. Констатирована хорошая переносимость препарата (за исключением временной гипотонии при приеме первой дозы 25 и 50 мг у 10% больных).

Превращение лозартана в активный метаболит отсрочивает начало его действия, что в большинстве случаев позволяет избежать явлений гипотонии при приеме первой дозы. Препарат обеспечивает возможность блокирования образующегося альтернативными путями ангиотензина II, что не достигается с помощью ингибиторов АПФ, но необходимо для коррекции нарушений РАС. Не отмечено неблагоприятного влияния лозартана на уровень брадикинина, зарегистрированного при применении ингибиторов АПФ [42]. Исследователи изучали также влияние лозартана на

толерантность к физической нагрузке у больных ХСН. Проверялась гипотеза о том, что замена в процессе лечения больных с ХСН ингибиторов АПФ на лозартан не ухудшит клинического состояния больных, которое оценивали по переносимости ими физической нагрузки. Анализ полученных данных показал, что в изучаемых группах больных физическая работоспособность не различалась, что говорит о правильности высказанной гипотезы [51,64]. В другом исследовании было проведено сравнительное изучение влияния лозартана (25 и 50 мг) и эналаприла (20мг) на толерантность к физической нагрузке у 166 больных с тяжелой ХСН, чье состояние было предварительно стабилизировано с помощью ингибиторов АПФ. Результаты исследования продемонстрировали повышение физической работоспособности в группе получавших лозартан, в то время как применение эналаприла на них практически не повлияло. Результаты нагрузочных проб позволяют заключить, что показатели физической работоспособности у больных с ХСН по крайней мере не ухудшились после замены ингибиторов АПФ на лозартан [12,13]. При изучении влияния лозартана на функцию почек подтвердились многочисленные экспериментальные данные о нефропротективных свойствах препарата. Так, в группе больных с тяжелой ХСН (фракция выброса 35% и ниже) уровень калия, креатинина и остаточного азота после 8 нед лечения лозартаном снизился, в группе получавших эналаприл он повысился. У больных с фракцией выброса 45% и более изменения креатинина были незначительными в обеих группах, однако повышение уровня креатинина по сравнению с исходным в группе получавших эналаприл оказалось статистически достоверным [49,50].

В исследовании ELITE (оценка лозартана у пожилых) обследовали 722 пациента в возрасте 65 лет и старше с хронической симптоматической сердечной недостаточностью, в основном вызванной ИБС. У больных, получавших лозартан в дозе 50 мг /сут, общая смертность в течении 48 нед наблюдения была на 46% ниже ($p < 0,05$), чем у больных, получавших

каптоприл в дозе 50 мг 3 раза в день. Между двумя группами не выявлено различий по частоте госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью, частота общей госпитализации было значительно ниже в группе получавших лозартан. На основании этих результатов сформировалось общее мнение, что больным с показаниями к лечению ингибиторами АПФ, но имеющим непереносимость к ним, вероятно, следует назначать лозартан.

G. Klinjer и соавт. сообщили о результатах двух исследований влияния лозартана на толерантность к физической нагрузке, заболеваемость и смертность у 716 больных с ХСН и сниженной функцией левого желудочка (фракция выброса 40% и ниже). После 12 недель лечения в группе получавших лозартан, не было отмечено достоверных отличий от группы получавших плацебо по показателям физической работоспособности, однако выявлено достоверное ($p < 0,05$) снижение летальности и частоты госпитализаций по поводу ХСН: 1,4 и 3,1% против 5,3 и 6,9% соответственно [8,52]. Анализ причин смерти при 48- недельном лечении лозартаном и каптоприлом показал, что уменьшение летальности в группе больных, получавших лозартан, связано в первую очередь с уменьшением частоты внезапной смерти и фатального инфаркта миокарда [22,39,40].

Лозартан хорошо переносится больными с ХСН. Наиболее частым осложнением при приеме антагонистов рецепторов ангиотензина II является артериальная гипотония. Она обычно развивается после первой дозы, как правило бессимптомна, хорошо переносится больными и не требует прекращения лечения [8,52].

Изучали также безопасность применения антагонистов рецепторов ангиотензина II. В целом отмечена хорошая их переносимость. Доказано, что частота их побочных эффектов сопоставима с таковой у получающих плацебо. Наиболее часто отмечалось головокружение (4-5 % в группе лозартана и 2-4% в группе плацебо). Это эффект, очевидно объясняется фармакокинетическими свойствами препарата, его проявление наиболее вероятно у больных с задержкой жидкости в организме и у больных с

тяжелой ХСН. На возникновение побочных эффектов и их выраженность не оказывали влияние возраст, пол, этническое происхождение. [3]. Исследование LIFE показало, что лозартан по эффективности превосходит атенолол у больных артериальной гипертонией и вызывает дополнительное снижение риска отдаленных неблагоприятных исходов, прежде всего инсульта. Хотя различие суммарной частоты сердечнососудистых осложнений между двумя группами было сравнительно небольшим, тем не менее следует учитывать, что оно было выявлено при сравнении лозартана не с плацебо, с альфа и бетта-адреноблокатором, которой не только является стандартным антигипертензивным средством, но и обладает рядом дополнительных положительных свойств, а в частности противоишемической активностью. Различия между группами оказались более значительными у больных сахарным диабетом. Возможно, это объясняется тем, что у таких пациентов выше риск сердечнососудистых осложнений, соответственно, в большей мере проявляются преимущества лозартана. У больных сахарным диабетом при лечении лозартаном отмечено снижение не только суммарного риска неблагоприятных исходов, но и сердечно-сосудистой и общей смертности. Одним из объяснений благоприятного эффекта лозартана может быть более выраженный регресс гипертрофии левого желудочка, вероятно, за счет блокады эффектов ангиотензина II [42]. Внедрение в клиническую практику антагонистов рецепторов ангиотензина II, обладающих сходными с ингибиторами АПФ механизмами действия, предполагает возможность их применения и у больных с инфарктом миокарда. Но отсутствие влияния на метаболизм брадикинина, с которым связывают многие положительные эффекты ингибиторов АПФ и, в частности, органопротекторное, ставило под сомнение их прогностическую значимость. Хотя предполагается, что, возможно, через дополнительную стимуляцию AT₂-рецепторов при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II происходит активация репаративных процессов и угнетение патологического

ремоделирования [7,18]. Лозартан, как и эналаприл, уменьшал гипертрофию ЛЖ, оказывал корригирующее действие на толщину стенок левого желудочка, в зависимости от их исходного состояния, улучшал сократительную функцию ЛЖ в исследуемых группах через 6 месяцев. Изучение объемов ЛЖ через 6 месяцев показало достоверное снижение КДО в группе лозартана по сравнению с эналаприлом. Полученные данные могут быть связаны с нейтрализацией уровня нейрогормонов в остром периоде ИМ при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II и связанной с этим улучшением систолической функции ЛЖ, так как известно, что у больных, имеющих повышенный уровень нейрогормонов в остром периоде ИМ, выше риск развития дилатации и снижения систолической функции ЛЖ через 6 месяцев наблюдения [7,54].

Антагонист рецепторов ангиотензина II – лозартан не уступает по своей клинической эффективности ингибитору АПФ – эналаприлу в развитии клинических исходов инфаркта миокарда в течение полугода. При приеме лозартана происходит улучшение систолической, диастолической функций ЛЖ и процесса ремоделирования, который носит компенсаторный характер и достоверно не отличается от аналогичных данных по влиянию эналаприла при эти параметры [19,47,48].

Блокатор AT1- ангиотензиновых рецепторов лозартан (козаар) не оказывает влияния на активность и содержание в крови и тканях таких биологически активных веществ, как брадикинин, субстанция P и энкефалины. В остальном действии блокаторов AT II напоминает таковое же как и у иАПФ – благоприятное воздействие на органы-мишени при ГБ, обратное развитие гипертрофии ЛЖ, патологического ремоделирования сердца и сосудов, оказывает нефропротективное действие; лозартан взаимодействует с аспирином (в отличие от иАПФ), хорошо взаимодействует с диуретиками, сердечными гликозидами, периферическими вазодилататорами (исследование ELITE, 1997). В клиническом плане наиболее изучен лозартан у пациентов с АГ и ХСН. Он является

специфическим конкурирующим антагонистом АТ1 - рецепторов из группы производных имидазола. Возможно также применение блокаторов рецепторов АII в постинфарктном периоде с целью лечения последствий ремоделирования ЛЖ [55]. Первый опыт изучения лозартана при ХСН был получен S.S.Gottlieb. (1993) в рандомизированном, плацебо - контролируемом двойном слепом исследовании у пациентов с ХСН II – IV ФК. На основании анализа полученных результатов, доза 25 мг лозартана признана максимальной для достижения оптимального вазодилатирующего эффекта. Нейрогуморальные изменения заключались в снижении концентрации альдостерона, повышении уровня АПФ и содержания АТ II в плазме крови. Результаты этого опыта были подтверждены в последующих клинических исследованиях – переносимость препарата при 12-недельном исследовании была достаточно хорошей, доза лозартана – 25 и 50 мг. Было показано, что лозартан, так же, как и иАПФ, не только улучшает клинический, симптоматический и функциональный статус больных, но и благоприятно влияет на выживаемость пациента с ХСН. Замена терапии иАПФ лозартаном не приводит к заметному уменьшению объема выполняемой нагрузки, снижению толерантности к физической нагрузке: приблизительно одинаковые показатели ФВ ЛЖ и индекса “ одышка / усталость” [8,9,16].

Согласно современным представлениям, решающую роль в предотвращении развития и прогнозировании правожелудочковой сердечной недостаточности при хронических обструктивных болезнях легких (ХОБЛ) играет устранение легочной гипертензии – ЛГ. В связи с этим в большинстве случаев выбор препаратов для лечения ХСН основывается на их способности оказывать положительное влияние прежде всего на гемодинамику малого круга кровообращения. Однако, принимая во внимание особенности функционирования системы крови у больных ХСН, оценка эффективности препаратов, на наш взгляд, должна строиться также с учетом их воздействия на структурно – функциональное состояние клеток крови.

Терапия включавшая блокатор ангиотензиновых рецепторов лозартан, приводила к стойкому улучшению клинического состояния больных, оказывала корригирующее влияние на газотранспортные процессы и метаболическое обеспечение функциональной активности как эритроцитов, так и лейкоцитов, что указывает, с одной стороны, на целесообразность включения лозартана в комплексное лечение больных с ХСН, а с другой – на важную роль клеток крови в патогенезе формирования данного осложнения [47]. С учетом исходного артериального давления и его изменений в процессе лечения, а также исходной тяжести ГЛЖ по данным ЭКГ, лечение артериальной гипертензии лозартаном вело к более выраженной регрессии ГЛЖ как по Корнельскому критерию (произведение вольтажа и длительности QRS), так и по вольтажному критерию Соколова – Лайона, чем лечение атенололом. Эти данные подтверждают ценность блокады ангиотензиновых рецепторов лозартаном с целью регрессии электрокардиографических признаков ГЛЖ [48].

У пациентов с диастолической сердечной недостаточностью как эналаприл, так и лозартан улучшают диастолическую функцию как в покое, так и на пике ручной изометрической нагрузочной пробы. У этой категории больных длительный прием лозартана более эффективен в плане воздействия на характер заполнения ЛЖ в покое по сравнению с эналаприлом, что может быть связано с «ускользанием» эффектов последнего. По данным эхокардиографии, на фоне 6 - месячной терапии лозартаном отмечалась тенденция к уменьшению конечного диастолического размера левого желудочка, достоверное увеличение фракции выброса левого желудочка в обеих группах. За период наблюдения отмечалось значительное увеличение дистанции 6 минутной ходьбы спустя 12 недель при приеме лозартана и в конце исследования при приеме эналаприла. При оценке качества жизни максимальное улучшение было отмечено в группе лозартана к 6 месяцу терапии - 82 до 58 балла, в отличие от группы эналаприла (от 81 до 70 баллов) [13]. Гипотензивное действие блокаторов ангиотензиновых рецепторов, в

первую очередь, связано с подавлением сосудосуживающего действия ангиотензина II, реализуемого через рецепторы стенок кровеносных сосудов. Кроме того, блокада рецепторов ангиотензина II приводит к снижению секреции альдостерона, уменьшению реабсорбции натрия и воды в проксимальном сегменте почечных канальцев. Определенную роль в гипотензивном действии может играть стимуляция рецепторов ангиотензина II второго типа при повышенном (вследствие блокады рецепторов первого типа) уровне ангиотензина II. Предполагается, что стимуляция рецепторов ангиотензина II второго типа может приводить к вазодилатации и подавлению пролиферативных процессов. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов применяемые в терапевтических дозах, в среднем снижают систолическое артериальное давление на 10-20 мм рт. ст. и диастолическое - на 10-15 мм. рт. ст., что показано в большом количестве исследований. Максимальное снижение АД достигается у большинства больных через 3-4 недели лечения [42].

Первым крупным исследованием AT1 - рецепторов при сердечной недостаточности является исследование ELITE II, в котором у 3152 больных старше 60 лет сравнивались эффекты лозартана 50 мг/сут и каптоприла 150 мг/сут. Средняя длительность наблюдения составила около 1,5 лет. Результаты этого исследования были опубликованы 2 года назад и обсуждались в многочисленных публикациях в отечественной и зарубежной литературе. Достоверных различий между лозартаном и каптоприлом по влиянию на общую смертность выявлено не было. В то же время лозартан достоверно превосходил ингибитор АПФ по переносимости: частота исключения больных из исследования из-за нежелательных явлений составила в двух группах 9,7 и 14,7 % соответственно ($p < 0,001$), в том числе из-за кашля лечение прекратили 0,3 и 2,7 % пациентов. Необходимо отметить, что доза лозартана в исследовании ELITE II была сравнительно невелика. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что

протективное действие блокаторов АТ1 рецепторов (в частности на почки) зависит от дозы. Соответственно, нельзя исключить, что повышение дозы лозартана могло бы привести к увеличению его эффективности [7].

В исследовании OPTIMAAL было рандомизировано 5477 больных, перенесших острый инфаркт миокарда, которым назначали лозартан в дозе 50 мг/сут или каптоприл по 50 мг три раза в сутки. Полученные данные показали, что блокаторы ангиотензиновых рецепторов не превосходят ингибиторы АПФ по влиянию на выживаемость больных сердечной недостаточностью после инфаркта миокарда (общая смертность в группах лозартана и каптоприла составила 18,2 и 16,4 % соответственно [39].

У пациентов с АГ лозартан, но не кандесартан, подавлял агрегацию тромбоцитов, независимо от своего антигипертензивного действия. При стимуляции тромбоцитов человека ТхА2 *in vitro* было продемонстрировано достоверное, дозозависимое снижение активации тромбоцитов под действием лозартана и ирбесартана. Сердечная недостаточность с систолической дисфункцией - ELITE II. Непереносимость иАПФ, нередко встречающаяся у больных с систолической СН, послужила причиной оценки БРА как альтернативной терапии для данной клинической гр. В двойном слепом, рандомизированном, контролируемом исследовании ELITE II (Evaluation of Lozartan in the Elderly Study II) сравнивалось влияние лозартана (Козаара) и каптоприла (Капотена) на показатели заболеваемости, смертности, безопасности и переносимости терапии у пациентов с клинически выраженной СН (n=3152). В обеих группах эти показатели достоверно не различались. Лозартан обладал лучшей переносимостью, чем каптоприл; число больных, прекративших лечение вследствие ПЭ (например, кашля), было меньше в группе лозартана [45]. По результатам исследования ELITE I лозартан улучшает клинический статус больных с систолической дисфункцией левого желудочка, способствует уменьшению кардиоваскулярного риска и риска внезапной смерти, а также улучшает продолжительность и качество жизни. В некоторых наблюдениях лозартан

продemonстрировал способность к ограничению процессов ремоделирования миокарда после ишемического и реперфузионного повреждения. В работе К. Adamian и соавт. представлены данные о позитивном влиянии лозартана на локальную и тотальную сократительную способность миокарда у больных с систолической дисфункцией левого желудочка. Метаанализ двух исследований, посвященных оценке эффективности лозартана в лечении застойной сердечной недостаточности, показал, что препарат значительно снижает кардиоваскулярную смертность и улучшает клинический статус больных, не влияя на продолжительность проведения тредмил - теста с дозированной физической нагрузкой [11].

Таким образом, источники литературы и материал, представленные в статье, демонстрируют, что лозартан способствует торможению прогрессирования процессов патологического ремоделирования левого желудочка, позитивно влияя на состояние сократительной способности миокарда и улучшает клиническое состояние больных. Негативная динамика ФВ и других изометрических индексов, которая наблюдается у больных, получающих терапию лозартаном, носит лишь характер тенденции, а прогрессирующая дилатация левого желудочка не так значительна, как в контрольной группе. Однако полученные результаты свидетельствуют, что патологическое ремоделирование миокарда у больных с дисфункцией левого желудочка с увеличением времени наблюдения все равно присутствует, несмотря на терапию лозартаном. Наиболее выраженный позитивный кардиогемодинамический эффект у пациентов с сердечной недостаточностью отмечается в первые 12 нед лечения, тогда как в дальнейшем лозартан способствует лишь ограничению депрессии сократительной способности миокарда и дилатации полостей сердца. Возможно, что для реализации полного клинического эффекта лозартана необходим значительно больший период, чем 48 нед. [12].

При длительном применении АРА II не наблюдалось изменения содержания электролитов в сыворотке крови и их экскреции с мочой. АРА II

не оказывают нежелательного влияния на уровень сахара крови. Более того, отмечается повышение чувствительности к инсулину, возможно, благодаря симпатолитическому эффекту препаратов. АРА II не вызывают изменений фракционного состава холестерина сыворотки крови и содержания триглицеридов. Антагонисты АТ₁-рецепторов уменьшают выраженность протеинурии, увеличивая скорость клубочковой фильтрации и почечный кровоток, особенно у больных с диабетической нефропатией. В основе этого эффекта лежит блокада внутривисцерального действия ангиотензина II, которое выражается в уменьшении сопротивления выносящих артериол, последующего снижения внутривисцерального капиллярного гидравлического давления и уменьшения проницаемости клубочковой мембраны для белков. В экспериментальных исследованиях показано, что эти препараты могут повышать чувствительность периферических тканей к действию инсулина, не оказывают неблагоприятного влияния на обмен пуринов, метаболизм глюкозы и липидный состав крови [26,28,84].

При длительном применении блокаторы АТ₁ ангиотензиновых рецепторов вызывают обратное развитие гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью. Комбинация каптоприла и лозартана в большей степени, чем эти препараты в отдельности, ослабляет сосудистые эффекты ангиотензина II, поскольку повышение активности ренина в плазме крови отражает нарушение механизма отрицательной обратной связи между уровнями ангиотензина II и секрецией ренина. Отсюда следует, что комбинация блокатора АТ₁-ангиотензиновых рецепторов и иАПФ может оказаться полезной при лечении высокорениновых форм артериальной гипертензии. По наблюдению А. Bossini и соавт. (1998), комбинация АТ₁-блокатора и иАПФ не превосходит монотерапию блокатором АТ₁-рецепторов по влиянию на гипертрофию левого желудочка у больных АГ. Не было существенных различий в индексе массы миокарда левого желудочка между сравниваемыми группами больных исходно и через 12 месяцев. Следовательно, у больных гипертонической болезнью добавление иАПФ не

усиливает благоприятного эффекта на гипертрофию левого желудочка [43]. Разнообразные фармакологические свойства и превосходная переносимость блокаторов АТ1 - ангиотензиновых рецепторов делают перспективным их применение для лечения большого числа сердечнососудистых и почечных заболеваний. Общепринятыми показаниями к назначению блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов являются:

- 1) Лечение гипертонической болезни, а также реноваскулярной гипертензии и гипертензии, развивающейся после трансплантации почки и связанной с применением циклоспорина;
- 2) Лечение хронической сердечной недостаточности, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка (пока лишь в тех случаях, когда ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента - иАПФ противопоказаны или плохо переносятся);
- 3) Лечение и вторичная профилактика диабетической нефропатии.

Предполагают, что блокаторы АТ1 ангиотензиновых рецепторов могут оказаться полезными при лечении острого инфаркта миокарда, а также в качестве средств профилактики гипертонической болезни у лиц с повышенным нормальным АД, мозгового инсульта и рестеноза после баллонной ангиопластики. За последние годы накоплен большой опыт клинического применения лозартана при лечении гипертонической болезни. Установлено, что лозартан является высокоэффективным антигипертензивным средством, который отличается превосходной переносимостью. Антигипертензивное действие лозартана проявляется при его назначении в дозе не менее 50 мг/сут. Некоторый дополнительный эффект можно получить при повышении дозы препарата с 50 до 100 мг/сут. Дальнейшее повышение дозы лозартана, по-видимому, не дает дополнительного антигипертензивного эффекта. Антигипертензивный эффект лозартана при назначении в дозе 50 и 100 мг/сут 1 раз в день продолжается до 24 ч. Лозартан в дозе 100 мг/сут в 1 прием несколько более

эффективно снижает диастолическое АД, чем прием 50 мг препарата 2 раза в день.

По данным повторных суточных определений АД, снижение АД в дневное время начинается уже на 3-й день после начала терапии лозартаном и достигает максимума на 21-й день. Снижение АД в ночные часы и в положении сидя в конце междозового интервала выявляется на 14-й день терапии и достигает максимума на 21-й день. Важным преимуществом лозартана является его способность при приеме 1 раз в день эффективно снижать АД на протяжении 24 ч и предотвращать подъем АД в ранние утренние часы [19,20,21]. Как известно, для объективной оценки длительности и равномерности антигипертензивного действия лекарственных препаратов в последние годы используют отношение остаточного (конечного) эффекта к наибольшему (пиковому) эффекту. Считается, что отношение остаточного эффекта к наибольшему (ОЭ/НЭ) для новых антигипертензивных препаратов должно быть не менее 50% (или 0,50). По мнению Р. Meredith, в идеале величина отношения ОЭ/НЭ должна превышать 60%. Чем ближе величина отношения ОЭ/НЭ к 100% (или 1,0), тем равномернее антигипертензивное действие препарата в течение суток. По данным литературы, при назначении лозартана в дозах 50 и 100 мг в день средние значения его отношения ОЭ/НЭ для диастолического АД колеблются от 60 до 72%. Антигипертензивная эффективность лозартана не зависит от возраста и пола больных. По антигипертензивной эффективности лозартан (50—100 мг/сут) не уступает в-адреноблокаторам (атенолол 50—100 мг/сут), антагонистам кальция (амлодипин 10 мг/сут, нифедипин ретард 30—60 мг/сут, фелодипин ретард 5—10 мг/сут) и ингибиторам АПФ (каптоприл 50—100 мг/сут, эналаприл 10—20 мг/сут), но гораздо лучше переносится больными гипертонической болезнью [21,22,23]. Наряду с антигипертензивным действием лозартан (козаар) вызывает у больных гипертонической болезнью обратное развитие гипертрофии левого желудочка. Так, по наблюдениям С. Cuspidi и соавт, 6-месячная терапия

лозартаном (50 мг/сут) сопровождалась уменьшением индекса массы левого желудочка со 124 до 103 г/м², или на 16,9% (K 0,01). Лозартан способствует более выраженному обратному развитию гипертрофии левого желудочка, чем атенолол, верапамил или фозиноприл [21,22,26].

Наиболее убедительные доказательства способности лозартана вызывать обратное развитие гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью были получены в завершенном крупном рандомизированном исследовании LIFE (2002г). В этом исследовании у больных, леченных лозартаном, регрессия электрокардиографических признаков гипертрофии левого желудочка была значительно большей, чем у больных, получавших атенолол [49,52]. При длительном применении лозартан улучшает податливость подкожных резистивных артерий у больных гипертонической болезнью. Как известно, большая часть общего периферического сосудистого сопротивления, которое при гипертонической болезни повышено, определяется состоянием мелких резистивных артерий, поэтому можно предполагать, что улучшение под влиянием лозартана податливости резистивных артерий (вероятно, за счет регрессии гипертрофии мышечной оболочки) приведет к снижению повышенного общего периферического сосудистого сопротивления [49,52,79].

Лозартан оказывает такое же влияние на функцию почек, как и другие блокаторы АТ1 - ангиотензиновых рецепторов. Несмотря на снижение системного АД, почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации при лечении лозартаном не снижаются. Лозартан значительно уменьшает экскрецию альбуминов с мочой у больных с артериальной гипертензией, особенно в сочетании с сахарным диабетом. Антиальбуминурический эффект лозартана сравним с эффектом ингибиторов АПФ. При длительной монотерапии лозартаном фракция фильтрации не изменяется, почечное сосудистое сопротивление снижается, а почечный плазмоток и скорость клубочковой фильтрации имеют тенденцию к увеличению. Представляет

интерес сообщение К. Agarwal о том, что добавление лозартана усиливает ренопротективный эффект ингибиторов АПФ [8,49].

Таким образом, наряду со снижением АД АТ1 - блокатор лозартан у больных гипертонической болезнью оказывает благоприятное влияние на поражение основных органов-мишеней — сердце, сосуды и почки. Лозартан, как и другие блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов, существенно не влияет на липидный состав крови и метаболизм глюкозы. По некоторым наблюдениям, при лечении лозартаном чувствительность к инсулину улучшается у больных с тяжелой гипертензией, но не изменяется у больных с мягкой или умеренной формой гипертонической болезни. Улучшение чувствительности к инсулину под влиянием лозартана и других АТ1-блокаторов связано с усилением неокислительного метаболизма глюкозы и увеличением кровотока в тканях. Следовательно, данные литературы о влиянии лозартана на чувствительность к инсулину противоречивы, что, по-видимому, связано с различиями в составе обследованных больных [12,13,14]. Лозартан — единственный из известных блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов, оказывающий выраженное урикозурическое действие, которое не зависит от влияния препарата на активность ренин-ангиотензиновой системы. Правда, при длительном применении лозартан оказывает незначительное влияние на сывороточные уровни мочевой кислоты, снижение составляет в среднем 0,4 мг\мл. Тем не менее нельзя исключить, что благоприятное влияние длительной терапии лозартаном на течение и исходы гипертонической болезни и диабетической нефропатии связано отчасти с уникальным для антигипертензивных препаратов урикозурическим действием лозартана. В последние годы появились многочисленные доказательства, что гиперурикемия является одним из основных факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. Кроме того, клиническое значение может иметь способность лозартана ослаблять гиперурикемию, которая развивается во время терапии диуретиками.

В исследовании LIFE предполагалось двойным слепым методом сравнить влияние АТ1-блокатора лозартана и кардиоселективного β-адреноблокатора атенолола на фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые осложнения у 9222 больных гипертонической болезнью (АД 160—200/95—115 мм рт.ст.) с электрокардиографическими признаками гипертрофии левого желудочка. После рандомизации половина больных в течение 4 лет получала лозартан (50—100 мг/сут), половина — атенолол (50—100 мг/сут). При недостаточной антигипертензивной эффективности монотерапии допускалось добавление гидрохлортиазида (12,5—25 мг/сут) и других антигипертензивных препаратов. 9193 больных гипертонической болезнью находились под наблюдением не менее 4 лет (в среднем 4,8 года). Средние уровни АД в одинаковой степени снизились в группах больных, леченных лозартаном и атенололом, однако регрессия электрокардиографических признаков гипертрофии левого желудочка при лечении лозартаном была значительно большей, чем при лечении атенололом. Первичными комбинированными исходами считали общее число случаев смерти от сердечнососудистых причин или развития нефатального острого инфаркта миокарда либо инсульта, вторичными исходами — случаи госпитализации в связи с развитием стенокардии или сердечной недостаточности, обратное развитие гипертрофии левого желудочка, оперативные вмешательства на коронарных и периферических артериях и развитие бессимптомного инфаркта миокарда. Анализ результатов исследования показал, что общее число случаев смерти от сердечнососудистых причин или развития нефатального острого инфаркта миокарда либо инсульта у больных гипертонической болезнью, леченных лозартаном, было достоверно (в среднем на 13%) меньше, чем при лечении атенололом. Под влиянием лозартана достоверно снизился риск развития инсульта (в среднем на 25%) и недостоверно — смертность от сердечнососудистых причин (на 11%) и от любой причины (на 10%). Обращает на себя особое внимание достоверно более низкая частота

развития новых случаев сахарного диабета в группе больных, леченных лозартаном, по сравнению с больными, получавшими атенолол (в среднем на 25%). Таким образом, в исследовании LIFE впервые было продемонстрировано, что АТ1-блокатор лозартан оказывает более благоприятное влияние на риск развития серьезных сердечнососудистых осложнений у больных гипертонической болезнью, чем кардиоселективный б-адреноблокатор атенолол, профилактическая эффективность которого установлена в плацебо-контролируемых исследованиях [11]. Исходно у 13% больных гипертонической болезнью, включенных в исследование LIFE, имелся сахарный диабет. Проанализированы эффекты лозартана и атенолола в этой подгруппе больных. Оказалось, что среди больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом лозартан значительно превосходил атенолол по профилактической эффективности. Под влиянием лозартана достоверно уменьшились не только первичные комбинированные исходы (общее число случаев смерти от сердечнососудистых причин или развития нефатального острого инфаркта миокарда либо инсульта; в среднем на 24%), но и достоверно снизилась смертность от сердечнососудистых причин (на 37%) и от любой причины (на 39%). Таким образом, АТ1-блокатор лозартан (козаар) более предпочтителен для лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом, чем б-адреноблокатор атенолол [44]. Обращает на себя внимание значительно более низкая частота госпитализации в связи с сердечной недостаточностью в группе больных, леченных лозартаном, по сравнению с больными, получавшими атенолол (в среднем на 41 %). Это указывает на то, что АТ1-блокатор лозартан способен предупреждать развитие сердечной недостаточности у некоторых категорий больных гипертонической болезнью с сохраненной систолической функцией левого желудочка в большей степени, чем б-адреноблокатор атенолол. Следовательно, лозартан (козаар) - единственный блокатор АТ1-ангиотензиновых рецепторов, о котором известно, что он способен предотвращать развитие сердечной недостаточности у больных гипер-

тонической болезнью с сохраненной систолической функцией левого желудочка в сочетании с сахарным диабетом. Лозартан вызывал более значительное, чем атенолол, уменьшение экскреции альбуминов с мочой у больных сахарным диабетом. Так, микроальбуминурия исходно определялась у 11 % больных в группе леченных лозартаном и у 12% больных в группе получавших атенолол. Через 1 год лечения лозартаном частота обнаружения микроальбуминурии уменьшилась до 6%, а через 5 лет составила 8%. Через 1 год лечения атенололом частота обнаружения микроальбуминурии уменьшилась до 9%, через 3 года — до 8%, а через 5 лет составила 11% [11,50].

Таким образом, у больных сахарным диабетом ренопротективное (антиальбуминурическое) действие лозартана более выражено, чем атенолола. Итак, в исследовании LIFE впервые были получены прямые доказательства того, что блокаторы АТ1 - ангиотензиновых рецепторов (лозартан во всяком случае) не только не уступают традиционным антигипертензивным препаратам, а зачастую превосходят их по способности предупреждать развитие сердечнососудистых осложнений у больных гипертонической болезнью. Особенно это касается больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом, у которых лозартан (козаар) значительно превосходит по профилактической эффективности β -адреноблокатор атенолол, поэтому наряду с ингибиторами АПФ блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов, в частности лозартан (козаар), можно считать антигипертензивными препаратами первого ряда у больных сахарным диабетом. Лозартан при лечении диабетической нефропатии. В нескольких проспективных исследованиях установлено, что ингибиторы АПФ оказывают ренопротективное действие, наиболее выраженное у больных сахарным диабетом [50]. Учитывая сходство почечных эффектов АТ1 - блокаторов и ингибиторов АПФ, можно полагать, что блокаторы АТ1 ангиотензиновых рецепторов окажутся столь же эффективными средствами

для предупреждения возникновения и прогрессирования диабетической нефропатии, как и ингибиторы АПФ [45].

В конце 90-х годов прошлого века были начаты пять рандомизированных исследований, в которых предполагается оценить эффективность и безопасность АТ1-блокаторов у больных сахарным диабетом 2-го типа с артериальной гипертензией и/или диабетической нефропатией. Одним из наиболее крупных было многоцентровое исследование RENAAL [44,49].

В плацебо-контролируемом исследовании RENAAL (Reduction of Endpoints in Non –Insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotenzin II Antagonist Losartan) изучалась ренопротективная эффективность АТ1-блокатора лозартана у 1513 больных сахарным диабетом 2-го типа с нефропатией. В исследование включались больные с макроальбуминурией (отношение альбумины/креатинин >300 мг/г или протеинурия >0,6 г/сут) и уровнями креатинина в сыворотке крови от 1,5 до 3,0 мг/дл. У 94% больных была артериальная гипертензия. Для лечения артериальной гипертензии разрешалось использовать любые антигипертензивные препараты, за исключением ингибиторов АПФ и блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов. После рандомизации 751 больной получал лозартан (50—100 мг/сут), 762 больных — плацебо. Антигипертензивную терапию подбирали таким образом, чтобы поддерживать АД на уровне ниже 140/90 мм рт.ст. При необходимости разрешалось использование других препаратов (антагонисты кальция, диуретики, α_1 - и β - адреноблокаторы, препараты центрального действия). Исследование продолжалось в среднем 3,4 года. Неблагоприятные исходы (удвоение уровней креатинина в сыворотке крови, развитие почечной недостаточности или смерть) отмечены у 327 (43,5%) больных, леченных лозартаном, и у 359 (47,1%) больных, получавших плацебо. Это указывает на то, что лозартан снижает риск неблагоприятных почечных исходов в среднем на 16% ($p=0,02$), в частности под влиянием терапии лозартаном вероятность удвоения уровней креатинина в сыворотке крови снижалась на 25%, а риск

развития почечной недостаточности — на 28%. За время наблюдения умерли около 20% больных. Риск развития неблагоприятных почечных исходов при лечении лозартаном снизился в среднем на 20%. В то же время между группами не было различий в смертности больных [45].

Если в анализ включать лишь больных, получавших исследуемые препараты в течение всего периода наблюдения, то окажется, что лозартан снижает риск неблагоприятных исходов у больных с диабетической нефропатией в среднем на 22% [10]. Не было различий между группами в частоте сердечнососудистых осложнений, за исключением первой госпитализации в связи с сердечной недостаточностью, которая на 32% реже требовалась больным, получавшим лозартан ($p=0,005$). В группе больных, леченных лозартаном, инфаркт миокарда встречался на 28% реже, чем в контрольной группе, однако различия между группами не были статистически значимыми ($p=0,08$). Выраженность протеинурии не изменилась среди больных, получавших плацебо, и уменьшилась на 35% в группе больных, леченных лозартаном. Лозартан замедлял прогрессирующее повышение уровней креатинина в сыворотке крови и снижение скорости клубочковой фильтрации. Таким образом, длительная терапия блокатором АТ1 ангиотензиновых рецепторов лозартаном в значительной степени замедляет прогрессирование диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа. Итак, результаты исследования RENAAL подтверждают данные, полученные в ходе исследования LIFE о том, что у больных сахарным диабетом лозартан (козаар) и, по-видимому, другие блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов можно считать антигипертензивными препаратами первого ряда наряду с ингибиторами АПФ. Больным с диабетической нефропатией, по-видимому, следует назначать лозартан вне зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии [11].

Анализ основных показателей гемодинамики при различной выраженности СН в процессе курсового лечения позволил установить, что включение лозартана в комплексную терапию больных ХОБ с клиническими

признаками ПЖСН положительным образом сказывалось на динамике УИ и СИ при недостаточности кровообращения (НК) как III ФК, так и IV ФК. Так, при ЗСН III ФК УИ увеличился с $36,3 \pm 2,1$ до $45,8 \pm 2,2$ мл • м² (на 26,2%, $p < 0,01$), при ЗСН IV ФК - с $26,3 \pm 1,9$ до $32,7 \pm 2,1$ мл • м² (на 24,3%, $p < 0,01$), СИ увеличился соответственно на 22,2 и 21,1%. Фармакодинамический эффект влияния препарата на показатели легочной гемодинамики являлся наиболее выраженным у больных с НК III ФК, несколько меньше при IV ФК. Так, СДЛА при ЗСН III ФК снизилось на 25,7%, в то время как при ЗСН IV ФК - на 18,6%, ОЛС и УЛС уменьшились на 26,3 и 19,1% соответственно при ЗСН III ФК и на 19,4 и 11,7% соответственно при ЗСН IV ФК[42]. На фоне лечения лозартаном (табл. 2) число больных с типом суточного профиля АД (СПАД) «dippers» увеличилось на 48,2%, с типом СПАД «over-dippers» — уменьшилось вдвое, с типом СПАД «night-peakers» — уменьшилось с 8 до 1 (на 24,1%). В группе контроля на фоне проводимого лечения отмечена положительная динамика типов СПАД, однако эти изменения были в 2 раза меньшими, чем в основной группе. Уменьшение вариабельности АД достигнуто при лечении у всех пациентов, но только при применении лозартана эти изменения были достоверными.

1. Добавление лозартана в комплексную терапию I больных ХОБ с ПЖСН способствует значительному улучшению клинического статуса пациентов и коррекции основных показателей кардиогемодинамики.
2. Применение антагониста АТ1 ангиотензиновых рецепторов 1-го типа лозартана в комплексной терапии ПЖСН оказывает положительное влияние на показатели центральной, периферической и легочной гемодинамики, СПАД. В то же время препарат не оказывает отрицательного влияния на функцию внешнего дыхания, газовый состав и реологию крови.
3. Лозартан является эффективным и безопасным средством для лечения больных ХОБ с клиническими признаками ПЖСН, обладает хорошей переносимостью. Его назначение следует считать патогенетически обоснованным, так как показано благоприятное воздействие препарата на

основные звенья механизмов развития СН. [67]. В крупных исследованиях показано, что все БРА обладают одинаковой антигипертензивной эффективностью, которая составляет в среднем 56-70% при монотерапии и возрастает 80-85% при комбинировании с другими гипотензивными средствами, чаще — с диуретиками (гидрохлортиазидом, индапамидом). Гипотония после приема первой дозы для этих препаратов нехарактерна. Внезапная отмена БРА не сопровождается развитием рикошетной АГ. При длительном применении БРА вызывают реверсию (обратное развитие) гипертрофированного желудочка у больных АГ, увеличивают почечный плазмоток. Они уменьшают экскрецию альбуминов с мочой у больных АГ при диабетической нефропатии. БРА не оказывают неблагоприятного влияния на обмен пуринов, метаболизм глюкозы и липидный состав крови. В экспериментальных исследованиях показано, что они могут повышать чувствительность периферических тканей к действию инсулина, что делает их весьма предпочтительными при МС [44]. Снижение сердечно-сосудистого риска у больных с АГ на фоне лечения БРА показано в ряде крупномасштабных исследований, таких как LIFE, RENAAL, IRMA-2, VELUE и др. Это позволило включить БРА в список основных групп лекарственных средств, которые могут быть использованы для лечения больных АГ и ХСН [66].

Эти и другие экспериментальные данные позволяют предполагать, что лозартан и другие блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов могут оказывать кардиопротективное действие, ослабляя сердечно-сосудистые и цитотоксические эффекты ангиотензина II, которые опосредуются АТ1 - рецепторами, а также косвенным образом увеличивая образование брадикинина, оксида азота и простагландинов путем стимуляции АТ2-ангиотензиновых рецепторов [49,50].

Точные механизмы кардиопротективного действия у АТ1-блокаторов неизвестны. Предполагают, что оно может быть связано с антигипертензивным, антиишемическим, антиаритмическим, антипролиферативным эффектами блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецеп-

торов, а также с их способностью подавлять чрезмерную активацию нейрогуморальных систем в условиях острой ишемии миокарда. Не все эффекты блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов связаны с блокадой АТ1-рецепторов и косвенной стимуляцией АТ2 и АТх-рецепторов. Так, например, установлено, что некоторые кардиопротективные эффекты блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов не зависят от их влияния на АТ1 и АТ2 рецепторы, а именно торможение активации тромбоцитов и торможение эндотелийзависимой вазоконстрикции, вызванной ацетилхолином. Эти потенциально благоприятные эффекты АТ1-блокаторов, как полагают, связаны с их способностью блокировать рецепторы для тромбоксана А₂(ТхА₂) на мембранах тромбоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Впервые способность блокировать ТхА₂ - рецепторы была обнаружена у лозартана. Так, например, F. Bertolino и соавт. выявили, что лозартан предотвращает развитие легочной гипертензии, вызываемой ТхА₂. В дальнейшем было показано, что у собак лозартан ослабляет, вызванное ТхА₂ сокращение коронарных артерий. Лозартан выделяется среди АТ1 - блокаторов уникальной способностью увеличивать почечную экскрецию мочевой кислоты, подавляя транспорт уратов в проксимальных почечных канальцах [12,49].

Таким образом, в основе антигипертензивного действия и других фармакологических эффектов большинства блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов лежат несколько различных механизмов — не только блокада АТ1 - рецепторов и косвенная стимуляция АТ2, и АТх-рецепторов, но и блокада ТхА₂ рецепторов тромбоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки [57]. В настоящее время имеются прямые доказательства того, что лозартан улучшает отдаленный прогноз жизни у больных с гипертонической болезнью или хронической сердечной недостаточностью, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка [11,49].

Выводы к главе I

Установлено, что в развитии и прогрессировании ХСН немаловажную роль играет активация тканевой РАС в сердечной мышце, с которой, непосредственно, и связывают развитие гипертрофии и фиброза стенки сосудов и миокарда. В связи с тем, что активация тканевой РАС не всегда зависит от АПФ и может происходить при участии других ферментов (химазы) эффективность и АПФ не всегда бывает стойкой.

Препараты из группы АРА (лозартан), благодаря неспецифичности своего действия и блокады АТ1 рецепторов, а также стимуляции АТ2 рецепторов угнетают патологическое ремоделирование миокарда, уменьшают гипертрофию и улучшают сократительную функцию левого желудочка. Эффективность лозартана отмечалась как при систолической, так и диастолической сердечной недостаточности. Препараты из группы АРА метаболически нейтральны, могут оказывать ренопротективный и нейропротективный эффекты.

Хорошая переносимость, в частности отсутствие эффекта первой дозы, и безопасность блокаторов АТ1 - рецепторов позволяет рассматривать их как препараты выбора в лечении пожилых больных с ГБ. Лозартан также как и АПФ улучшает качество и отдаленный прогноз жизни у больных с гипертонической болезнью и хронической сердечной недостаточностью, но при этом обладает лучшей переносимостью и отсутствием их побочных эффектов. Хорошая переносимость сартанов (лозартана) способствует повышению приверженности больных к лечению и, соответственно, эффективности терапии.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования.

Обследовано 40 больных с клинически подтвержденным диагнозом: ИБС: стенокардия стабильная ФК III ПИКС. Сопутствующий диагноз: Гипертоническая болезнь III ст., АД III, риск IV. Осложнение: ХСН ФК II - III. [18,55,60]. Среди обследованных больных 55% составили мужчины и 45% женщины в возрасте от 45 до 78 лет (средний возраст-57,6±4,6года).

Таблица 1

Больные ХСН ФК III, включенные в исследование.

1 группа - контрольная	2 группа - исследуемая
Базисная терапия ХСН	Базисная терапия ХСН + лориста
20 больных	20 больных

В исследование не включались больные с тяжелой сопутствующей патологией, больные с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) или острым инфарктом миокарда (ОИМ) в анамнезе в течение последних 6 месяцев, больные с постоянной формой мерцательной аритмии, патологией щитовидной железы, с явлениями гипо или гипертиреоза, с гипертрофической или рестриктивной кардиомиопатией, с поражением клапанного аппарата, констриктивным перикардитом, с заболеваниями легких. Основным этиологическим фактором ХСН у всех больных было сочетание коронарной болезни сердца и гипертонической болезни. Длительность заболевания составила в среднем $10 \pm 1,8$ лет. Всем больным проводились электрокардиография (ЭКГ), клинические и биохимические исследования, ЭхоКГ, тест 6 – минутной ходьбы (ТШХ). Все исследования проводились дважды при поступлении больного в стационар и после 6-ти месяцев лечения вышеуказанными препаратами.

Критерием целевого снижения артериального давления (АД) был выбран уровень систолического артериального давления (САД) < 140 мм.рт.ст., диастолического артериального давления (ДАД) < 90

мм.рт.ст. Исследование проводилось на базе отделения неотложной кардиологии городской клинической больницы №7.

Все больные были разделены на две группы. В качестве контроля была выбрана I группа больных (n=20), получавших стандартную терапию из нитратов (кардикет 40 мг), антиагрегантов (кардиомагнил 75 мг), антагонистов кальция (амлодипин 5 мг), β -адреноблокаторов (конкор 5 мг), диуретиков (фуросемид 40 мг). В стандартную терапию исследуемой II группы больных (n=20) дополнительно был включен препарат лориста в суточной дозе 50 мг. Длительность терапии составила 24 недели. Пациенты обеих групп ранее никогда не получали лечение с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II.

2.2. Методы исследования.

Общеклиническое обследование предполагало оценку общего состояния больного, выраженности одышки, застойных явлений, величины частоты сердечных сокращений и артериального давления, анализ показателей крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты) и биохимических (общий холестерин, креатинин, глюкоза, электролиты, аспарагиновая и аланиновая трансаминазы), регистрацию ЭКГ в 12 общепринятых отведениях, выполнение рентгенографии грудной клетки. Эффективность проводимой терапии определялась по клиническому состоянию больных, по показателям системной и центральной гемодинамики, по переносимости повседневных физических нагрузок до и после лечения. У больных в динамике определялись показатели САД, ДАД, пульсового давления (ПД) и числа сердечных сокращений (ЧСС).

Электрокардиография (ЭКГ) проводилась по общепринятой методике на 12 стандартных отведениях. Для этой цели использовался переносной портативный электрокардиограф «Альтон» (Россия), а также стационарный электрокардиограф «Биосет» (Германия). Заключение ЭКГ составляла сама магистр. Показатели центральной гемодинамики

определялись эхокардиографическим методом, в горизонтальном положении больного.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) выполняли на аппарате Shimadzu-500 А (Япония) в М- и В-режимах в стандартных эхокардиографических позициях согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества (ASE) (Schiller N.B. et al., 1989).

Изучались структурные параметры сердца: конечный систолический размер (КСР), конечный диастолический размер (КДР), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки (ЗС) ЛЖ, относительную толщину стенок (ОТС). Рассчитывали показатели, характеризующие функциональное состояние левого желудочка: конечный систолический объем (КСО), конечный диастолический объем (КДО). Систолическая функция ЛЖ изучалась по величине фракции выброса (ФВ), рассчитываемой по методу L. Teichholtz.

- Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) вычисляли по формуле: $ММЛЖ \text{ (в граммах)} = 0,8 * (1,04 * (МЖПд + КДР + ЗСд)^3 - КДР^3) + 0,6$, где МЖПд - толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ЗСд – толщина задней стенки в диастолу;

- Для определения индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) пользовались формулой: $ИММЛЖ \text{ (в г/м}^2\text{)} = ММЛЖ / ППТ$, где ППТ – площадь поверхности тела.

О гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) судили по критерию ИММЛЖ, превышающему значение 120 г/м^2 и для мужчин, и для женщин (M.J. Koren, R.B. Devereux, 1991).

- Синхронно с изучением систолической функции изучали состояние диастолической функции по трансмитральному диастолическому потоку (ТМДП). Определялись следующие показатели:
- Максимальная скорость трансмитрального кровотока в период раннего диастолического наполнения ЛЖ (пик Е);

- максимальная скорость трансмитрального кровотока в период позднего диастолического наполнения (пик А);
- их соотношение E/A;
- время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT E, deceleration time);
- время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT, isovolumic relaxation time).

На основании этих данных определяли тип диастолического наполнения ЛЖ:

- нормальное наполнение ЛЖ при соотношении E/A 1-2, DT E 160-240 мсек, IVRT 70-90 мсек;
- диастолическая дисфункция по типу нарушенной релаксации - при соотношении E/A < 1;
- диастолическая дисфункция по псевдонормальному типу – при соотношении E/A от 1 до 1,5, DT E 160-200 мсек, IVRT < 90 мсек в сочетании с гипертрофией ЛЖ, увеличенным размером левого предсердия;
- рестриктивный тип диастолических нарушений - при соотношении E/A > 1,5, ускорении DT E менее 160 мсек, IVRT менее 70 мсек (J. O. Oh, 2000).

Исследование левого желудочка - наиболее важная область применения эхокардиографии. При технически грамотном выполнении исследования и правильной интерпретации полученных данных, М - модальное, двумерное и доплеровское исследования вместе дают подробнейшую информацию об анатомии и функции левого желудочка. Особенно важную роль играет определение глобальной систолической функции левого желудочка, самым представительным параметром которой является фракция выброса. Фракция выброса левого желудочка – это качественный показатель систолической функции сердца. Это доля объема крови, выталкиваемая из левого желудочка в ходе каждого сердечного цикла.

Поэтому для расчета фракции выброса необходимо определить объем левого желудочка (ЛЖ) в конце систолы и диастолы [16,247].

Тест 6 минутной ходьбы.

Толерантность больных к физической нагрузке определялась с помощью теста 6 минутной ходьбы (6МТХ). Суть теста заключалась в том, что необходимо было измерить, какую дистанцию в состоянии пройти больной в течение 6 минут. Тест проводился в специально размеченном коридоре. Перед проведением теста больного тщательно инструктировали о методике и смысле проведения данного теста. Затем пациент в максимально приемлемом для себя темпе проходил максимально возможное количество метров. При необходимости он мог отдыхать в любое время проведения теста. При возникновении выраженной одышки, головокружения или приступа стенокардии тест прекращался досрочно. Динамика дистанции 6 минутной ходьбы является чувствительным параметром, характеризующим изменение клинического и функционального состояния больных с ХСН в процессе лечения [7]. Если тест выполнен правильно, пройденная пациентом за 6 мин дистанция хорошо соответствует ФК ХСН по NYHA. Дистанцию более 550 м за 6 мин преодолевают только здоровые люди (ФК 0 по NYHA). 6-минутная дистанция больных ХСН I ФК составляет от 426 м до 549 м, а ХСН II ФК — от 301 м до 425 м. Для пациентов III и IV ФК по NYHA 6-минутная дистанция не превышает, соответственно, 300 м и 150 м.

Статистическая обработка результатов

Полученные результаты были статистически обработаны по стандартным программам из пакета «Excel - 5/95» и «Biostatistics» для Windows (версия 4.03). Все данные представлены в виде средних величин и стандартной ошибки ($M \pm m$). Для всех видов анализа статистически значимым считали значения $p < 0,05$.

Выводы к главе II.

В исследование было включено 40 больных ИБС, осложненной ХСН ФК II-III согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), в возрасте от 45 до 78 лет (средний возраст $57,6 \pm 4,6$ года).

Все больные были разделены на две группы. В качестве контроля была выбрана I группа больных ($n=20$), получавших стандартную терапию из нитратов (кардикет 40 мг), антиагрегантов (кардиомагнил 75 мг), антагонистов кальция (амлодипин 5 мг), β -адреноблокаторов (конкор 5 мг), диуретиков (фуросемид 40 мг). В стандартную терапию исследуемой II группы больных ($n=20$) дополнительно был включен препарат лориста в суточной дозе 50 мг. Длительность терапии составила 24 недели. Клинический статус больных оценивался по динамике клинических проявлений ХСН и снижению ФК в процессе проведения комбинированной терапии. Эффективность терапии определялась по показателям системной и центральной гемодинамики у больных. Показатели системной гемодинамики оценивались по степени снижения САД, ДАД, ПД и ЧСС в процессе лечения. Показатели центральной гемодинамики определялись с использованием метода эхокардиографии. Оценивались такие показатели, как КДРЛЖ, КСРЛЖ, КДРЛП, КДО, КСО, ФВ, УО, ФУ, V_e , V_a , V_e/V_a .

Изменение физической работоспособности больных в процессе лечения определялось методом 6-минутной ходьбы, являющегося доступным и показательным тестом в диагностике ФК ХСН. Результаты исследования статистически обработаны по стандартным программам из пакета «Excel - 5/95» и «Biostatistics» для Windows (версия 4.03).

ГЛАВА III

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1.1. Результаты системной гемодинамики в исследовании.

Под влиянием проведенной комплексной терапии улучшение клинического состояния наблюдалось у больных в обеих группах. У больных отмечено снижение частоты жалоб кардиального и церебрального характера, уменьшались проявления сердечной недостаточности. Однако в исследуемой группе больных положительная клиническая динамика была более выраженной по сравнению с контролем. Отмечалось снижение функционального класса (ФК) ХСН. Большинство пациентов 2 группы (15 человек из 20) закончили исследование, перейдя из ФК III в ФК II. В контрольной группе только у 3 пациентов из 20 отмечался переход из ФК III в ФК II. Показатели системной гемодинамики изменялись следующим образом (см. табл.2).

Таблица 2

Параметры системной гемодинамики у больных на фоне комплексной терапии.

Параметры	I группа		II группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ЧСС	98,5 ± 6,2	78,2 ± 9,1*	95,7 ± 7,7	76,5 ± 5,7**
САД (мм.рт.ст.)	159,5 ± 6	121,5 ± 6,6***	176 ± 5,3	118 ± 3,6***
ДАД (мм.рт.ст.)	90 ± 2,4	75,5 ± 2,8***	97,5 ± 1	74,5 ± 1,8***
ПД (мм.рт.ст.)	69,5 ± 4,6	46 ± 4,8***	77 ± 5,9	43,5 ± 3,7***

Примечание: * - достоверные сдвиги по сравнению с фоновыми данными, $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Так, в частности, в контрольной группе отмечено снижение ЧСС на $20 \pm 8,5$ % (от $98,5 \pm 6,2$ до $78,2 \pm 9,1$, $p < 0,05$), САД на $23,7 \pm 6,6$ % (от $159,5 \pm 6$ до $121,5 \pm 6,6$ мм.рт.ст., $p < 0,001$), ДАД на $16,1 \pm 6,1$ % (от $90 \pm 2,4$ до $75,5 \pm 2,8$ мм.рт.ст., $p < 0,001$), ПД на $33,6 \pm 10,2$ % (от $69,5 \pm 4,6$ до $46 \pm 4,8$ мм.рт.ст., $p < 0,001$).

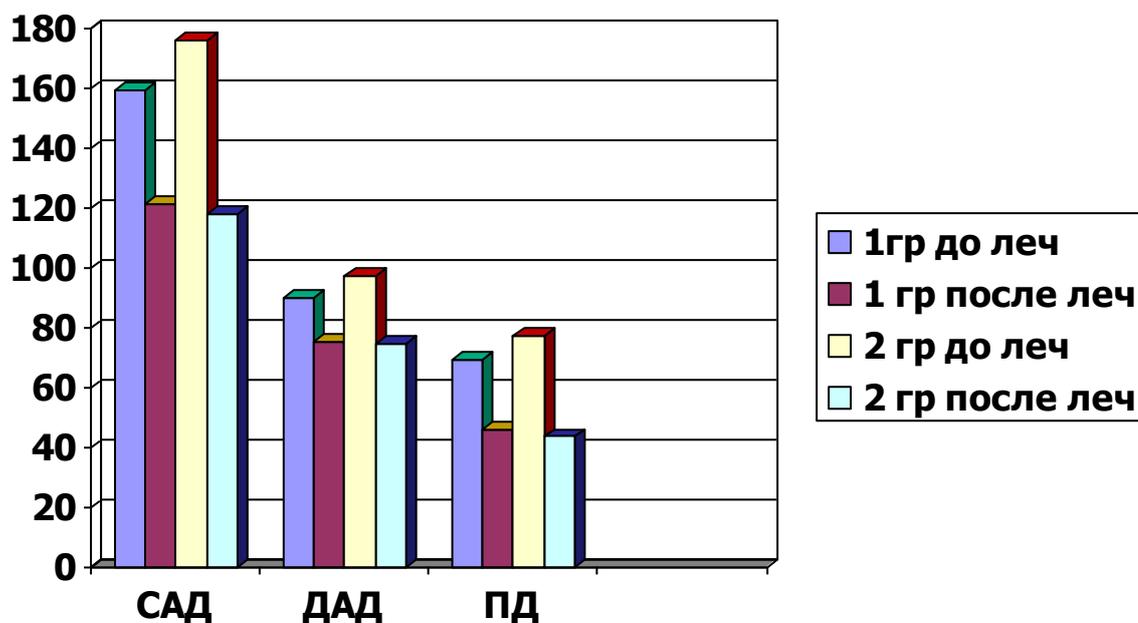


Рисунок 1

**Динамика изменений АД у больных ХСН ФК III
(мм. рт. ст)**

Во II группе больных эти показатели в отличие от I группы изменялись следующим образом. Отмечено снижение ЧСС на $20 \pm 9,4$ % (от $95,7 \pm 7,7$ до $76,5 \pm 5,7$, $p < 0,01$), САД на $32,8 \pm 3,8$ % (от $176 \pm 5,3$ до $118 \pm 3,6$ мм.рт.ст., $p < 0,001$), ДАД на $23,6 \pm 2,3$ % (от $97,5 \pm 1$ до $74,5 \pm 1,8$ мм.рт.ст., $p < 0,001$), ПД на $43,5 \pm 9,2$ % (от $77 \pm 5,9$ до $43,5 \pm 3,7$ мм.рт.ст., $p < 0,001$).

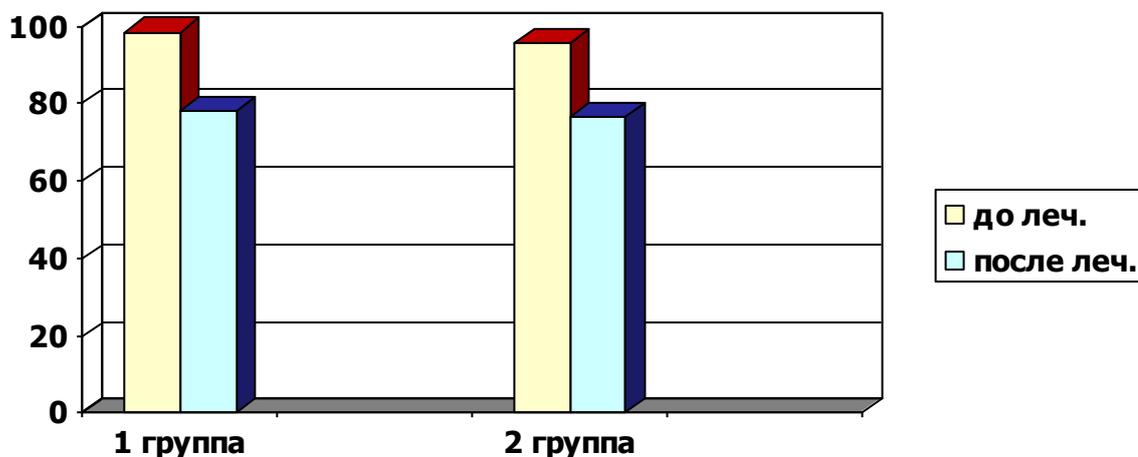


Рисунок 2

Динамика изменения ЧСС у больных ХСН ФК III

3.2. Результаты ЭхоКГ в исследовании.

Эхокардиографические показатели центральной гемодинамики выглядели следующим образом (см. табл.3).

Таблица 3

Показатели центральной гемодинамики у больных на фоне комплексной терапии по данным эхокардиографии.

Показатели	I группа		II группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
КДР ЛЖ, см	6,09 ± 0,14	6,07 ± 0,09	6,11 ± 0,15	5,67 ± 0,16
КСР ЛЖ, см	4,55 ± 0,22	4,54 ± 0,23	4,54 ± 0,26	4,34 ± 0,21*
КДР ЛП, см	4,36 ± 0,35	4,30 ± 0,19	4,40 ± 0,31	4,28 ± 0,21*

Примечание: * - достоверные сдвиги по сравнению с фоновыми данными, $p < 0,05$.

КДР левого желудочка в I группе больных после лечения уменьшался на 0,3% (с $6,09 \pm 0,14$ до $6,07 \pm 0,09$ см.), а во II группе на 7,3% (с $6,11 \pm 0,15$ до $5,67 \pm 0,16$ см.) (см табл.3).

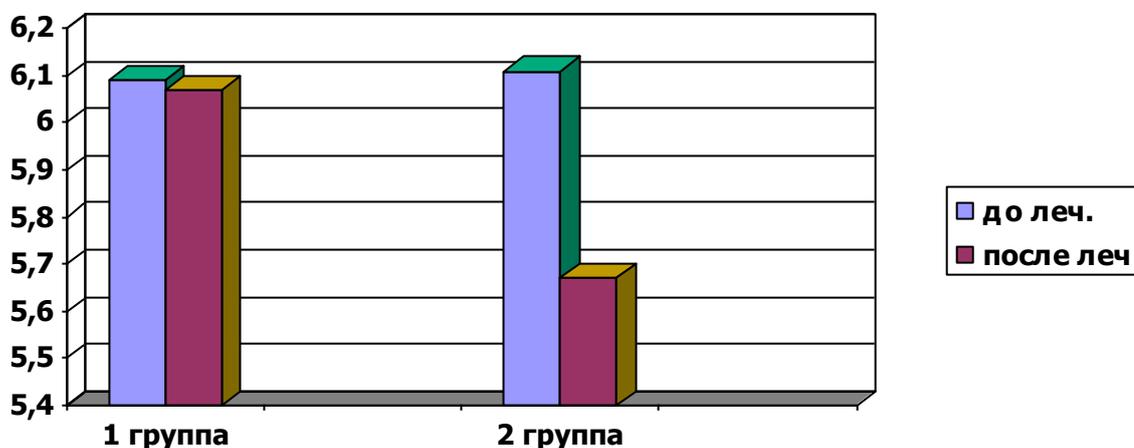


Рисунок 3
Динамика изменения КДР ЛЖ (см) у больных ХСН ФК III

КСР левого желудочка после лечения в 1 группе уменьшился на 0,2% (с $4,55 \pm 0,27$ до $4,54 \pm 0,23$ см.), а во 2 группе на 4,2% (с $4,54 \pm 0,26$ до $4,34 \pm 0,21$ см.).

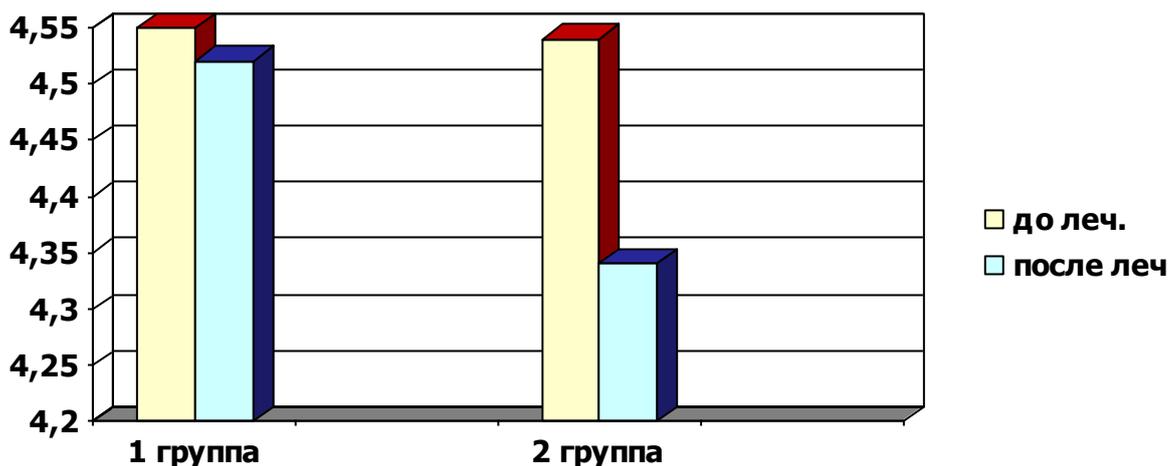


Рисунок № 4
Динамика изменения КСР ЛЖ (см) у больных ХСН ФК III

КДР ЛП в исследовании изменялся следующим образом. В контрольной группе КДР ЛП после лечения уменьшался на 1,38% (с $4,36 \pm 0,35$ до $4,30 \pm 0,19$ см.), а в исследуемой группе на 2,73% (с $4,40 \pm 0,31$ до $4,28 \pm 0,21$ см.).



Рисунок 5

Динамика изменения

КДР ЛП (см) у больных ХСН ФК III

При исследовании КДО и КСО левого желудочка сердца получены следующие результаты (см.табл 4). В контрольной группе после лечения КДО уменьшался на 1,6% (со $144,5 \pm 4,8$ до $142,2 \pm 4,2$ мл.), а КСО на 3,2% (с $86,9 \pm 2,1$ до $84,1 \pm 3,1$ мл.). В исследуемой группе больных после лечения КДО снижался на 3,6% (со $142,7 \pm 2,8$ до $137,6 \pm 3,2$ мл.), КСО на 7,1% (с $86,2 \pm 2,1$ до $80,1 \pm 2,1$ мл) (см. табл. 3).

Таблица 4

Показатели центральной гемодинамики у больных на фоне комплексной терапии по данным эхокардиографии.

Показатели	I группа		II группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
КДО, мл	$144,5 \pm 4,8$	$142,2 \pm 4,2$	$142,7 \pm 2,8$	$137,6 \pm 3,2^*$
КСО, мл	$86,9 \pm 2,1$	$84,1 \pm 3,1$	$86,2 \pm 2,1$	$80,1 \pm 2,1^*$

Примечание: * - достоверные сдвиги по сравнению с фоновыми данными, $p < 0,05$.

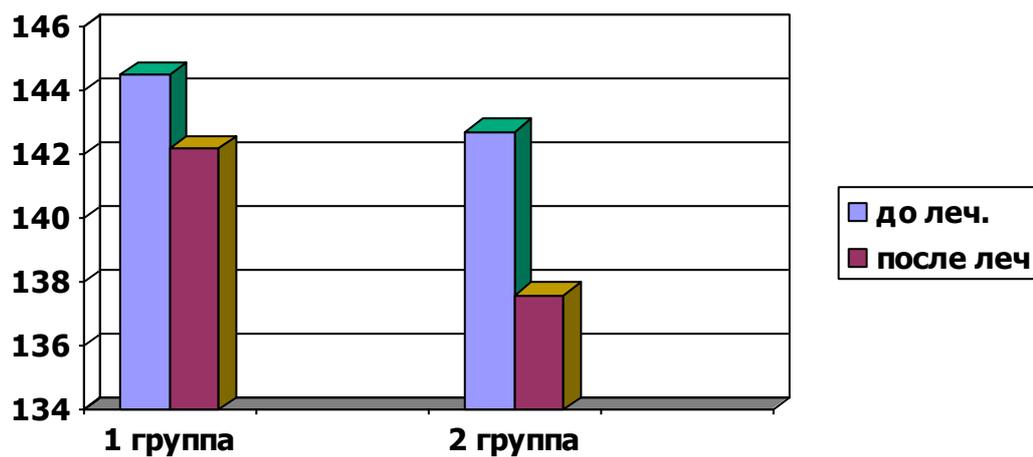


Рисунок 6

Динамика изменения КДО ЛЖ (мл) у больных ХСН ФК III

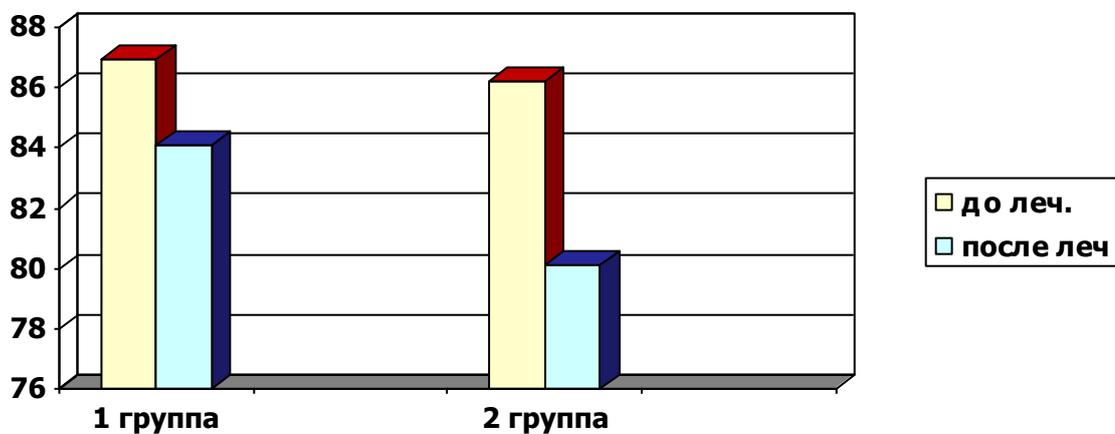


Рисунок 7

Динамика изменения КСО ЛЖ (мл) у больных ХСН ФК III

УО левого желудочка после лечения в контрольной группе повышался на 0,8% (с $57,6 \pm 2,9$ до $58,1 \pm 2,8$ мл.), а в исследуемой группе на 1,6% (с $56,6 \pm 2,9$ до $57,5 \pm 2,1$ мл.).

Таблица 5

Показатели центральной гемодинамики у больных на фоне комплексной терапии по данным эхокардиографии.

Показатели	I группа		II группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ФУ %	$25,3 \pm 2,2^*$	$25,3 \pm 2,3$	$25,7 \pm 2,0$	$23,5 \pm 1,9^*$
ФВ %	$39,9 \pm 5,1^*$	$40,9 \pm 5,8$	$39,7 \pm 5,9$	$41,8 \pm 3,9^*$
УО, мл	$57,6 \pm 2,9$	$58,1 \pm 2,8$	$56,6 \pm 2,9$	$57,5 \pm 2,1^*$

Примечание: * - достоверные сдвиги по сравнению с фоновыми данными, $p < 0,05$.

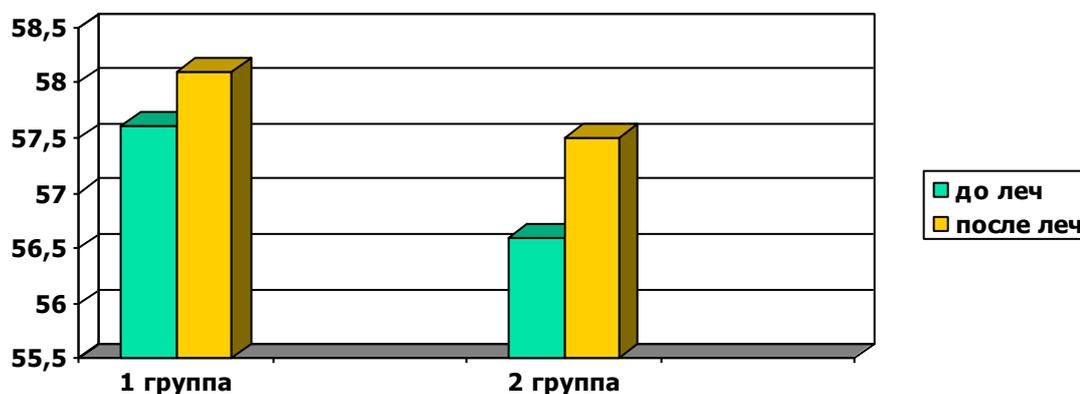


Рисунок 8

Динамика изменения УОС (мл) у больных ХСН ФК III

ФВ левого желудочка увеличилась в 1 группе на 2,5% (от $39,9 \pm 5,1$ до $40,9 \pm 5,8$), а во 2 группе на 5,3% (от $39,7,6 \pm 5,9$ до $41,8 \pm 3,9$) (см.табл 4). ФУ в контрольной группе уменьшалась на 0,4% (с $25,3 \pm 2,2$ до $25,2 \pm 2,3$), а в исследуемой группе на 8,6% (с $25,7 \pm 2,0$ до с $23,5 \pm 1,9$) (см.табл.5).

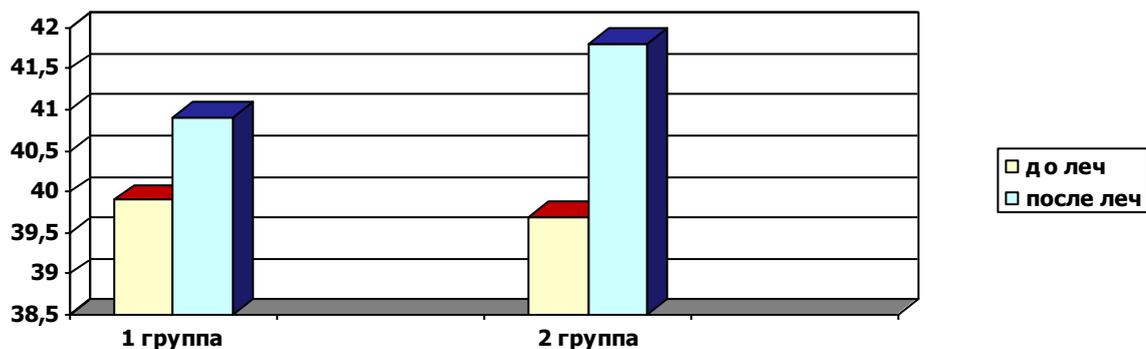


Рисунок 9

Фракция выброса левого желудочка сердца (%) у больных ХСН ФК III

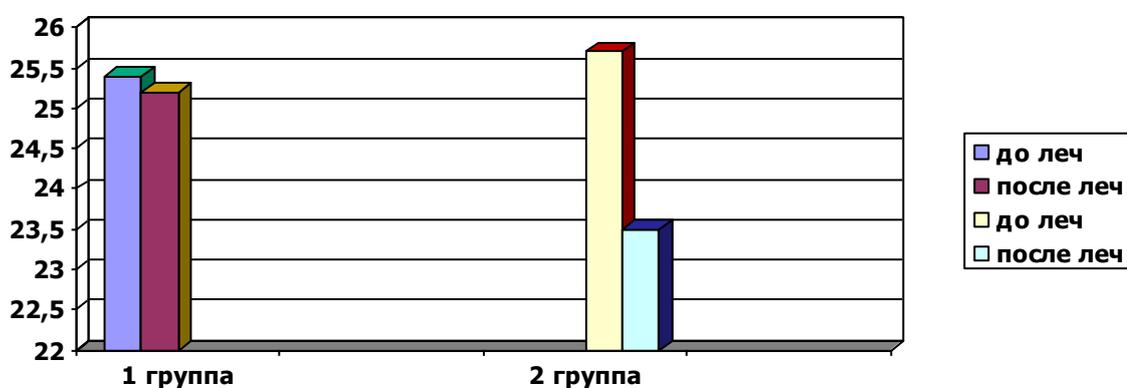


Рисунок 10

Фракция укорочения левого желудочка сердца (%) у больных ХСН ФК III

Таблица 6

Показатели центральной гемодинамики у больных на фоне комплексной терапии по данным эхокардиографии.

Показатели	I группа		II группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Ve см/с	50, ± 1,1	53, ± 1,7*	54 ± 0,9	58 ± 0,9*
Va см/с	69, ± 1,2	64, ± 1,1	59,9 ± 1,8	55,4 ± 1,1*
Ve/ Va	0,92 ± 0,05	0,94 ± 0,15*	0,96 ± 0,02	0,99 ± 0,03*

Примечание: * - достоверные сдвиги по сравнению с фоновыми данными, $p < 0,05$.

V_e в контрольной группе увеличивалось на 6% (с $50, \pm 1,1$ до $53, \pm 1,7$), а исследуемой группе на 7,4% (с $54 \pm 0,9$ до $58, \pm 0,9$) см./с. V_a уменьшалось в контрольной группе на 7.2% (с $69 \pm 1,2$ до $64 \pm 1,1$), а в исследуемой группе на 7,5% (с $59,9 \pm 1,8$ до $55,4 \pm 1,1$) см./с. V_e/V_a увеличивалось в контрольной группе 2,2% (с $0,92 \pm 0,05$ до $0,94 \pm 0,15$), а в исследуемой группе на 3,1% (с $0,96 \pm 0,02$ до $0,99 \pm 0,03$), (см табл. 6).

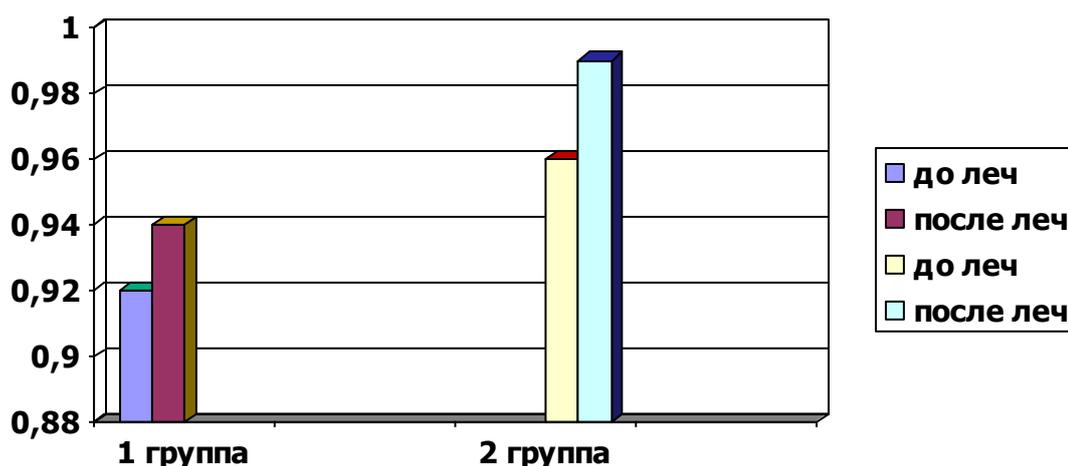


Рисунок 11

Показатель диастолической функции V_e/V_a у больных ХСН ФК III

3.3. Результаты теста 6 минутной ходьбы в исследовании.

Приведенные в таблице 7, результаты изучения влияния комплексной терапии с лозартаном на показатели толерантности к физической нагрузке больных с ХСН показывают, что на фоне лечения улучшаются все эти показатели у больных как ХСН ФК II III.

Таблица 7

Дистанция 6 минутной ходьбы у больных на фоне комплексной терапии.

Параметры	I группа		II группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Дистанция 6 минутной ходьбы (м)	$188,2 \pm 28,9$	$286 \pm 25,7^*$	175 ± 22	$301,2 \pm 24,4^*$

Примечание: * - достоверные сдвиги по сравнению с фоновыми данными, $p < 0,001$.

Дистанция 6 минутной ходьбы в процессе лечения удлинялась у больных обеих групп(см.табл 7). Так, в частности, в контрольной группе она увеличилась на $34,1 \pm 19,2 \%$ (от $188,2 \pm 28,9$ до $286 \pm 25,7$ м., $p < 0,001$), а в исследуемой группе на $41,8 \pm 15,7 \%$ (от 175 ± 22 до $301,2 \pm 24,4$ м., $p < 0,001$) (см.табл.7).

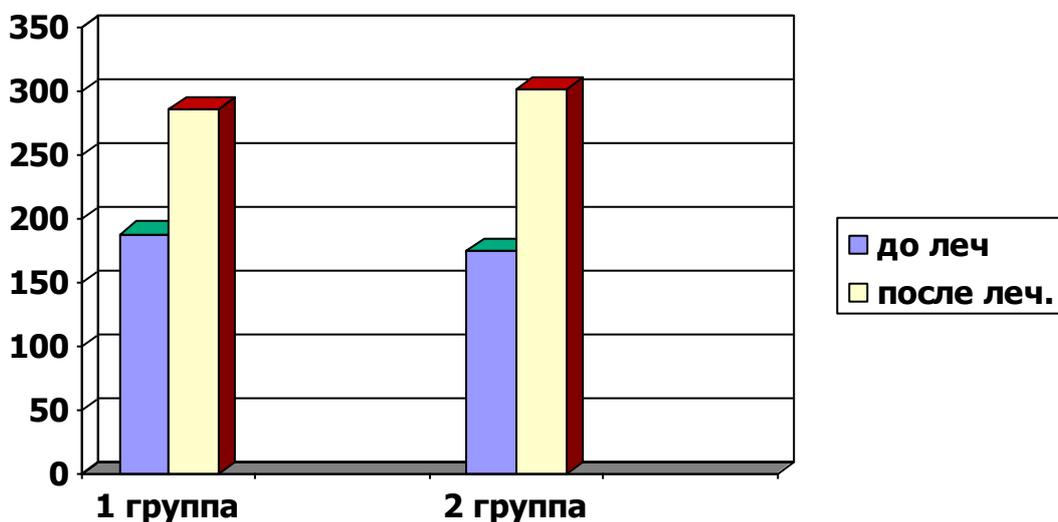


Рисунок 12

Дистанция 6 минутной ходьбы у больных ХСН ФК III

3.4. Сравнение результатов эффективности лечения в исследуемой и контрольной группах

Таким образом, курсовое лечение ХСН у больных обеих групп приводило к улучшению показателей системной гемодинамики, уменьшению размеров левого желудочка (КДР, КСР, КДО, КСО) и левого предсердия (КДРЛП), увеличению показателя диастолической функции V_e/V_a и к увеличению силы сокращения левого желудочка сердца (ФВ, УО). Однако в исследуемой группе размеры левого желудочка и левого предсердия уменьшались в большей степени, чем в контрольной. Показатель диастолической функции более выражено увеличивался в исследуемой группе. У больных, принимавших в составе комплексной терапии лористу (лозартан) значительно, в отличие от контроля, увеличивались фракция выброса и ударный объем сердца. Все эти положительные сдвиги в

гемодинамике способствовали улучшению клинического статуса больных, к повышению их толерантности к физической нагрузке, что выразилось в увеличении пройденной ими дистанции 6 минутной ходьбы в обеих группах, однако в исследуемой группе этот показатель был выше.

3.5. Обсуждение собственных результатов и их сравнение с литературными данными.

В последние десятилетия 20 века были получены убедительные доказательства того, что повышенная активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в кровяном русле и тканях играет важную роль в патогенезе не только реноваскулярной гипертензии и гипертонической бляшки, но и хронической сердечной недостаточности [9,17,22]. Активация РАС дает двойной эффект – кратковременный (системный) и длительный (тканевой). Кратковременный эффект осуществляется за счет системной циркулирующей РАС и проявляется задержкой натрия и воды, вследствие секреции альдостерона, вазоконстрикцией, положительным инотропным и аритмогенным действием на сердце. Длительное действие опосредовано эффектом тканевой РАС, вызывающей гломерулярную гипертонию, гипертрофию и фиброз стенки сосудов и миокарда [7,20]. Однако тканевая РАС играет более значимую роль при ХСН, о чем свидетельствуют многочисленные исследования [20,51]. Прогрессирование сердечной недостаточности происходит на фоне ремоделирования сердца, которое характеризуется изменением геометрической формы и увеличением размеров левого желудочка сердца. Ингибиторы АПФ (иАПФ) составляют основу медикаментозной терапии ХСН, так как не только вызывают значительную вазодилатацию, но и подавляют чрезмерную активность РАС и уменьшают гипертрофию левого желудочка сердца [38]. Однако имеются два фактора, ограничивающие клиническое применение иАПФ. Первый фактор заключается в том, что в органах и тканях основной эффекторный пептид РАС – АТ II (ангиотензин II) может образовываться без участия АПФ, что подтверждает существование независимо от АПФ пути формирования АТ II

из АТ I (ангиотензин I). Так, в сердце без участия АПФ под влиянием химазы образуется до 80 % А II, а в стенке артерий до 70%. Следовательно иАПФ не могут полностью предотвратить образование А II и подавить неблагоприятную гиперактивность РАС. Ослабить эффекты РАС возможно путем блокады специфических рецепторов АТ II, так называемыми блокаторами АТ II (ангиотензин II) рецепторов - БАР (лозартан) [16]. Несомненно их достоинством является селективная блокада эффектов АТ II непосредственно в сердце независимо от путей образования гормона. Наибольшее значение имеет блокада эффектов тканевого АТ II, которые лежат в основе ремоделирования сердца и прогрессирования сердечной недостаточности [7]. БАР оказывают протективное действие на почки, сердце и сосуды. Это их действие связано как с блокадой АТ1 рецепторов, так и со стимуляцией АТ2 рецепторов ангиотензином II [29]. БАР не оказывают влияния на активность и содержание в крови и тканях таких биологически активных веществ, как брадикинин, субстанция Р и энкефалины. В остальном действие блокаторов АТ II сходно с действием иАПФ - благоприятное воздействие на органы мишени при гипертонической болезни, обратное развитие гипертрофии левого желудочка, патологического ремоделирования сердца и сосудов, оказывает нефропротективное действие [16].

Второй фактор, ограничивающий клиническое применение иАПФ- это неспецифичность их действия, что обуславливает их плохую переносимость. Преимуществом АРА перед иАПФ являются отсутствие побочных эффектов и хорошая переносимость [58]. Как в работах большинства исследователей, так и в нашем исследовании комплексная терапия ХСН с включением препарата из группы БАР - лозартана (лористы) у больных ИБС и ГБ отличалась хорошей переносимостью и отсутствием побочных эффектов. У больных улучшалось клиническое состояние, уменьшались проявления ХСН и отмечено снижение ФК ХСН. Так, в частности, в исследуемой группе 75% (15) больных в конце курса лечения перешли из III ФК ХСН во II, а в

контрольной группе – 15% (5) больных. Подобные результаты исследования получены и другими научными исследователями [13].

Улучшение клинического состояния больных нашло свое отражение и в положительной динамике показателей системной и центральной гемодинамики у них. Показатели САД, ДАД, ПД снижались в обеих группах, однако в исследуемой группе степень снижения была более выраженной (на 8-10% выше). Стабильное снижение САД, ДАД, ПД на фоне терапии БАР больных ГБ, осложненной ХСН отмечают в своих работах и другие научные исследователи [51]. Достоверные изменения произошли и в показателях центральной гемодинамики, которые были изучены методом эхокардиографии. Геометрические показатели левого желудочка – КДР и КСР после лечения уменьшались в обеих группах, однако степень снижения в исследуемой группе была более выраженной (на 4 и 7% больше соответственно). КДРЛП уменьшался в обеих группах, несколько больше в исследуемой группе (на 2,73%). Наряду с уменьшением КДР и КСР, снижались и показатели КДО и КСО левого желудочка, более значимо в исследуемой группе на 5,1 мл и 6,1мл., а в контрольной группе на 2,3 и 2,8 мл. соответственно. О подобных изменениях сообщают и другие авторы [12]. Показатель V_e/V_a , указывающий на состояние диастолической функции до лечения был ниже 1 в обеих группах, после лечения он несколько повысился, чуть больше в исследуемой группе и почти приблизился к 1. Это свидетельствует в пользу улучшения диастолической функции сердца под действием проведенной терапии. Такие же результаты отмечены в литературе [38].

Уменьшение геометрических показателей левого желудочка и левого предсердия, по видимому, привело к улучшению сократительной функции левого желудочка и увеличению его ФВ. ФВ левого желудочка увеличивалась в обеих группах, однако в исследуемой группе это увеличение было достоверным и более выраженным, чем в группе контроля (на 2,1 и 1% соответственно). Увеличение УО сердца после лечения было достигнуто у

больных обеих групп, однако более значимым оно было в исследуемой группе (на 1,6%) в отличие от контроля (на 0.8%). Наши данные согласуются с результатами других исследователей [38]. ФУ левого желудочка в момент систолы у больных исследуемой группы уменьшалась на 8,4% больше, чем в контрольной группе. Курсовое лечение ХСН у больных ИБС и ГБ способствовало повышению у них и физической работоспособности, что выразилось в увеличении пройденной ими дистанции 6 минутной ходьбы. Дистанция 6 минутной ходьбы у больных контрольной группы по сравнению с исходной увеличивалась на 98 метров, а в исследуемой группе - на 126 метров, то есть на 28 метров больше. Об увеличении толерантности к физической нагрузке у больных ХСН после лечения лозартаном сообщают в литературе и другие авторы [13].

Выводы к главе III.

В данной работе установлено то, что комплексная терапия с включением лористы улучшает показатели системной гемодинамики у больных ХСН на фоне ИБС и ГБ. Отмечено снижение ЧСС на 20 % ($p < 0,01$), САД на 32,8 % ($p < 0,001$), ДАД на 23,6 % ($p < 0,001$), ПД на 43,5 % ($p < 0,001$).

Отмечена также положительная динамика в показателях внутрисердечной гемодинамики. КДР левого желудочка после лечения уменьшался на 7,3%. КСР левого желудочка после лечения на 4,2%. КДРЛП уменьшался на 2,73%. КДО левого желудочка сердца после лечения уменьшался на 3,6%, а КСО на 7,1%. УО левого желудочка после лечения повышался на 1,6%. ФВ левого желудочка увеличилась на 5,3%. ФУ уменьшалась на 8,6%. V_e увеличивалось на 7,4%с. V_a уменьшалось на 7,5%с. V_e/V_a увеличивалось на 3,1%. Дистанция 6 минутной ходьбы в процессе лечения удлинялась у больных на 41,8 % ($p < 0,001$). Изменения этих показателей в контрольной группе были менее выраженными и не всегда достоверными. Отмечалось улучшение клинического статуса больных и снижение функционального класса (ФК) ХСН. Так, в частности 75% больных исследуемой группы закончили исследование, перейдя из ФК III в ФК II, в отличие от контроля (5%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как известно, в развитии и прогрессировании ХСН немаловажную роль играет активация тканевой РАС в сердечной мышце, с которой, непосредственно, и связывают развитие гипертрофии и фиброза стенки сосудов и миокарда. Однако, активация тканевой РАС не всегда зависит от АПФ и может происходить при участии других ферментов (химазы). В связи с этим эффективность иАПФ не всегда бывает стойкой. Препараты из группы АРА (лозартан), благодаря неспецифичности своего действия и блокады АТ1 рецепторов, а также стимуляции АТ2 рецепторов угнетают патологическое ремоделирование миокарда, уменьшают гипертрофию и улучшают сократительную функцию левого желудочка. В работах многих научных исследователей доказана эффективность лозартана как при систолической, так и диастолической сердечной недостаточности.

Лозартан также как и иАПФ улучшает качество и отдаленный прогноз жизни у больных с гипертонической болезнью и хронической сердечной недостаточностью, но при этом обладает лучшей переносимостью и отсутствием их побочных эффектов. В связи с этим представило интерес исследовать особенности изменения показателей гемодинамики и физической работоспособности у больных ХСН на фоне ИБС и ГБ при включении в комплексную терапию лозартана (лористы). Для достижения этой цели у больных ХСН на фоне ИБС и ГБ были исследованы показатели системной и внутрисердечной гемодинамики, проведен тест 6 минутной ходьбы. Под действием лозартана (лористы) у больных снижалось до целевого уровня АД нормализовалась ЧСС. Положительные сдвиги отмечены в показателях внутрисердечной гемодинамики в виде уменьшения систолического и диастолического размера левого желудочка, диастолического размера левого предсердия, уменьшения конечного систолического и диастолического объемов левого желудочка, увеличение показателя диастолической функции, увеличение ударного объема сердца и фракции выброса. Так в частности, КДРЛЖ уменьшался на 0,44 см (в

контроле на 0,02см), а КСРЛЖ на 0,2 см (в контроле на 0,01см.), КДРЛП на 0,12см (в контроле на 0,06см). Можно сказать, в исследуемой группе размеры левого желудочка под действием комплексной терапии с включением лористы уменьшались, а в контрольной группе почти не изменялись. У больных в процессе лечения изменялись и объемы левого желудочка в фазу систолы и диастолы. Так в частности, КДОЛЖ уменьшался на 5,1 мл (в контроле на 2,3 мл.), а КСОЛЖ на 6.1 мл (в контроле на 2,8мл.). Видно, что объемы левого желудочка уменьшаются после лечения больше в исследуемой группе больных, чем в контрольной. ФУ левого желудочка в исследуемой группе уменьшалась на 2.2% (в контрольной почти не изменялась). Однако величина ФУ в обеих группах оставалась в пределах допустимой нижней границы нормы. ФВЛЖ увеличивалась на 2.2%(в контроле почти не изменялась), несколько достигая нижней границы в норме. УОС в процессе лечения увеличивался незначительно в обеих группах, однако чуть больше в исследуемой группе (на 0,9мл, в контроле на 0,5мл), при этом несколько приближаясь к нижней границе нормы. Показатель диастолической функции V_e / V_a до лечения в обеих группах был ниже 1. После лечения в исследуемой группе он приблизился к 1 и мало изменился в контрольной группе больных. Полученные данные свидетельствуют в пользу улучшения показателей систолической и диастолической функций миокарда после лечения в обеих группах, однако, степень улучшения этих показателей была больше в исследуемой группе больных. Изменения в гемодинамике положительно отразились на клиническом статусе больных. Уменьшились проявления ХСН. Некоторым больным удалось перейти из ФК III ХСН в ФК II. Их процент был больше во 2 группе больных. Это нашло свое отражение в увеличении у больных дистанции 6 минутной ходьбы. Результаты теста 6 минутной ходьбы показали, что в процессе лечения дистанция 6 минутной ходьбы увеличивалась в обеих группах. Так, в частности, контрольной группе на 98 метров после лечения, а в исследуемой группе на 126 метров.

Как видно, в исследуемой группе толерантность к физической нагрузке повысилась в большей степени в контрольной.

Таким образом, поставленные в начале исследования задачи для достижения поставленной цели, были решены. Это у больных ИБС в сочетании с ГБ III, осложненной ХСН ФК II-III, принимающих Лозартан (Лориста), определить показатели системной гемодинамики. У больных ИБС в сочетании с ГБ III, осложненной ХСН ФК II-III, принимающих Лозартан (Лориста), методом эхокардиографии определить морфофункциональные изменения левого желудочка сердца и показатели центральной гемодинамики. У больных ИБС в сочетании с ГБ III, осложненной ХСН ФК II-III, принимающих Лозартан (Лориста), методом 6 минутной ходьбы определена толерантность к физической нагрузке. Получены следующие результаты. Установлено то, что комплексная терапия с включением лористы улучшает показатели системной гемодинамики у больных ХСН на фоне ИБС и ГБ. Отмечено снижение ЧСС на 20 % ($p < 0,01$), САД на 32,8 % ($p < 0,001$), ДАД на 23,6 % ($p < 0,001$), ПД на 43,5 % ($p < 0,001$).

Отмечена также положительная динамика в показателях внутрисердечной гемодинамики. КДР левого желудочка после лечения уменьшался на 7,3%. КСР левого желудочка после лечения на 4,2%. КДРЛП уменьшался на 2,73%. КДО левого желудочка сердца после лечения уменьшался на 3,6%, а КСО на 7,1%. УО левого желудочка после лечения повышался на 1,6%. ФВ левого желудочка увеличилась на 5,3%. ФУ уменьшалась на 8,6%. V_e увеличивалось на 7,4%с. V_a уменьшалось на 7,5%с. V_e/V_a увеличивалось на 3,1%. Дистанция 6 минутной ходьбы в процессе лечения удлинялась у больных на 41,8 % ($p < 0,001$). Изменения этих показателей в контрольной группе были менее выраженными и не всегда достоверными. Отмечалось улучшение клинического статуса больных и снижение функционального класса (ФК) ХСН. Так, в частности 75% больных исследуемой группы закончили исследование, перейдя из ФК III в ФК II, в отличие от контроля (5%).

Препарат из группы АРА - лориста также как и лозартан может улучшать как систолическую, так и диастолическую функции миокарда. Под действием лористы могут уменьшаться геометрические показатели миокарда и увеличиваться сила сокращения миокарда. В результате улучшаются показатели центральной и внутрисердечной гемодинамики. Эти свойства лориста, как представитель группы АРА осуществляет благодаря блокаде АТ1 рецепторов, а также стимуляции АТ2 рецепторов, что приводит к угнетению патологического ремоделирования миокарда, уменьшению гипертрофии и улучшению сократительной функции левого желудочка. В исследовании не были отмечены побочные эффекты препарата, отмечалась хорошая переносимость его у больных.

Таким образом, можно предположить, что включение лозартана в комплексную терапию больных ХСН ФК II - III фоне ИБС и ГБ способствует уменьшению гипертрофии левого желудочка сердца и улучшению его сократительной функции. Улучшение сократимости миокарда приводит к развитию положительных сдвигов в показателях системной и центральной гемодинамики у больных. В результате улучшается клинический статус больных, уменьшается ФК ХСН, увеличивается переносимость физических нагрузок, а, значит, улучшается качество их жизни. Это, в свою очередь, позволит сократить число госпитализаций таких больных и возможности их эффективного лечения в амбулаторных условиях учреждений практического здравоохранения.

ВЫВОДЫ

1. Комплексная терапия с включением лористы в суточной дозе 50 мг у больных ИБС на фоне ГБ, осложненной ХСН ФК II III, характеризуется хорошей переносимостью и отсутствием побочных эффектов.

2. Включение лористы в комплексную терапию ХСН способствует уменьшению размеров левого желудочка сердца и увеличению сократительной функции миокарда.

3. Физическая работоспособность у больных ИБС на фоне ГБ, осложненной ХСН ФК II III увеличивается в большей степени, если в комплексную терапию включается лориста.

4. Антагонист ангиотензиновых рецепторов лориста - эффективный препарат в лечении ХСН, обеспечивающий кардиопротективный эффект и хорошую переносимость.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Данное исследование позволяет рекомендовать препарат из группы БАР - лористу (лозартан) для комплексной терапии ХСН на фоне ИБС и ГБ в целях увеличения физической работоспособности и улучшения качества жизни больных.

2. В качестве метода контроля за эффективностью проводимой терапии ХСН можно широко рекомендовать тест 6 минутной ходьбы, учитывая простоту его выполнения и показательность результатов.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1.Статья. Опыт применения лористы в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца на фоне гипертонической болезни, осложненной хронической сердечной недостаточностью. Соавторы : Умарова З.Ф., Ибрагимова М.Ш., Пулатова С.С., Хушвакова С., Шамсиева М.М. Терапевтический вестник Узбекистана. №4, 2012, стр.48-50.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Работы президента Каримова И.А.

1. И.А.Каримов доклад Президента Республики Узбекистан Ислама Каримова на международном симпозиуме «Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане: «Здоровая мать – здоровый ребенок».
2. И.А.Каримов., Высокая духовность непобедимая сила. – Т.: Изд-во «Маънавият», 2008. – стр.

Основная литература

3. Агеев Ф. Е., Скворцов А. А, Мареев В. Ю., Беленков Ю. Н. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения // Рус. мед. журн. – 2000. – Т.8, № 15/16. – С. 622-626
- 4.Аляви А.Л., Никитин Н.П. Лечение хронической сердечной недостаточности. – Т.: Изд-во «Абу Али ибн Сино», 1999. – 7 с.
- 5.Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины // Кардиология. – 2008. - № 2. – С. 6-16.
- 6.АбдуллаевТ.А., Нагаева Г.А.Сердечная недостаточность. Т.2010, стр.1-49
- 7.Моисеев В.С. Роль блокаторов рецепторов ангиотензина II в лечении сердечной недостаточности. Клиническая фармакология и терапия. 2002,11, 31-34
- 8.Арутюнов Г.П., Розанов А.В. Клинические исследования, завершившиеся в 2002 году, в свете кардиологического континуума. Клиническая фармакология и терапия.2003,12,20-24.
- 9.Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Стеценко Т.М., Малышева Н.В., Цурко В.В. Тарыкина Е.В. Блокатор АТ1 - ангиотензиновых рецепторов лозартан. Часть I. Основы клинической фармакологии. Кардиология. 2003, 1, 90-98.

10. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Стеценко Т.М., Тарыкина Е.В., Цурко В.В. Блокатор АТ1- ангиотензиновых рецепторов лозартан. Часть II. Опыт использования для лечения гипертонической болезни и диабетической нефропатии. Кардиология. 2003, 2, 88-92.
11. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Стеценко Т.М., Тарыкина Е.В., Цурко В.В. Блокатор АТ1 - ангиотензиновых рецепторов лозартан. Часть III. Опыт использования для лечения больных с хронической сердечной недостаточностью и после инфаркта миокарда. Кардиология. 2003, 3, 93-98.
12. Визир В.А., Березин А.Е. Лозартан в терапии хронической сердечной недостаточности. Клиническая медицина. 2000, 2, 36-39.
13. Окунова А.А., Мураталиев Т.М. Эффективность терапии эналаприлом и лозартаном у больных пожилого возраста с диастолической сердечной недостаточностью. Центрально-Азиатский Медицинский журнал. Том XIII, 2007; 6, 430-434.
14. Тофан Е.Ф., Буторов И.В., Гончар В.И., Некула Г.И. Влияние лозартана, лизиноприла и их комбинации на гемодинамику и морфофункциональные параметры сердца у больных хронической сердечной недостаточностью. Клиническая медицина. 2011, 1, 40-44.
15. Гуревич М.А. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в лечении хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2009, 2, 73-78.

Дополнительная литература

16. Элисдэйр Райдинг. Эхокардиография. Практическое руководство. Пер. с англ. М.; МЕДпресс-информ, 2010.
17. Моисеев В.С. Метаболические аспекты гипертонической болезни. Тер. арх., 1997, Т. 69, №8, С 75-77.
18. Бритов А.Н. Современная классификация АГ и ее применение при вторичной профилактике. Кардиология, 1996, Т.39 №8, С 86-93.
19. Преображенский Д.В. Принципы и цели длительной антигипертензивной терапии при гипертонической болезни. Кардиология, 1999, №9, С 80-92.

20. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. с соавт. "Результаты многоцентровых исследований по изучению эффективности и безопасности гипотензивных препаратов у больных с АГ". Кардиология, 2000, 3, С 61-67.
21. Симпозиум "Комбинированная терапия артериальной гипертензии". Кардиология, 1999, 8, С 84-96.
22. Шабалин А.Р., Никитин Ю.П. Комбинированная антигипертензивная терапия (обзор результатов зарубежных многоцентровых исследований). Тер. арх. №8, 1999.
23. Шулутко Б.И. Артериальная гипертензия. 2000, Ренкор 312-342 с.
24. Алехин М.Н., Седов В.П. Допплер эхокардиография в оценке диастолической функции левого желудочка. Тер. арх. 1996, №12, С. 84-88.
25. Сидоренко Б.А, Преображенский Д.В. "Современная классификация антагонистов кальция", Кардиология, 1997, 3, С 96-99.
26. Шабалин А.В. с соавторами: Защита кардиомиоцита. Современное состояние и перспектива. Кардиология 1999, 3, С 4-10.
27. Шафер М.Ж., Мареев В.Ю. "Роль ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в лечении больных ИБС, стабильной стенокардией, с сохраненной функцией ЛЖ". Кардиология, 1990, 1, С 75-82.
28. Г.Г.Карнута., В.С. Гасилин и соав. Клиническое значение дисфункции левого желудочка при ишемической болезни сердца. "Кремлевская медицина. Клинический вестник" 2, 1999г.
29. Б.А.Сидоренко, Л.В.Преображенский, А.В.Соплебенко, Н.А.Иванова. Кандесартан-новый блокатор АТ1 –ангиотензиновых рецепторов: особенности фармакологии и опыт использования при артериальной гипертензии. Кардиология. 2004, 1с.55-65.
30. Мареев В.Ю. "Изменение стратегии лечения хр. сердечной недостаточностью. Время бета-адреноблокаторов." Кардиология, 1998, 12, С 4-11.
31. Мареев В.С. "Новые возможности в лечении сердечной недостаточности", Кардиология, 1999, 12, С 4-9.

32. Международные рекомендации. Рекомендации по лечению сердечной недостаточности (1999). Комитет экспертов ACTION HF, Клиническая фармакология и терапия, 1999,8,С.10-22.
33. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности.- М.: Consilium Medicum,2001.
34. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Достижения медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности. Часть I // Российский кардиологический журнал-1999- №6- С.33-37.
35. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Достижения медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности. Часть II // Российский кардиологический журнал.-2000-№1-С.63-67.
36. Артериальная гипертония. Методическое пособие для врачей. Ташкентский институт усовершенствования врачей. Ташкент. 2010. стр.5-36.
37. Кокорин В.А., Волов Н.А. Влияние терапии блокатором ангиотензиновых рецепторов ирбесартаном и ингибитором ангиотензин - превращающего фермента эналаприлом на клиническое течение и исход инфаркта миокарда. Российский кардиологический журнал. 2002,6,43-48.
38. Чукаева И.И., Ощепкова М.В., Богова О.Т., Александров А.А., Речнова Н.П. Влияние терапии антагонистом рецепторов ангиотензина II (А II) - лозартаном и ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) - эналаприлом на постинфарктное ремоделирование левого желудочка. Российский кардиологический журнал. 2001,5,41-45.
39. Коровякова Э.А., Ощепкова Е.В., Лепяхин В.К., Чельцов В.В., Астахова А.В. Перспективы применения блокатора рецепторов ангиотензина II эпросартана у больных артериальной гипертонией. Клиническая фармакология и терапия. 2002,11, 40-43.
40. Татарченко И.П., Позднякова Н.В., Морозова О.И., Петрушин И.А., Соловьева К.В. Клинико - инструментальная оценка эффективности телмисартана и эналаприла в коррекции структурно-функциональных

изменений сердца при артериальной гипертензии. Российский медицинский журнал. 2011,3,6-10.

41. Верткин А.Л., Тополянский А.В. Применение блокаторов ангиотензиновых рецепторов при лечении артериальной гипертензии. Лечащий врач, 2002,3,4-8.

42. Буторов И.В., Вербицкий О.Н., Буторов С.И., Параска В.И. Эффективность лозартана в лечении правожелудочковой сердечной недостаточности у больных хроническим обструктивным бронхитом. Клиническая медицина, 2003,7,48-51.

43. Вашева Ж.И., Евдокимова А.Г., Радзевич А.Э. Патогенетические механизмы действия ингибиторов АПФ и блокаторов АТ1- ангиотензиновых рецепторов при гипертонической болезни. Медицинская консультация, 2003, 1,17-22.

44. Медведев И.Н., Кумова Т.А. Роль и место блокаторов рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии при метаболическом синдроме. Российский кардиологический журнал, 2007,5,97-99.

45. Мунгер М.А. Терапия блокаторами рецепторов ангиотензина и кардиоваскулярная протекция. Современная доказательная база и перспективы развития. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011, 10,93- 103.

46. Моисеев С.В. Блокаторы ангиотензиновых или бетта- адренорецепторов при артериальной гипертензии. По материалам исследования LIFE. Клиническая фармакология и терапия. 2002,11,58-62.

47. Буторов И.В., Буторов С.И. Применение лозартана у больных хроническим легочным сердцем. Клиническая медицина, 2005,7,65-69.

48. Лякишев А.А. Регрессия электрокардиографических признаков гипертрофии левого желудочка при лечении артериальной гипертензии лозартаном или ателололом. Результаты исследования LIFE. Кардиология, 2003,12,76.

49. Ольвинская Л., Данилогорская Ю. Влияние лозартана на риск сердечнососудистых осложнений. Фармакология Врач. 2004,1,41-42.
50. Мартынов А.И, Иванова С.В., Томаева Ф.Э., Гаджиев А.Н., Мещерякова Н.К. Блокаторы рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности. Российский медицинский журнал,2002,5,44-46.
51. Небиеридзе Д.В. Место блокаторов ангиотензина II в терапии артериальной гипертензии. Лечащий врач,2000,9,50-53.
52. Фомин В.В., Моисеев С.В., Мухин Н.А. Артериальная гипертензия высокого риска: место блокаторов рецепторов ангиотензина II. Терапевтический архив, 2007,10,86-91.
53. Моисеев С.В., Фомин В.В. Блокаторы рецепторов ангиотензина II при артериальной гипертензии: 10 лет спустя. Клиническая фармакология и терапия,2007,16 (1), 48-52.
54. Стандарты диагностики и лечения артериальной гипертензии на основе современных рекомендаций. Пособие для врачей под редакцией проф. Курбанова Р.Д., директора РСЦК МЗ РУз. Ташкент,2010.
55. Сердечная недостаточность. Краткие рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. Под редакцией проф. Р. Д. Курбанова. Ташкент. 2010.
56. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины // Кардиология. – 2008. - № 2. – С. 6-16.
57. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Хроническая сердечная недостаточность // Избранные лекции по кардиологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 432 с.
58. Благодар В. Н., Патрий В. В., Маколкин В. И. Влияние лизиноприла на ремоделирование сердца у больных постинфарктным кардиосклерозом с признаками хронической сердечной недостаточности // кардиология. – 2003. - № 9. – С. 17-20

59. Курбанов Р.Д. Руководство по клинической кардиологии. – Т.: «Гиб-китоб», 2007. – 13 с.
60. Курбанов Р.Д., Абдуллаев Т.А. Практические подходы к классификации хронической сердечной недостаточности // Узбекистан кардиологияси. – 2009. - №1. – С. 7-9.
61. Курбанов Р. Д., Шек А. Б., Курбанова Н. С. И др. Эффективность схем комбинированной терапии хронической ишемической болезни сердца, осложненной недостаточностью кровообращения // Кардиология. – 2001. - № 9. – 21 с
62. Лазебник Л. Б., Постникова С. Л. Хроническая сердечная недостаточность у больных пожилого возраста // Лечащий врач. – 2005. - № 3. – С. 79-85.
63. Малая Л. Т., Горб Ю. Г. Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы. – Х.: Торсинг, 2002. – 768 с.
64. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) Developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation Endorsed by the Heart Failure Society of America. Circulation 2001;104:2996-3007.
65. Newton GE. Tong JH. Schofield AM. Baincs AD, Floras JS. Parker JD. Digoxin reduces cardiac sympathetic activity in severe heart failure. J Am Coll Cardiol 1996-.28:155-61.
66. Packer M, Poole2Wilsou PA. Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisonpril. on morbidity and mortality in chronic heart failure. Circulation 1999:100:2312-8.
67. Packer M. Fowler MB. Roecker EB et al. for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of Carvedilol on the Morbidity of Patients With Severe Chronic Heart Failure Results

- of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation*. 2002;106:2194-2199.
68. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003 362: 759-66.
69. Cohn JN, Tognoni G, for The Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomised trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;345:1667-75.
70. Pitt B, Zaimad F, Reunite W. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
71. Packer M, Fowler MB, Roccker EB et al. for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group, op. cit.
72. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II, *Lancet* 2000;355:1582-7.
73. Rajagopalan S, Pitt B. Aldosterone antagonists in the treatment of hypertension and target organ damage. *Curr Hypertension Repts* 2001;3:240-8.
74. Rudy D, Voelker J, Greene P. et al. Loop diuretics for chronic renal insufficiency: a continuous infusion is more efficacious than bolus therapy. *Aim Intern Med*. 1991;115:360-366.
75. Swedberg K, S. Kjeksus J, Snapinn Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. *Eur Heart J* 1999;20:136-9.
76. Sebastian JL, McKinney WP, Kaufman J, Young MJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough: prevalence in an outpatient medical clinic population. *Chest*. 1991; 99: 36-39.
77. Silvestre JS, Heymes C, Oubenaissa A, Robert V, Aupetit-Faisant B, Carayon A. et al. Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction:

effect of angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis. *Circulation* 1999; 99:2694-701.

78. Smith TW. Digitalis, Mechanisms of action and clinical uses. *N Engl J Med* 1988;318:358-65.

79. Biollaz J, Brunner HR, Gavras I, Waeber B, Gavras H. Antihypertensive therapy with MK 421: angiotensin II-renin relationships to evaluate efficacy of converting enzyme blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982;4:966-72.

80. Talwar KK, Bhargava B, Upasani PT, Venna S, Kamlakar T, Chopra P. Hemodynamic predictors of early intolerance and long-term effects of propranolol in dilated cardiomyopathy. *J Card Fail.* 1996;2:273-277.

81. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.

82. Hauptman PJ, Kelly RA. Digitalis. *Circulation* 1999;99:1265-70.

83. <http://lechenie-serdca.ru/ostryj-koronarnyj-sindrom/epidemiologiya-ostrogo-koronarnogo-sindroma.html>

84. <http://meduniver.com/Medical/Neotlogka/544.html>

85. <http://www.who.int/publications/ru/>