

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК: 616.12-009.7:615.45-071

ИСАХАНОВ БАХОДИР ГАФУРОВИЧ

Клиническая эффективность ингибитора ангиотензиновой системы при кардиоренальном синдроме

5A510103 «Терапия»

ДИССЕРТАЦИЯ НАПИСАНА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ АКАДЕМИЧЕСКОЙ
СТЕПЕНИ МАГИСТРА

Научный руководитель:
профессор, д.м.н. Аляви Б.А.

Ташкент 2015 год

АННОТАЦИЯ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — это краеугольный камень современной кардиологии (Белоусов Ю.Н., Мареев В.Ю. 2001), поскольку ХСН является исходом всех сердечно-сосудистых заболеваний. Экономическая сторона проблемы является своеобразным «барометром» ее важности. Затраты развитых стран, связанные с ХСН, превышают затраты на лечение больных инфарктом миокарда, онкологическими заболеваниями, вместе взятыми и составляет 2-3% от всего бюджета здравоохранения. (Михайлова И.С. 2006).

Целью исследования явилось проведение сравнительной оценки ингибитора АПФ и АРА у больных с кардиоренальным синдромом.

Работа проводилась в РСНПМЦ терапии и медицинской реабилитации за период с 2013 по 2015 гг. В исследование включены 60 больных с ХСН II-III ФК и признаками нефропатии, и контрольную группу составили 15 практически здоровых людей.

В результате исследования определилось, что функциональное состояние почек у больных с ХСН II-III ФК по результатам клинико-лабораторных исследований находится в прямо пропорциональной зависимости от функционального класса ХСН. Так повышение креатинина в крови, снижение СКФ и МАУ с большей частотой проявилась у больных с ХСН IIIФК.

Длительная терапия больных Периндоприлом и Валсартаном с декомпенсацией кровообращения и нефропатией улучшает функцию почек, снижая на 30% уровень креатинина сыворотки крови, на 20% повышая СКФ по лабораторным данным.

Определилось, что данные классы препаратов сопоставимо нормализуют скорость клубочковой фильтрации (СКФ), однако АРА Валсартан в большей степени увеличивают функциональный почечный резерв (ФПР) и снижают частоту и степень микроальбуминурии (МАУ).

ANNOTATION

Chronic heart failure (CHF) - a cornerstone of modern cardiology (Belousov Yu, Mareev VY 2001) because CHF is the outcome of all cardiovascular diseases. The economic side of the problem is a kind of "barometer" of its importance. The cost of developed countries associated with CHF exceeds the cost of treating patients with myocardial infarction, cancer, and taken together is 2-3% of the total health budget.(Mikhailova IS 2006).

The aim of the study was a comparative assessment of the ACE inhibitor and ARA in patients with cardiorenal syndrome.

The work was conducted in RSSPMC therapy and medical rehabilitation for the period from 2013 to 2015. The study included 60 patients with CHF II-III FC and signs of kidney disease and the control group consisted of 15 healthy people.

The study determined that the functional state of the kidneys in patients with CHF II-III FC on the results of clinical and laboratory research is directly proportional to the functional class of CHF. So increase in serum creatinine, a decrease in GFR and UIA emerged with greater frequency in patients with CHF III FK.

Long-term therapy with perindopril and valsartan patients with decompensation of blood circulation and improves the function of the kidney nephropathy, reducing by 30% the level of serum creatinine by 20% increasing the GFR laboratory data.

To determine that these classes of drugs comparable to normalize glomerular filtration rate (GFR), but ARA Valsartan largely increased renal functional reserve (IDF) and reduce the frequency and degree of microalbuminuria (MAU).

АННОТАЦИЯ

Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) бу замонавий кардиологияни ўткир қиррали тоши хисобланиб (Белодеав Ю.Н., Мареев В.Ю. 2001) чунки СЮЕ барча юрак қон томир касалликларини якуни хисобланади. Масалани экономик томони бўлиб бу ўзига хос “барометр” хисобланади. Ривожланган

давлатларни сарф харажати СЮЕ боғлиқ бўлиб, инфаркт миокарди бўлган беморлар, онологик беморларга даволашга кетадиган сарф харажатидан юқори туради, шунингдек хаммаси умумий қилиб хисобланганда соғлиқни сақлаш бюджетини 2-3 % ташкил қилади.

Текширувимиздан асосий мақсад кардиореналь синдроми бор бўлган беморларда АПФ ингибитори ва АРА дори аоситалари ўртасида таққослама баҳолаш ўтказишидир. Текширувимиз РИТваТРИАТИ ва тиббий реабилитация марказида 2013 йилдан 2015 йиллар орасида ўтказилган. Текширувга 75 бемор кириб улар асосан СЮЕ NYHA бўйича II-III функциональ синфлар нефропатия белгилари бор беморларини ташкил қилган шулардан 15 беморлар назорат гуруҳига киритилган ва улар соғлом беморлар хисобланганлар. Текширув натижасида шу нарса аниқландики СЮЕ II-III функциональ синфлари бор бўлган беморларнинг буйракларнинг функционал ҳолати клиник лаборатор натижаларига кўра текширув СЮЕ функциональ синфлари билан тўғри пропорционал боғлиқдир.

Яъни қондаги креатинин асоси ва (КФТ коптокчалар фильтрацияси тезлиги) ва МАУ юзаки частада СЮЕ III функциональ синфлар бор беморларда кузатиладиган лаборатор натижалари хулосалардан шу нарса аниқландики нефропатияси бор. Беморларда Периндоприл ва Валсартан терапияси буйракларни функциясини енгиллаштирди, қондаги креатининни даражасини 30 % пасайди КФТни 20% оширди.

Шу нарса аниқландики қуйидаги дори воситалар коптокчалар фильтрацияси тезлиги(КФТ)ни нормаллаштиради, лекин АРА (Валсартан)буйракларини функциональ захирасини оширади ва микроальбуминурияни (МАУ) нисбатан камайтиради.

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	7
1.1 Доклад президента Ислама Каримова на торжественном собрании, посвященном 22-й годовщине принятия Конституции Республики Узбекистан.....	7
1.2. Проблема изучения кардиоренального синдрома на современном этапе.....	11
3. Роль иАПФ Периндоприла (Престариум) иАРА (Валсартана) в лечении ХСН и почечной дисфункции.....	25
Выводы к главе I.....	38
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1. Материал исследования.....	39
2.2. Методы исследования.....	42
Выводы к главе II.....	48
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	50
3.1.Функциональное состояние почек у больных с ХСН II-III ФК по результатам клинико- лабораторных исследований.....	50
3.2.3.2. Сравнительная эффективность терапии кардиоренального синдрома ингибитором АПФ и АРА.....	53
Выводы к главе III.....	56
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	57
ВЫВОДЫ.....	60
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	61
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ.....	62
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	63

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ	Артериальная гипертензия
АД	Артериальное давление
АРА	Антагонисты рецепторов ангиотензина II
АПФ	Ангиотензинпревращающий фермент
ГФ	Гиперфльтрация
ДАД	Диастолическое артериальное давление
иАПФ	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИМТ	Индекс массы тела
МАУ	Микроальбуминурия
САД	Систолическое артериальное давление
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
ФПР	Функциональный почечный резерв
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
КРС	Кардиоренальный синдром
СПВ	Скорость пульсовой волны
РСНПМЦ	Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации
MDRD	(Modification of Diet in Renal Disease)
МДН	масса действующих нефронов

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — это краеугольный камень современной кардиологии (Белоусов Ю.Н., Мареев В.Ю. 2001), поскольку ХСН является исходом всех сердечно-сосудистых заболеваний. Экономическая сторона проблемы является своеобразным «барометром» ее важности. Затраты развитых стран, связанные с ХСН, превышают затраты на лечение больных инфарктом миокарда, онкологическими заболеваниями, вместе взятыми и составляет 2-3% от всего бюджета здравоохранения.

(Михайлова И.С. 2006).

Взаимосвязь между функцией почек и состоянием сердечно-сосудистой системы очевидна и многогранна: это участие почек в патогенезе ХСН, реализация через почки фармакологических эффектов препаратов, используемых для лечения ХСН. Это позволяет объединить поражение почек и сердца при ХСН в кардиоренальный синдром и рассматривать в повседневной практике кардиоренальный континуум.

Кардиоренальные взаимодействия привлекают в последние годы все большее внимания, что обусловлено значительным ростом распространенности сердечнососудистой и почечной патологии, все более частым применением интервенционных методов обследования и лечения. Даже незначительное почечное повреждение (как острое, так и длительно существующее) ассоциируется с увеличением общей и сердечнососудистой летальности.

Необходимость раннего выявления почечной дисфункции с целью своевременной профилактики и лечения осложнений и терминальной хронической почечной недостаточности стала основанием для появления концепции хронической болезни почек.

В кардиоренальном синдроме прослеживается отчетливая параллель между формированием и прогрессированием коронарного и некоронарного

атеросклероза и гломерулосклероза с повышением риска сердечнососудистых и почечных осложнений.

Цель исследования. Провести сравнительную оценку ингибитора АПФ и АРА у больных с кардиоренальным синдромом.

Задачи исследования.

1. Оценить функциональное состояние почек у больных с ХСН II-III ФК по результатам клиничко- лабораторных исследований.
2. Исследовать влияние Периндоприла(Престариум) и Валсартана на функцию почек и клиничко-функциональное состояние больных с ХСН II-III ФК и признаками нефропатии на фоне базисной терапии.
3. Провести сравнительную эффективность терапии кардиоренального синдрома ингибитором АПФ и АРА.

Материал и методы исследования.

Работа проводилась в РСНПМЦ терапии и медицинской реабилитации за период с 2013 по 2015 гг. В исследование включены 60 больных с ХСН II-III ФК и признаками нефропатии.

Всем больным проводились:

1. Клинические методы исследования.
 - осмотр больного, сбор анамнестических данных,
 - определение АД, ЧСС,
- 2 Лабораторные методы исследования.
 - электролиты крови (натрий и калий),
 - креатининн крови,
 - расчет СКФ по клиренсу эндогенных маркеров фильтрации (Кр) — проба Реберга-Тареева
- 3 Инструментальные методы исследования.
 - ЭхоКГ.
 - ЭКГ
 - МНО

Научно практическая значимость работы.

Полученные данные способствуют к дифференциальному подходу и правильному выбору терапии для коррекции артериального давления у больных с КРС.

Структура и объём магистерской диссертации.

Магистерская диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждений, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 80 страницах компьютерного текста, иллюстрирована таблицами и диаграммами, библиография содержит 73 источника, из них 50 отечественной, и 23 зарубежной литературы.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Доклад президента Ислама Каримова на торжественном собрании, посвященном 22-й годовщине принятия Конституции Республики Узбекистан

В процессе реализации Государственной программы по реформированию системы здравоохранения Узбекистана особое внимание уделяется повышению качества и эффективности предоставляемых населению медицинских услуг, охране материнства и детства, укреплению материально-технической базы медицинских учреждений, внедрению передовых технологий и методов профилактики и лечения заболеваний.

В своем докладе на торжественном собрании, посвященном 22-й годовщине Конституции Республики Узбекистан, в том числе в связи с завершением года здорового ребенка глава государства отметил, что наше стремительно меняющееся время, сама жизнь ставят перед нами все новые и новые чрезвычайно важные и актуальные задачи в сфере воспитания молодого поколения. Завершается 2014 год, который был объявлен в нашей стране Годом здорового ребенка. Думаю, будет уместным коротко остановиться на принятой в связи с этим общенациональной программе, направленной на достижение такой благородной цели, как воспитание здорового поколения, и имеющей для всех нас, всего нашего народа глубокий практический смысл и значение.

Необходимо отметить, что в рамках выполнения государственной программы были разработаны проекты 3 законов, нацеленные на дальнейшее совершенствование нормативно-правовой базы воспитания физически здорового и гармонично развитого поколения.

Наряду с этим было принято постановление Президента Республики Узбекистан "О Государственной программе по дальнейшему укреплению репродуктивного здоровья населения, охране здоровья матерей, детей и подростков в Узбекистане на период 2014–2018 годы", реализация которого будет служить формированию наших детей физически здоровыми и духовно зрелыми личностями, поднимет на новый, еще более высокий уровень государственную молодежную политику в целом.

Исходя из жизненной истины, что здоровый ребенок – это, прежде всего, плод здоровой и дружной семьи, в течение года была осуществлена широкомасштабная работа по формированию в семье атмосферы любви и взаимного уважения, укреплению ее экономических и духовных основ, поддержке молодых семей, охране материнства и детства, созданию необходимых условий для самореализации и облегчения повседневного домашнего труда женщин.

Учитывая, что создание здоровых и прочных семей укрепляет фундамент здорового будущего, проведена значительная работа по обеспечению полного добрачного медицинского осмотра лиц, вступающих в брак, предотвращению на основе этого наследственных и врожденных заболеваний.

В частности, поликлиники, осуществляющие медицинский осмотр будущих новобрачных, оснащены современным лечебным и диагностическим оборудованием. Самое главное, что благодаря этому более 2 тысяч желающих создать семью юношей и девушек, у которых были выявлены различные заболевания, прошли амбулаторное и стационарное лечение.

В рамках проекта "Здоровая мать – здоровый ребенок" проведен медицинский осмотр свыше 13 миллионов 600 тысяч женщин и детей. В результате были оздоровлены 2 миллиона 800 тысяч женщин и 2 миллиона 500 тысяч детей, что стало важным шагом в этом направлении.

Для решения задач Года здорового ребенка большое значение имело дальнейшее укрепление материально-технической базы и кадрового потенциала медицинских учреждений. В этих целях в 137 медицинских учреждениях, в частности, многопрофильных детских медицинских центрах Андижанской, Бухарской, Кашкадарьинской, Самаркандской, Ташкентской областей, Андижанском городском родильном комплексе, детском санатории в Ташкенте, отделении детской хирургии клиники Ташкентского педиатрического медицинского института, была проведена работа по строительству, реконструкции и оснащению почти на 410 миллиардов сумов.

Вместе с тем хочу обратить ваше внимание еще на один очень важный вопрос.

В настоящее время в ведущих клиниках и медицинских центрах нашей страны проводятся уникальные операции на основе самых передовых технологий.

Например, в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре педиатрии у 100 детей в результате проведенных операций по кохлеарной имплантации был полностью восстановлен слух. А в кардиохирургическом комплексе Республиканского специализированного центра хирургии с помощью малоинвазивных методов за последние два года было излечено более 5200 пациентов.

Следует также особо отметить нашу работу, направленную на освоение самого передового, новейшего медицинского оборудования и технологий, внедрение эффективных методов диагностики и лечения, дальнейшее развитие плодотворного сотрудничества в этой области с зарубежными партнерами.

Ярким подтверждением этого служит то, что между правительством Республики Узбекистан и Фондом экономического сотрудничества Республики Корея подписано кредитное соглашение о строительстве и оснащении в Ташкенте специализированной многопрофильной детской клиники высочайшего – четвертого уровня. Этот уникальный медицинский

центр, на строительство которого предусмотрено направить порядка 103 миллионов долларов, намечено сдать в эксплуатацию в 2017 году.

(И.А. Каримов, 2014).

1.2. Проблема изучения кардиоренального синдрома на современном этапе

Кардио-ренальным взаимоотношениям в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН) отводится особая роль. В последние годы принято считать, что показатели нарушенной функции почек у больных ХСН являются такими же важными предикторами неблагоприятного прогноза кардио-васкулярной смертности, как и параметры сердечной деятельности (фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), класс ХСН по классификации NYHA) [3, 8]. Однако информация о распространенности функциональных почечных нарушений у больных ХСН неоднозначна: снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин, по сообщениям различных авторов, диагностируется у 20–37 % пациентов. Помимо того в настоящий момент не разработано «золотого стандарта» для определения расчетной СКФ, характеризующей фильтрационную способность почек у больных ХСН, и рекомендации по использованию той или иной формулы весьма противоречивы [4]. Недостаточно изучено функциональное состояние почек у больных с начальными стадиями ХСН без сопутствующей внесердечной патологии, так как большая часть выполненных ранее исследований была посвящена пациентам с тяжелой сердечной недостаточностью и/или сопутствующими заболеваниями (в т.ч. с сахарным диабетом). Поэтому исследование функционального состояния почек у больных ХСН представляется актуальным.

В нашей стране используются две клинические классификации хронической СН, которые существенно дополняют друг друга. Одна из них, созданная Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко при участии Г.Ф. Ланга и утвержденная на

ХII Всесоюзном съезде терапевтов (1935 г.), основана на функционально-морфологических принципах оценки динамики клинических проявлений сердечной декомпенсации (табл.1). Классификация приведена с современными дополнениями, рекомендованными Н.М. Мухарлямовым, Л.И. Ольбинской и др.

Таблица 1.1

Классификация хронической сердечной недостаточности, принятая на ХII Всесоюзном съезде терапевтов в 1935 г. (с современными дополнениями)

Стадия	Период	Клинико-морфологическая характеристика
I стадия (начальная)		В покое изменения гемодинамики отсутствуют и выявляются только при физической нагрузке
	Период А (стадия Ia)	<i>Доклиническая хроническая СН.</i> Жалоб больные практически не предъявляют. При физической нагрузке отмечается небольшое бессимптомное снижение ФВ и увеличение КДО ЛЖ
	Период Б (стадия Ib)	<i>Скрытая хроническая СН.</i> Проявляется только при физической нагрузке — одышкой, тахикардией, быстрой утомляемостью. В покое эти клинические признаки исчезают, а гемодинамика нормализуется
II стадия		Нарушения гемодинамики в виде застоя крови в малом и/или большом кругах кровообращения сохраняются в покое
	Период А (стадия IIa)	Признаки хронической СН в покое выражены умеренно. Гемодинамика нарушена лишь в <i>одном из отделов</i> сердечно-сосудистой системы (в малом или

		большом круге кровообращения)
	Период Б (стадия Пб)	Окончание длительной стадии прогрессирования хронической СН. Выраженные гемодинамические нарушения, в которые вовлечена вся сердечно-сосудистая система (<i>и малый, и большой круги кровообращения</i>)
III стадия		Выраженные <i>нарушения гемодинамики</i> и признаки венозного застоя в обоих кругах кровообращения, а также значительные <i>нарушения перфузии и метаболизма органов и тканей</i>
	Период А (стадия Ша)	Выраженные признаки тяжелой бивентрикулярной СНс застоем по обоим кругам кровообращения (с периферическими отеками вплоть до анасарки, гидротораксом, асцитом и др.). При активной комплексной терапии СН удается устранить выраженность застоя, стабилизировать гемодинамику и частично восстановить функции жизненно важных органов
	Период Б (стадия Пб)	Конечная дистрофическая стадия с тяжелыми распространенными нарушениями гемодинамики, стойкими изменениями метаболизма и необратимыми изменениями в структуре и функции органов и тканей

Хотя классификация Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко удобна для характеристики бивентрикулярной (тотальной) хронической СН, она не может использоваться для оценки тяжести изолированной правожелудочковой недостаточности, например, декомпенсированного легочного сердца.

Функциональная классификация хронической СН Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA, 1964) основана на чисто

функциональном принципе оценки тяжести состояния больных хронической СН без характеристики морфологических изменений и нарушений гемодинамики в большом или малом круге кровообращения. Она проста и удобна для применения в клинической практике и рекомендована к использованию Международным и Европейским обществами кардиологов. Согласно этой классификации, выделяют 4 функциональных класса (ФК) в зависимости от переносимости больными физической нагрузки (табл. 2).

Таблица 1.2

Нью-Йоркская классификация функционального состояния больных с хронической сердечной недостаточностью (в модификации), NYHA, 1964.

Функциональный класс (ФК)	Ограничение физической активности и клинические проявления
I ФК	Ограничений в физической активности нет. Обычная физическая нагрузка не вызывает выраженного утомления, слабости, одышки или сердцебиения
II ФК	Умеренное ограничение физической активности. В покое какие-либо патологические симптомы отсутствуют. Обычная физическая нагрузка вызывает слабость, утомляемость, сердцебиение, одышку и др. симптомы
III ФК	Выраженное ограничение физической активности. Больной комфортно чувствует себя только в состоянии покоя, но малейшие физические нагрузки приводят к появлению слабости, сердцебиения, одышки и т.п.
IV ФК	Невозможность выполнять какие-либо нагрузки без появления дискомфорта. Симптомы сердечной недостаточности имеются в покое и усиливаются при любой физической нагрузке

Запомните

Стадии хронической СН по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко в известной степени (хотя и далеко не полностью) соответствуют четырем функциональным классам по классификации NYHA:

ХСН Iа стадии—I ФК по NYHA;

ХСН Iб стадии—II ФК по NYHA;

ХСН IIа стадии—III ФК по NYHA;

ХСН IIб–III стадии — IV ФК по NYHA.

Формулируя диагноз хронической СН, целесообразно использовать обе классификации, существенно дополняющие друг друга. При этом следует указывать стадию хронической СН по Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, а в скобках — функциональный класс СН по NYHA, отражающий функциональные возможности данного пациента. Обе классификации достаточно просты в работе, поскольку основаны на оценке клинических признаков СН.

Исследователями высказывается мнение о необходимости контроля за г> состоянием почек при проведении базисной терапии ХСН в связи с негативным действием препаратов на состояние почек [79]. Немногочисленны работы о внутриклубочковой гемодинамике при ХСН, связи между клинико-кардиогемодинамическими показателями и функциональным состоянием почек [67, 46].

Рост случаев развития и прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН), в том числе и при ХСН, трудности лечения побуждают к более тщательному изучению ренопротективных свойств препаратов и разработки методов диагностики дисфункции почек у пациентов с ХСН. В качестве меры азотвыделительной функции почек применяется уровень креатинина, который является независимым предиктором общей смертности, смерти, связанной с прогрессированием ХСН [71]. Крупномасштабные исследования (HOT, BARI)

продемонстрировали прогностическую значимость клиренсакреатинина [215, 64], снижение которого ассоциируют с ХСН [26, 72]. Наряду с рутинными лабораторными методами для выявления и оценки степени выраженности нарушения функции почек при недостаточности кровообращения (НК) применяются и радиоизотопные методы [78]. Клубочковую функцию почек оценивают по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), снижение последней выявляется со II стадии по классификации Стражеско-Василенко и со II ФК ХСН по Нью-Йоркской классификации (NYHA) [26]. Ценность информации сканирования почек с использованием ^{99m}Tc -ДТПА в том, что она позволяет определить функциональное состояние клубочков почек, благодаря экскреции радиофармпрепарата (РФП) через механизм клубочковой фильтрации (КФ). Данная методика обеспечивает точную количественную оценку вклада каждой почки в общую величину СКФ. Немногочисленны работы, посвященные соотношению лабораторных и скинтиграфических изменений клубочковой функции почек при ХСН [20, 69, 21]. Для предотвращения прогрессирования почечной недостаточности (ПН) и сердечной недостаточности (СН) важное значение имеет своевременное выявление, дифференцированное лечение в зависимости от лабораторных показателей. L

В настоящее время широкое внедрение метода «доказательной медицины», признающей наиболее убедительными только те данные, которые I получены в ходе двойных слепых рандомизированных клинических испытаний различных лекарственных средств, позволило неопровержимо доказать непревзойденный нефропротективный эффект ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (эналаприла, капотена, лизиноприла, рамиприла) при лечении хронической патологии почек без сопутствующего сахарного диабета (СД) [REIN, MDRD, RESOLVD и др.] и антагонистоврецепторов к ангиотензину II (АРА II) (лозартана, ирберсартана, кандерсартана) у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией (АГ) (CHARM, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in

Progressive Renal Insufficiency (AIPRI), The Ramipril Efficacy in Nephropathy (REIN), Translated, with permission of the ACP (ASIM), Modification of Diet in Renal Disease (MRDR), BRILLIANT, EUCLID, RENAAL, IDNT, DEMAND).

На сегодняшний день нет доказательств приоритета одного класса иАПФ или АРА II друг перед другом.

Значимость почечной дисфункции как предиктора неблагоприятного прогноза так же велика, как и других значимых переменных, включая значение фракции выброса левого желудочка и функциональный класс по NYHA. Хотя нарушение функции почек в большей степени предсказывает общую смертность, данный фактор играет важную роль и в смерти от прогрессирующей сердечной недостаточности [6]. Что касается госпитализации по поводу сердечной недостаточности, то ухудшение функции почек является более значимым фактором риска неблагоприятного прогноза, чем исходные показатели [9–11]. Хотя с уменьшением выживаемости ассоциировано любое повышение концентрации сывороточного креатинина, в ряде исследований показано, что пороговое значение для этого показателя составляет 0,3 мг/дл (26,5 ммоль/л).

Изменения такого уровня отмечаются у 25–45% пациентов, госпитализированных в связи с сердечной недостаточностью [9–11]. У этих пациентов чаще возникает необходимость лечения в условиях отделения интенсивной терапии, агрессивного назначения внутривенных вазодилататоров и инотропных средств. Кроме того, в данной группе повышены показатели заболеваемости и смертности. В одном из многоцентровых исследований показано, что повышение уровня креатинина более 0,3 мг/дл обладает 65% чувствительностью и 81% специфичностью в отношении внутрибольничной смертности [11]. В других работах показано, что ухудшение функции почек ведет к удлинению сроков госпитализации на 2,3 дня, повышает частоту повторных госпитализаций на 33%, а риск смерти в течение 6 месяцев после выписки – на 67% [12].

Пациенты с нарушением функции почек – в основном пожилые лица с сахарным диабетом, артериальной гипертензией и длительно текущей хронической сердечной недостаточностью. Показано, что в данной группе не столь часто выявляется систолическая дисфункция левого желудочка (у 37–55% пациентов фракция выброса составляет более 40%) [10]. Ухудшение функции почек также не ассоциировано с синдромом малого выброса – уровень АД выше 160 мм рт. ст. в данной группе встречается выше, чем в целом по группе [10]. И наоборот, наличие клинической симптоматики задержки жидкости чаще выявляется в подгруппе пациентов с нарушенной функцией почек [10, 11]. Каковы же механизмы возникновения почечной дисфункции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями? На рисунке 1 представлена общая схема возникновения кардиоренального синдрома у пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями. При этом многочисленными исследователями выделяются следующие основные патогенетические факторы, ведущие к поражению почек:

- активация системы «ренин–ангиотензин–альдостерон» (РААС);
- дисбаланс между системой NO и активными формами кислорода;
- воспаление;
- гиперактивация симпатической нервной системы.

Следует отметить, что все эти факторы являются тесно взаимосвязанными. Например, ангиотензин II, основное действие которого связано с вазоконстрикцией, одновременно влияет на внутрисосудистое воспаление через систему ядерного фактора каппа (NF- κ B), который, в свою очередь, стимулирует образование активных форм кислорода и повышает симпатический тонус [13, 14].

Активация РААС. На рисунке 2 представлена теория «параллельных путей», хорошо иллюстрирующая взаимосвязь между изменениями в сердце и сосудах почек, ведущую к формированию кардиоренального синдрома. При гиперактивации РААС наблюдается еще один очень важный феномен –

снижение чувствительности почек к натрийуретическим пептидам, что ведет к крайне неблагоприятным последствиям. Причины данного феномена:

- снижение почечного перфузионного давления;
- повышение внутрипочечной симпатической активности;
- снижение плотности натрийуретических рецепторов А- и В-типа;
- ускорение метаболического клиренса в результате ферментативного разрушения натрийуретических пептидов.

Дисрегуляция баланса «NO – активные формы кислорода» и воспаление. NO является важным звеном в почечном контроле внеклеточного объема жидкости и АД вследствие влияния на вазодилатацию, натрийурез и десенситизацию тубулогломерулярной обратной связи [15]. Активные формы кислорода, в частности супероксидные радикалы, обладают прямо противоположным действием [16]. При кардиоренальном синдроме наблюдается увеличение образования супероксидных радикалов и одновременно уменьшается биодоступность NO. Последнее связано с повышением циркулирующих уровней асимметричного диметиларгинина (ADMA), являющегося эндогенным ингибитором NO-синтазы [17]. Данная взаимосвязь выявляется почти у всех пациентов с хронической сердечной недостаточностью вне зависимости от уровня АД [18]. При почечной дисфункции окислительный стресс вызывает повреждение ДНК (8-оксо-ОН-дезоксигуанозин), белков, углеводов и липидов [19]. Образовавшиеся окислители стимулируют активацию лейкоцитов и прямо повреждают эндотелиоциты почечных сосудов [20]. Одновременно происходит активация воспалительного ответа как следствие избыточного образования провоспалительных цитокинов, в особенности IL-1, IL-6, фактора некроза опухоли TNF α [20]. Окислительный стресс воздействует на тубулоинтерстициальную обратную связь, что ведет к секреции ренина и образованию ангиотензина. Хроническое ингибирование синтеза NO увеличивает активность сердечного АПФ и рецепторов к ангиотензину II, которые являются ключевыми модуляторами воспалительных изменений

[21]. Необходимо отметить, что одновременное наличие дисфункции почек и высоких уровней С-реактивного белка (СРБ) обладает более чем аддитивным эффектом в отношении рецидива инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти [22].

Активация симпатической нервной системы. Вследствие стимуляции образования ренина через почечные симпатические нейроны симпатическая нервная система играет одну из ключевых ролей в объемном балансе внеклеточной жидкости и АД. Рядом авторов [23] отмечена прямая взаимосвязь между степенью почечной дисфункции и уровнем периферической симпатической активности. Длительная симпатическая гиперактивность вызывает хроническую бета-адренергическую резистентность как при почечной, так и при сердечной недостаточности [24, 25]. Длительная гиперпродукция ренина вызывает рост-стимулирующие эффекты в стенках внутривисцеральных сосудов [26]. Интересно, что этот эффект модулируется также избыточным образованием супероксидных радикалов [27].

Ингибиторы АПФ в лечении пациентов с кардиоренальным синдромом

В настоящее время артериальную гипертензию (АГ) рассматривают как одну из самых актуальных проблем не только кардиологии, но и клинической медицины в целом. Это связано, во-первых, с ее распространенностью, которая носит эпидемический характер. По данным крупных российских эпидемиологических исследований (ЭПОХА-АГ, ЭПОХА-ХСН), этот показатель составляет почти 40%. Во-вторых, с тем, что остается неудовлетворительным контроль артериального давления (АД). Только 59% женщин и 37% мужчин знают о существовании у них АГ, лечатся только 46% женщин и 21% мужчин, но целевые значения АД достигаются лишь у 17,5% женщин и 5,7% мужчин [28, 29]. Как известно, АГ является фактором риска развития различных сердечно-сосудистых заболеваний, и при неадекватном контроле АД значительно повышается частота их возникновения.

В настоящее время различают непосредственные, промежуточные и конечные цели лечения АГ. Непосредственная цель – это достижение целевого уровня АД, по возможности не ухудшая качество жизни; промежуточная – предотвращение возникновения морфологических и функциональных изменений в органах-мишенях или их регресс; конечная цель заключается в уменьшении риска развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшении долгосрочного прогноза. Многочисленные исследования показали, что строгий контроль АД является основным терапевтическим подходом для замедления прогрессирования хронических заболеваний почек и уменьшения риска ССЗ и смертности как у пациентов с сахарным диабетом, так и у больных с недиабетической нефропатией. Согласно результатам метаанализа BPLTTC – 2003 (Blood Pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration), четыре класса антигипертензивных препаратов, воздействующих на различные системы, – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), диуретики, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов – показали одинаковую эффективность в отношении профилактики развития сердечно-сосудистых событий. В этот метаанализ вошли результаты 14 крупных рандомизированных контролируемых исследований, опубликованные в 2000–2003 гг. (AASK, ABCD-N, ALLHAT, ANBP2, CONVINCЕ, ELSA, IDNT, JMIC-B, LIFE, NICOLE, PROGRESS, RENAAL, SCOPE, SHELL) [30]. При этом только для ИАПФ в качестве абсолютных показаний рассматривают наличие протеинурии или микроальбуминурии, так как показано, что при этом уменьшается риск развития конечных стадий почечной недостаточности [30].

Сейчас ни у кого не вызывает сомнения необходимость применения ИАПФ у больных ХСН. Подавляющее большинство многоцентровых клинических исследований лекарственных препаратов убедительно и неопровержимо доказали значимость применения ИАПФ в комплексной терапии ХСН. В рекомендациях по терапии ингибиторами указывается важность

индивидуальной титрации дозы у каждого пациента, что позволяет достичь максимальной дозы, а следовательно, и максимального терапевтического эффекта с минимумом побочных реакций. Значимость ингибирования РААС в лечении поражения почек при ХСН приведена на рисунке 3. Поскольку именно почкам принадлежит основная элиминирующая роль ИАПФ, то существует определенная проблема в применении тех или иных препаратов с учетом не только патофизиологических процессов, происходящих в почках при ХСН, но и физиологических изменений, связанных с возрастом больных. Вот почему одним из основных вопросов, касающихся лечения ХСН, является функция почек и ИАПФ. Увеличение риска нарушения функции почек при терапии ИАПФ наблюдается, во-первых, в старших возрастных группах, причем для 50-летнего больного риск увеличивается на 1%, а для 70-летнего – на 46%; во-вторых, у больных, принимающих параллельно с ИАПФ диуретики [31]. Все ИАПФ способны вызвать ухудшение функции почек. В большинстве случаев изменения функции почек являются бессимптомными и проходят после отмены ИАПФ. Нарушения функции почек во многих случаях не прогрессируют при продолжении терапии. ХСН сама по себе часто сопровождается ухудшением функции почек, поэтому не всегда легко отличить негативное влияние ИАПФ на функцию почек от почечной дисфункции, вызванной основным заболеванием. В некоторых случаях последствия ухудшения функции почек, вызванного терапией ИАПФ, могут быть серьезными и даже угрожать жизни. Влияние ИАПФ на функцию почек может быть обусловлено не только их вазодилатирующим действием на почечные сосуды, но и иными механизмами. В то же время снижение уровня ангиотензина II и увеличение продукции простагландинов I₂ и E₂ в почках приводит к дилатации эфферентных и афферентных артериол. Уменьшение постгломерулярной вазоконстрикции вызывает снижение давления и скорости клубочковой фильтрации. С другой стороны, уменьшение почечного сосудистого сопротивления приводит к повышению почечного кровотока. Чем больше увеличивается почечный кровоток, тем

меньше снижается скорость клубочковой фильтрации. Этот механизм отчасти компенсирует снижение фильтрационного давления в клубочках.

Кроме того, ИАПФ неоднородно снижают регионарное сосудистое сопротивление и увеличивают регионарный кровоток, при этом их способность вызывать вазодилатацию в различных участках кровяного русла снижается в следующей последовательности: мышцы – почки – гепатомезентериальный отдел. ИАПФ индуцируют перераспределение сердечного выброса в сторону сосудов почек и конечностей [32]. Увеличение сердечного выброса фармакологическими средствами не означает увеличение кровотока в сосудистой системе всех органов, а зачастую лишь индуцирует перераспределение кровотока. Более того, существуют огромные различия между отдельными группами лекарственных препаратов, применяемых при ХСН. Эти различия следует учитывать при оценке благоприятного эффекта препаратов с точки зрения увеличения кровотока или снижения сопротивления периферических сосудов. Наряду с этим необходимо иметь в виду и возможное отрицательное действие препаратов с точки зрения снижения кровотока, что наблюдали, например, в почках при лечении нитратами, поскольку такие эффекты могут быть неблагоприятными как сами по себе, так и вызывать рефлекторные явления, например, стимуляцию симпатической нервной системы или РААС [32].

У пожилых больных, у больных с исходно нарушенной функцией почек, с сахарным диабетом, а также с исходной гипотонией имеется более высокий риск развития дисфункции почек на фоне терапии ИАПФ. Риск развития острой почечной недостаточности существенно повышен в тех случаях, когда почечная гломерулярная перфузия поддерживается преимущественно РАСС (например, при билатеральном стенозе почечных артерий или аортальном стенозе) [33]. Снижение риска нарушений функции почек при терапии ХСН ИАПФ характерно, во-первых, у пациентов с сопутствующим диабетом; во-вторых, у больных, находящихся на сопутствующем лечении бета-адреноблокаторами; у пациентов с более высокой фракцией выброса

левого желудочка. Нельзя обойти вниманием и способность ИАПФ оказывать нефропротекторное действие. В многочисленных исследованиях доказано, что нефропротекторные свойства этих препаратов связаны не только с их антигипертензивной активностью, но и проявляются независимо от снижения АД. Таким образом, влияние на гормональный профиль, в частности блокада РААС, становится наиболее важным направлением в долгосрочной программе нефропротекции [34, 35]. Хотя индивидуально у 15–20 больных из 1000 нельзя исключить увеличение протеинурии и рост уровня креатинина, что требует контроля этих показателей в первые недели назначения ИАПФ [31]. В связи с этим возникает резонный вопрос – какие ИАПФ предпочтительны и какие критерии подбора доз ИАПФ должны быть использованы у пожилых больных ХСН?

Ингибитор АПФ, необходимый для лечения пациентов с кардиоренальным синдромом, должен обладать высоким профилем эффективности и безопасности. К числу таких препаратов заслуженно относится фозиноприл. Вследствие высокого сродства к липидам (индекс липофильности фозиноприлата более 2,0 Ед) он проникает во все ткани и органы, что ведет к ингибированию как циркулирующего, так и тканевого АПФ (головной мозг, сердце, почки). На этом фоне ингибируется и системная, и местная РААС. Двойной путь выведения (печень и почки) ведет к тому, что у больных с дисфункцией почек фозиноприл не кумулируется в организме на фоне 10-дневной терапии [36]. В таблице 2 приведены результаты основных клинических исследований с участием фозиноприла. В многочисленных работах убедительно показана высокая безопасность и хорошая переносимость фозиноприла у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, ведущими к формированию кардиоренального синдрома. При этом у лиц старше 65 лет не выявляется различий в частоте побочных эффектов по сравнению с молодыми пациентами. Таким образом, применение фозиноприла позволяет эффективно предотвратить развитие кардиоренального синдрома у пациентов с сердечно-сосудистыми

заболеваниями, а также проводить лечение этих пациентов, относящихся к группе высокого риска смертности и заболеваемости.

1.3. Роль иАПФ и периндоприла в лечении ХСН и почечной дисфункции

Во всех индустриально развитых странах основными причинами смерти населения являются хронические неинфекционные заболевания [4], среди которых лидируют болезни системы кровообращения. Россия не является исключением, кроме того, именно в нашей стране сложилась крайне неблагоприятная ситуация в отношении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): по данным ВОЗ, Россия по смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) и инсультов занимает одно из первых мест, причем смертность за последнее десятилетие увеличилась более чем в 1,5 раза, в то время как в странах Европы, США, Японии наблюдается снижение изначально более низких показателей [22]. В настоящее время, по данным Всероссийского научного общества кардиологов, в России от ССЗ ежегодно умирает более 1 млн. человек. Среди важных причин этого явления - высокая распространенность факторов сердечно-сосудистого риска, и в первую очередь артериальной гипертензии [2]. В ряде крупных эпидемиологических исследований доказано, что риск развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечной недостаточности прямо пропорционален уровню артериального давления (АД), причем взаимоотношение между уровнем АД и риском ССЗ и сердечно-сосудистой смертностью (ССС) является величиной постоянной и не зависит от других факторов риска. Таким образом, очевидной представляется необходимость тщательного контроля АД. Общеизвестно, что у молодых людей АД необходимо снижать до 130/85 мм рт.ст., у пожилых - до 140/90 мм рт.ст. Для некоторых категорий пациентов существуют свои целевые уровни АД: для больных сахарным диабетом (СД) - 130/80 мм рт.ст., при заболеваниях почек с протеинурией - 125/75 мм рт.ст.

Поскольку лечение АГ длительное, чаще всего пожизненное, важно применять гипотензивные средства, сочетающие высокую антигипертензивную эффективность, максимальную защиту органов-мишеней, низкую частоту побочных эффектов и удобство применения (то есть длительного действия).

В настоящее время согласно рекомендациям экспертов препаратами выбора для лечения АГ являются тиазидные диуретики, ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы, антагонисты Ca^{2+} и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА), а также их комбинации.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II (БРА) - новое поколение антигипертензивных лекарственных средств, созданных примерно через 10 лет после появления ингибитора АПФ, стали применяться в клинической практике позднее других классов препаратов.

Вопреки общераспространенному мнению, первым был синтезирован вовсе не ингибитор АПФ, а блокатор ангиотензиновых рецепторов саралазин [D.Pals с соавт.]. Саралазин является веществом, структурно сходным с ангиотензином II, и действует, как конкурентный ингибитор АТ-рецепторов. Он не получил особого распространения, так как может вводиться только парентерально, а продолжительность его действия слишком мала и эффект подчас непредсказуем. Долгие годы он присутствовал в учебниках, как единственный и экзотический представитель группы БРА, демонстрируя достижение экспериментальной фармакологии в ее стремлении «победить» РААС [7]. Первым средством, которое действительно оказывало значимое действие на РААС, был ингибитор АПФ каптоприл, синтезированный в 1975 году и впервые примененный в клинической практике в 1979 году. Примечательно, что в первую очередь его гипотензивный эффект сравнивался с саралазином.

БРА были рекомендованы ВОЗМОГ для длительного лечения АГ в 1999 г. С этого времени частота использования данного класса препаратов в

кардиологической практике (и в первую очередь - среди пациентов с АГ и хронической сердечной недостаточностью) неуклонно росла.

Второй препарат в группе БРА - лозартан был синтезирован лишь в конце 90-х годов XX века [D. Carini, J. Duncia]. Он является имидазоловым, а не пептидным производным и обладает высокой избирательностью к АТ1-рецепторам. В дальнейшем были созданы другие непептидные БРА, названные впоследствии сартанами, обладающие определенными преимуществами при лечении ССЗ, но лозартан (Вазотенз) и по сей день является широко применяемым препаратом. Это обусловлено как тем, что он наиболее изучен, так и тем, что для него показаны некоторые «особые» эффекты. В настоящее время группа БРА представлена четырьмя подгруппами, различающимися по химической структуре:

- бифениловые производные тетразола (лозартан, ирбесартан, кандесартан);
- небифениловые производные тетразола (телми-сартан);
- небифениловые нететразолы (эпросартан);
- негетероциклические соединения (валсартан).

Лозартан и кандесартан являются пролекарствами и действуют через свои активные метаболиты, образующиеся после превращения в печени. Остальные препараты являются непосредственно активными формами. БРА различаются также по характеру связывания с рецепторами. Лозартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан, телмисартан действуют на АТ-рецепторы, как неконкурентные антагонисты ангиотензина II, а эпросартан и тазосартан, напротив, являются конкурентными антагонистами ангиотензина II. Для всех БРА характерна высокая аффинность к АТ-рецептору, превышающая таковую ангиотензина II в тысячи раз. Возможно, особенности метаболизма и фармакологии и обуславливают различия в действии препаратов на организм, в частности, то, что некоторые эффекты какого-либо отдельного препарата нельзя перенести на группу в целом. Какие клинические эффекты присущи сартанам и делают их в настоящее время одной из самых перспективных групп в кардиологии и не только?

Гипотензивный эффект

Гипотензивное действие напрямую вытекает из механизма действия сартанов, и поэтому АГ является первым и основным показанием к применению БРА.

Многочисленные крупные рандомизированные клинические исследования показали, что каких-либо значительных преимуществ любой класс из 6 рекомендуемых ВОЗ антигипертензивных препаратов не имеет.

Самое главное преимущество БРА - это значительно лучшая переносимость. Они значительно реже вызывают гипотензию и коллаптоидные реакции, чем другие классы антигипертензивных препаратов. БРА являются метаболически нейтральными, не влияют на сердечный ритм, бронхиальную проходимость, эректильную функцию по сравнению с такими лидерами в лечении АГ, как β -адреноблокаторы. При соотнесении нежелательных эффектов у основных их конкурентов - ингибиторов АПФ отмечается значительно более частое развитие кашля, гиперкалиемии и ангионевротического отека.

Чаще всего сартаны сравнивают по эффективности со своими основными конкурентами по действию на РААС - ингибиторами АПФ. Результаты множества клинических исследований неоднозначны. Однако систематический обзор, проведенный D.V. Matchar и соавт., 2008 [14], показал сопоставимое снижение АД при долгосрочной терапии БРА и ингибиторами АПФ, в том числе при монотерапии. Не было выявлено также выраженных различий при развитии основных сердечно-сосудистых событий (инфаркта, инсульта, СН). Также не выявлено достоверной разницы между БРА и иАПФ по влиянию на качество жизни, уровню липидов, гипертрофию левого желудочка и его систолическую функцию, частоту развития сахарного диабета и эффективность при нефропатии. Необходимо отметить, что при применении ингибиторов АПФ была зафиксирована более высокая частота развития кашля по сравнению с БРА (9,9 и 3,2% соответственно), что приводило и к более частому отказу от лечения [14].

Кардио- и сосудистопротективное действие

Под органопротекцией традиционно понимается торможение гипертрофии и ремоделирования ЛЖ, предотвращение и торможение прогрессирования микроальбуминурии (МАУ) у больных АГ без СД 2 типа, предотвращение и замедление прогрессии протеинурии и хронической почечной недостаточности у больных АГ с СД 2 типа, а также предотвращение нарушений внутримозговой гемодинамики и связанных с этим дегенеративных процессов в ткани головного мозга. Когда же понятие органопротекции распространяют на сосудистое русло, обычно имеют в виду торможение прогрессии атеросклероза. Безусловно, атеросклероз артериальных сосудов в значительной степени ускоряется при наличии АГ и сам, в свою очередь, способствует ее развитию. Однако следует учитывать, что АГ не является облигатным условием прогрессии атеросклероза, а ее развитие в пожилом возрасте связано не столько с атеросклеротическим поражением артерий, сколько с инволютивными склеродегенеративными изменениями эластических сосудов и, конечно, с наличием дисфункции эндотелия и гипертрофии гладкомышечных клеток резистивных сосудов.

Инволютивные склеродегенеративные изменения и атеросклеротическое поражение эластических сосудов являются главными причинами повышения жесткости сосудистого русла, что, в свою очередь, приводит к увеличению скорости прямой и отраженной от периферии пульсовых волн. Преждевременное (не в диастолу, а уже в систолу) возвращение отраженной пульсовой волны, как известно, приводит к увеличению систолического АД и, соответственно, к снижению диастолического АД. Следствием этого является увеличение пульсового АД, которое по современным представлениям является главным гемодинамическим предиктором развития всех сердечно-сосудистых осложнений. Высокое пульсовое АД приводит к гипертрофии ЛЖ и усилению гемодинамической нагрузки на стенки кондуитных и резистивных сосудов. При этом уменьшение диастолического АД ухудшает кровоснабжение миокарда, а увеличенный перепад АД снижает

эффективность кровоснабжения головного мозга и внутренних органов, а также не способствует сохранению стабильного кровотока на уровне микроциркуляции.

В связи с этими фактами в последние несколько лет изучается вопрос о способности антигипертензивных препаратов влиять на снижение жесткости эластических сосудов. И БРА (в частности, лозартан) оказались одним из первых классов препаратов, доказавших в рандомизированных исследованиях наличие таких свойств. Речь идет об исследовании LIFE, в котором изучались гипотензивные и органопротективные свойства лозартана и атенолола [1].

Как известно, в этом исследовании было обнаружено, что при равной степени снижения АД (30,2/16,6 и 29,1/16,8 мм рт. ст. соответственно для лозартана и атенолола) в группе больных, получавших БРА, на 13% ($p=0,021$) реже имела место вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти (первичная конечная точка), а также на 24,9% ($p=0,001$) - инсульта. Организаторы исследования в качестве главного объяснения этого феномена приводят такие аргументы, как наличие у БРА специфических протективных тканевых эффектов, не связанных с уровнем АД, а также с большей степенью регресса гипертрофии ЛЖ на фоне приема лозартана ($p<0,0001$ для индекса Соколова-Лайона и для Корнельского произведения) [8]. Это вполне вероятно, так как известно, что гипертрофия ЛЖ является независимым серьезным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [5].

Но не менее существенным выглядит еще одно объяснение более высокой степени клинической эффективности лозартана, в том числе и в отношении способности снижать степень гипертрофии ЛЖ. В субисследовании, проведенном в рамках исследования LIFE, с помощью усовершенствованного метода сфигмографии было показано, что лозартан снижает систолическое АД в аорте на 40 мм рт.ст., а атенолол на 28 мм рт.ст. Также впечатляющей выглядит разница и в степени снижения пульсового АД в аорте - 28 и 11 мм рт.ст. соответственно [16]. Автор статьи объясняет этот

эффект большей способностью лозартана уменьшать величину отраженной от периферии пульсовой волны, как один из основных критериев жесткости сосудистой стенки. То есть речь идет о способности БРА (лозартана, в частности) улучшать упруго-эластические свойства сосудов - иными словами, выступать в качестве истинного органопротектора сосудистой стенки.

Антидиабетическое действие

До недавнего времени не было данных, касающихся влияния БРА на возникновение сахарного диабета. Недавно завершено три крупных исследования, которые дали однозначный ответ на вопрос, способны ли БРА затормозить возникновение сахарного диабета 2 типа. Это крупные рандомизированные исследования LIFE (2000 г.), SCOPE (2003 г.) и CHARM (2003 г.). В исследовании LIFE показано, что у пожилых больных АГ получающих лозартан, вероятность возникновения сахарного диабета достоверно (на 25%) ниже, чем среди получающих кардиоселективный β -адреноблокатор. В исследовании SCOPE у пожилых больных АГ выявлено значительное, но статистически недостоверное снижение риска возникновения сахарного диабета 2 типа (на 20%) при лечении кандесартаном по сравнению с контрольной группой, многие больные в которой, помимо плацебо, по этическим соображениям получали другие антигипертензивные препараты (наиболее часто диуретики, β -адреноблокаторы или антагонисты кальция). Наконец, в плацебо-контролируемом исследовании CHARM у больных ХСН вероятность возникновения сахарного диабета 2 типа достоверно (на 22%) снизилась под влиянием лечения кандесартаном.

Таким образом, имеются бесспорные доказательства, что БРА способны значительно затормозить возникновение сахарного диабета 2 типа у больных АГ или ХСН.

Нефропротективное действие

Протеинурия и микроальбуминурия являются прогностически неблагоприятными состояниями, свидетельствующими о прогрессировании поражения почек и развития хронической почечной недостаточности. У пациентов с нефропатией при сахарном диабете, при поражении почек в рамках АГ и других состояний уменьшение протеинурии отдалает развитие неблагоприятных исходов, в частности - потребности в гемодиализе. В настоящее время нефропротективный эффект ингибиторов АПФ считается доказанным. Что касается БРА, то однозначного мнения пока нет. Существует несколько рандомизированных клинических исследований, продемонстрировавших действие БРА у пациентов с АГ в сочетании с диабетической нефропатией. В исследовании RENAAL было показано: применение лозартана по сравнению с плацебо вызывает снижение протеинурии на 35%, частоты увеличения более чем в 2 раза, уровня сывороточного креатинина на 25% и на 28% риска развития терминальной почечной недостаточности. Сходные результаты в отношении другого БРА - ирбесартана были получены в исследованиях IDNT и IRMA 2. Существуют два мета-анализа, проведенных Casas J.P. и соавт. [7] и Kunz R. и соавт.[12] и опубликованных в 2005 и 2008 годах соответственно. В первом исследовании анализировались данные почти 40 тысяч пациентов с АГ и сахарным диабетом 2 типа и без него, включенных в 127 испытаний различного дизайна по оценке влияния антигипертензивных препаратов на почечные конечные точки (появление и прогрессирование протеинурии и микроальбуминурии, сроки возникновения терминальной почечной недостаточности, потребность в гемодиализе и пересадке почки и др.). Было выявлено, что как ингибиторы АПФ, так и БРА не имеют особых преимуществ перед другими классами гипотензивных препаратов, а нефропротективный эффект в основном зависит от достижения целевого уровня АД. Авторы заключают, что необходимо более тщательное изучение данной проблемы с проведением крупных исследований, непосредственно посвященных оценке функции почек [7].

Второй мета-анализ включал рандомизированные клинические исследования среди пациентов с диабетом и другой почечной патологией, имевших микроальбуминурию или протеинурию, в которых оценивалась эффективность БРА в сравнении с плацебо, ингибиторами АПФ и их комбинации и другими антигипертензивными препаратами. Было продемонстрировано, что антипротеинурический эффект БРА и ингибиторов АПФ сопоставим и достоверно отличается от такового у плацебо и антагонистов кальция. При этом не имеют значения выраженность гипотензивного эффекта, степень и причины нефропатии. Каких-либо преимуществ при использовании комбинации ингибиторов АПФ и БРА не было получено вследствие малого числа наблюдений и особенностей дизайна проанализированных исследований [9].

В небольшом рандомизированном исследовании COOPERATE (2003) сравнивались длительные эффекты БРА лозартана (100 мг/сут.) и ингибитора АПФ трандо-лаприла (3 мг/сут.) при назначении в качестве монотерапии и в комбинации друг с другом 263 больным с недиабетической нефропатией и почечной недостаточностью. Неблагоприятные комбинированные исходы с одинаковой частотой (по 23%) наблюдались среди больных, получавших АТ1-блокатор или ингибитор АПФ в качестве монотерапии, но лишь у 11% больных, получавших комбинированную терапию. Это указывает на то, что при болезнях почек недиабетического происхождения комбинация БРА и иАПФ более эффективно тормозит прогрессирование почечной недостаточности, чем каждый из этих препаратов по отдельности.

Нейроцитопротекция

Выявлено, что БРА играют важную роль в обеспечении защиты головного мозга при АГ. Впервые это было показано в исследовании LIFE. Применение лозартана показало более низкую частоту возникновения инсульта по сравнению с β -адреноблокатором атенололом (5 и 6,7% соответственно). Частота регистрации других конечных точек (сердечно-сосудистая и общая смертность, инфаркт миокарда) была одинаковой в обеих группах.

Аналогичные результаты были получены в исследовании SCOPE (The Study of Cognition and Prognosis in Elderly Hypertensives) при применении другого БРА - кандесартана. Кроме того, его использование улучшало когнитивные функции у пожилых пациентов с АГ [8]. Как считают некоторые исследователи, положительное влияние сартанов на головной мозг связано не только с их гипотензивным эффектом, но и с прямым воздействием на АТ1-рецепторы в нейронах и эндотелии мозговых сосудов. Поэтому, по некоторым данным, БРА эффективны и у нормотензивных пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

Антиаритмическое действие

Фибрилляция предсердий (ФП) - прогностически неблагоприятный признак у пациентов с АГ и гипертрофией миокарда, который увеличивает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Было показано, что некоторые БРА способны предотвращать первый и последующие эпизоды ФП, в том числе у пациентов, принимающих кордарон. Впервые это было продемонстрировано в исследовании LIFE, где сравнивалось применение лозартана и атенолола [21]. Антиаритмический эффект отмечен также у пациентов с СН и пароксизмами ФП. Вышеперечисленные эффекты БРА, в том числе гипотензивный, защитный при СН, нефро- и нейропротективный, антиаритмический, напрямую связаны с их основным эффектом блокады ангиотензиновых рецепторов. В то же время были выявлены интересные данные по влиянию сартанов на, казалось бы, не связанные с функционированием РААС системы и процессы. Это может подтвердить концепцию, согласно которой РААС необходимо воспринимать как универсальную систему, обеспечивающую поддержание гомеостаза организма в целом.

Метаболические эффекты

Тезис о метаболической активности БРА, препаратов, которые а priori признаны метаболически нейтральными, может показаться абсурдным. Тем не менее в клинических исследованиях было показано их регуляторное

влияние на углеводный и жировой обмен. Наиболее значимы эффекты БРА у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Результаты нескольких завершённых в последнее время экспериментальных исследований свидетельствуют об уменьшении инсулинорезистентности тканей за счёт стимуляции ядерных PPAR-рецепторов (пероксисомальные пролифератор-активированные рецепторы - peroxisome proliferator-activated receptors PPAR) клеток жировой, мышечной тканей и гепатоцитов, причём эффект этот сопоставим с действием пероральных гипогликемических препаратов. В клинике доказанным является уменьшение заболеваемости сахарным диабетом у пациентов, получающих БРА в качестве антигипертензивного средства или в комплексной терапии СН. Это свойство показано для лозартана (LIFE), валсартана (VALUE) и кандесартана в недавно завершённом исследовании SHARM [18,20].

Со стимуляцией PPAR-рецепторов связаны также гиполипидемические эффекты БРА (снижение уровня общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности, повышение содержания антиатерогенных липопротеинов высокой плотности).

Гиперурикемия является одним из компонентов метаболического синдрома и независимым фактором риска ССЗ. В настоящее время показано, что сартаны обладают отчетливым гипоурикемическим эффектом. Лучшим эффектом на уровень мочевой кислоты (МК) обладает лозартан (50-100 мг/сут.), затем валсартан (80-160 мг/сут.), ирбесартан (150-300 мг/сут.) и кандесартан (8-16 мг/сут.).

Хотя имеется не так много фактов, прямо демонстрирующих способность гиперурикемии вызывать АГ [15], внутрпочечное отложение МК с последующим тубулоинтерстициальным повреждением является вполне вероятным [3,10]. При этом следует учитывать, что тубулоинтерстициальная дегенерация любого генеза (пост-воспалительного, инволютивного, на фоне нарушений уродинамики, лекарственного, а также уратного повреждения) с последующим нарушением натрийуреза играет чрезвычайно важную роль в

развитии АГ у лиц старше 50-55 лет. Скорее всего, именно эти обстоятельства объясняют высокую эффективность диуретиков у данной категории больных, что нашло свое отражение в Североамериканских рекомендациях по АГ 2003 г. (JNC-7) и Британских рекомендациях 2006 г. (NCC-CC 2006). Кроме того, повышение уровня МК выше нормы или приближение к верхнему ее пределу является частым компонентом метаболического синдрома у лиц старше 35-40 лет. Нельзя исключить, что данный патофизиологический феномен также способствует нарушению полноценного натрийуреза и, по-видимому, может расцениваться, как элемент патогенеза АГ в рамках метаболического синдрома (что, кстати, подтверждается эффективностью диуретиков и у данной категории больных). Указанные выше обстоятельства позволяют полагать, что снижение концентрации МК в крови у больных АГ может иметь благоприятный эффект в плане снижения вероятности повреждения тубулоинтерстиция почек, что, по сути дела, может быть протекцией в отношении их мозгового слоя. Наибольшие надежды в этом отношении связывают с блокатором АТ II лозартаном, обладающим уникальной способностью вызывать урикозурию и снижать содержание МК в сыворотке крови.

В эксперименте было показано, что лозартан обладает способностью блокировать переносчик уратов через мембраны в проксимальном отделе почечных канальцев. Клинически урикозурический и гипоурикемический эффекты лозартана описаны весьма убедительно [11], в том числе и в отношении ситуаций, когда повышение концентрации МК происходило на фоне применения гидрохлортиазида [13]. Последний факт весьма важен, поскольку тиазидные диуретики являются основным элементом комбинированной терапии АГ (в том числе и в комбинации с лозартаном) у абсолютного большинства больных, а это в основном пожилые люди. Примечательно, что в исследовании ELITE у пожилых больных сердечной недостаточностью лозартан снижал уровень МК на 10% от исходного уровня.

Можно было бы предположить, что урикозурический эффект, напротив, может способствовать повреждению почечной ткани, но нефропротективная эффективность лозартана была весьма убедительно доказана в исследовании RENAAL, в которое были включены 1513 больных СД 2 типа и нефропатией при уровне креатинина 1,3-3 мг/дл. Лозартан в дозе 50-100 мг в сутки в сравнении с плацебо на 25% ($p=0,006$) снижал скорость удвоения концентрации креатинина в крови, на 28 % ($p=0,002$) - вероятность развития конечной стадии хронической почечной недостаточности и на 35% уменьшал уровень протеинурии ($p<0,001$).[12.33].

Урикозурическое действие БРА сопровождается увеличением экскреции оксипуринола. Препараты этой группы усиливают выведение уратов с мочой за счет уменьшения их реабсорбции в проксимальных канальцах почек. Урикозурический эффект сохраняется и при их сочетанном применении с мочегонными средствами, благодаря чему предупреждается вызываемое диуретиками повышение уровня мочевой кислоты в крови. Индуцированная ангиотензином II продукция супероксида является результатом прямой стимуляции никотинамидадениннуклеотид-фосфатоксидазой, осуществляемой через AT1-рецепторы, и у больных подагрой она блокируется лозартаном [17-19]. Таким образом, БРА обладают комплексным положительным влиянием на метаболический статус у пациентов с сахарным диабетом, подагрой и высоким сердечно-сосудистым риском.

Влияние на соединительную ткань

Экспериментальные данные, полученные в конце 2006 года, показали, что у мышей с моделью синдрома Марфана применение лозартана приводило к укреплению стенки аорты, предотвращало ее расширение и разрыв. Лозартан также способствовал восстановлению мышц при экспериментальной модели другого наследственного заболевания - миодистрофии Дюшенна. Ученые связывают это со способностью лозартана блокировать трансформирующий фактор роста-бета, мощный стимулятор выработки коллагена [13].

В настоящее время запланированы и проводятся три клинических испытания лозартана у пациентов с синдромом Марфана, в которых изучается его активность по возможному предупреждению развития аневризмы аорты и ее осложнений по сравнению с β -адреноблокаторами атенололом и пропранололом. Результаты данных исследований ожидаются в 2009-2010 гг

Выводы к главе I

Таким образом, за свой короткий период существования сартаны зарекомендовали себя как незаменимые препараты при лечении таких социально значимых заболеваний, как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, сахарный диабет. Их действие при этом многогранно и определяется не только влиянием на АД, но и нормализацией функционирования РААС в целом.

Благодаря длительному действию препаратов и их активных метаболитов после прекращения терапии не возникает синдром отдачи. Помимо возможности приема 1 раз в сутки, удобство использования лозартана заключается в отсутствии зависимости от приема пищи. Еще одним благоприятным свойством лозартана является способность уменьшать половую дисфункцию и улучшать качество жизни у мужчин с гипертонией, что было доказано J. Caro, J. Vidal, J. Vicente et al. [6].

Помимо общепринятых показаний к назначению БРА (артериальная гипертензия, ХСН, диабетическая нефропатия), на сегодняшний день изучаются перспективы их применения при остром инфаркте миокарда и для профилактики артериальной гипертензии у людей с нормальным АД. Если раньше БРА чаще использовали в случае непереносимости больными иАПФ, на основании результатов проведенных исследований, доказавших гипотензивный и органопротективный эффекты БРА, их благоприятный метаболический профиль и профиль безопасности, способность вызывать регресс ГЛЖ, улучшать функцию эндотелия, подавлять воспаление и

ремоделирование в сосудистой стенке, в настоящее время данный класс препаратов и, в частности, лозартан (Вазотенз), может использоваться в качестве средств первого ряда.

Среди всей группы БРА наиболее изученным является лозартан. Именно для него показаны эффекты по предотвращению сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда и инсульта), нефропротективный эффект, положительное влияние на метаболизм и прочее.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика групп обследуемых пациентов

Исследование проводилось на базе кафедры терапии ТашПМИ в РСНПМЦ терапии и медицинской реабилитации в период с 2012 по 2015 г.

В исследование были включены 75 больных с установленным диагнозом ХСН (II-III ФК) с перенесенным в анамнезе (за 6 месяцев и более до исследования) инфаркт миокарда, и наличием кардиоренального синдрома.

При определении ФК ХСН в работе использовали Классификация ХСН ОССН 2002 классификацию функционального состояния больных с хронической сердечной недостаточностью.

Таблица 2.1

Классификация функциональных классов ХСН ОССН 2002

Функциональный класс (ФК)	Ограничение физической активности и клинические проявления
I ФК	Ограничения физической активности отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку больной переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением сил.
II ФК	Незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением.
III ФК	Заметное ограничение физической активности: в покое

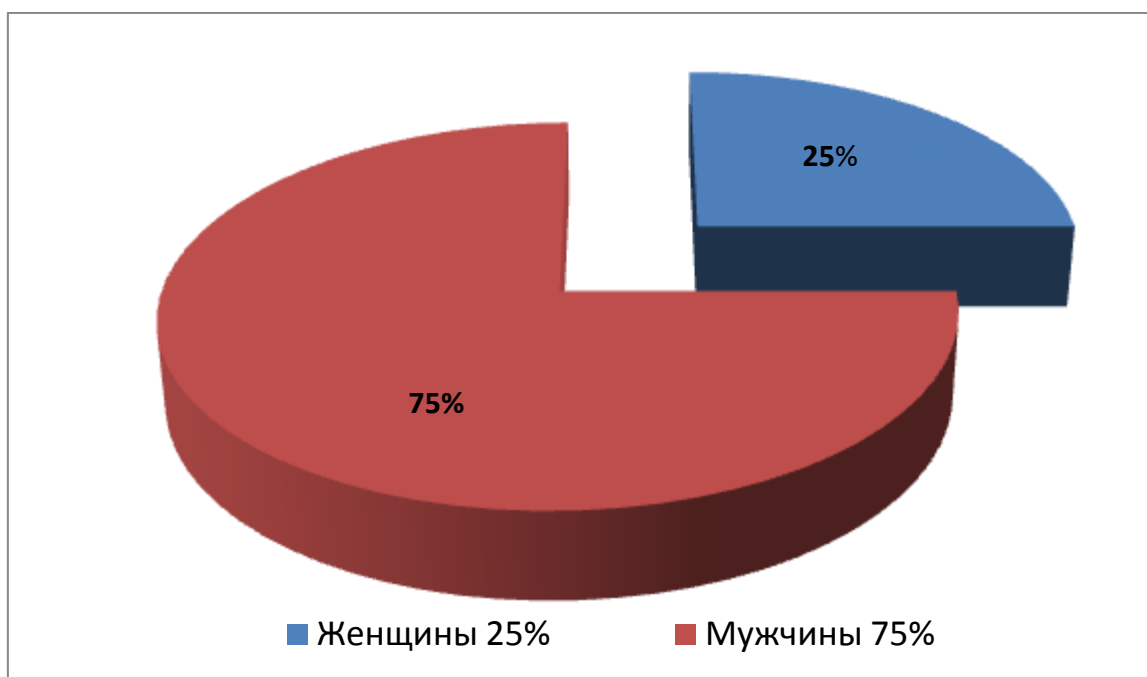
	симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов.
--	---

Продолжение таблицы 2.1

IVФК	Невозможность выполнить какую-либо физическую нагрузку без появления дискомфорта; симптомы СН присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности.
------	---

Из 60 пациентов, включенных в клиническую часть исследования и в конечный анализ данных, было 15 женщин (25%) и 45 мужчин (75%).

Диаграмма 2.1. **Распределение больных по полу.**



Средний возраст составил $45,9 \pm 10,4$ лет.

По ФК ХСН больные распределились следующим образом: ХСН II ФК - 89,6%, ХСН III ФК - 10,4%, по степеням повышения АД - АГ II степени - 77,6%, с АГ III степени - 22,4%.

Критерии включения: мужчины и женщины от 40 лет с ХСН (II- IIIФК) с перенесенным в анамнезе (за 6 месяцев и более до исследования) инфаркт миокарда, отсутствие приема любого класса антигипертензивных препаратов в течение 2 месяцев до включения в исследование; наличие у пациента СКФ выше возрастной нормы в соответствии с рекомендациями NKF; способность пациента понять суть исследования и дать письменное согласие на участие в клиническом исследовании.

Критерии исключения: симптоматический характер АГ; нарушение функции почек вследствие сопутствующих заболеваний (гломерулонефрит, пиелонефрит и т. д.); уровень креатинина сыворотки крови выше 130 мкмоль/л; наличие анемии; уровни АлАТ, АсАТ в крови, превышающие в три раза верхние границы нормальных значений; наличие сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе; нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, развившиеся в течение 3 месяцев до начала исследования; наличие острых и обострения хронических воспалительных заболеваний, системных заболеваний соединительной ткани; одна функционирующая почка; известная индивидуальная непереносимость и АПФ или АРА; беременные и кормящие женщины, а также женщины с сохраненной репродуктивной функцией, не использующие адекватных методов контрацепции; невозможность регулярного посещения врача больным. Острые инфекционные заболевания почек и мочевыводящих путей и/или развитие других заболеваний почек; необходимость в применении нефротоксичных медикаментозных препаратов; повышение уровня креатинина крови выше 130 мкмоль/л и мочевины выше.

Включенные пациенты были рандомизированы методом случайного отбора в две группы:

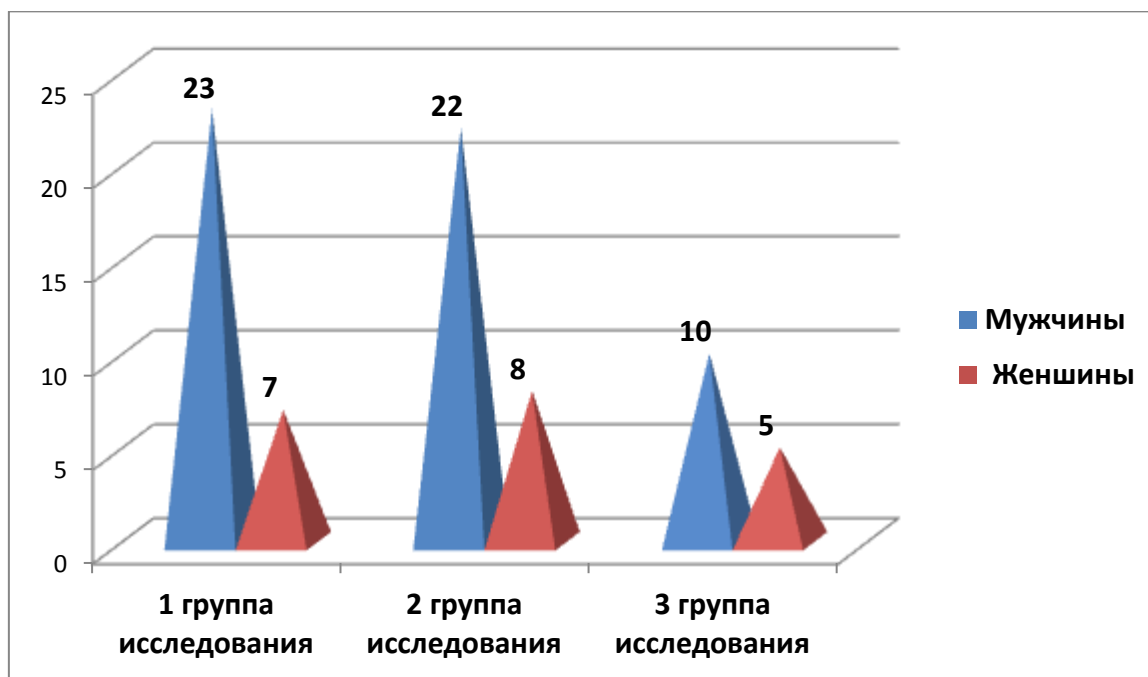
1 группа - получающих ингибитор АПФ (периндоприл) и

2 группа - АРА (валсартан).

3 группа – контрольная группа

Всего, в 1 группе было 30 человека, из них 7 женщин и 23 мужчин. Во 2 группе - 30 больных, из них 8 женщин и 22 мужчин. В контрольной группе 15 человек из них 5 женщин 10 мужчин.

Диаграмма 2.2. **Распределение больных в группы исследования.**



После рандомизации больному проводили комплексное обследование: общий осмотр, включая измерение АД, ЧСС, регистрацию сопутствующей терапии (изначально, затем на 2, 4, 6, 12 и 24 неделе от начала лечения), выполнялись общий анализ мочи + МАУ (в первой утренней порции мочи с помощью тест-полосок), общий и биохимический анализ крови, измерялся уровень С-реактивного белка (СРБ) (иммунотурбидиметрическим методом), СКФ методом пробы Реберга-Тареева, проводилось определение функционального почечного резерва методом пероральной белковой нагрузки.

Терапия назначалась в соответствие с группой, в которую был рандомизирован пациент – 2,5 мг периндоприл или 40 мг валсартан в сутки однократно утром. В дальнейшем проводилась титрация дозы препарата до достижения целевого АД. (менее 140/90 мм рт.ст.).

2.2. Методы исследования

Был проведён анализ 60 историй болезни и амбулаторных карт. Анализировались следующие показатели: возраст, пол, основной диагноз и сопутствующие заболевания, частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД), наличие ожирения, количество госпитализаций за последние 3 года и их причины, причина настоящей госпитализации, лекарственные препараты, которые получает больной, курение, общий анализ крови (гемоглобин, лейкоциты, СОЭ, лимфоциты), общий анализ мочи (эритроциты, лейкоциты, белок), биохимический анализ крови (общий белок, мочевины, креатинин, С-реактивный белок, холестерин, глюкоза крови). расчет СКФ по клиренсу эндогенных маркеров фильтрации (Кр) — проба Реберга-Тареева

Проба Реберга-Тареева метод, с помощью которого оценивают выделительную способность почек, определяя скорость клубочковой фильтрации (мл/мин) и канальцевой реабсорбции (%) по клиренсу эндогенного креатинина крови и мочи. Проба Реберга—Тареева относится к геморенальным пробам и используется для дифференциальной диагностики функционального и тканевого поражения почек. Определение скорости клубочковой фильтрации (в мл/мин) и канальцевой реабсорбции (в %) почек осуществляется по клиренсу эндогенного креатинина плазмы крови и мочи с учётом объёма выделенной жидкости (в единицу времени).

Для проведения пробы берут на исследование кровь и мочу. Основным и немаловажным условием проведения успешного исследования по данному методу является строгий учёт времени, в течение которого собирают мочу. В настоящее время возможны три варианта выполнения этой процедуры:

Первый, наиболее часто применяемый в клинической практике, является наиболее информативным: мочу собирают в виде двух часовых порций, в

каждой из которых определяют минутный диурез и концентрацию креатинина, получая два показателя скорости клубочковой фильтрации.

Второй вариант используется реже: средний клиренс эндогенного креатинина определяют в суточном количестве мочи.

Третий вариант, который в основном используют в научных целях для исследования суточного ритма клубочковой фильтрации: моча собирается в две (например, с 8 часов до 20 часов и с 20 часов до 8 часов) или более порции отдельно за дневной и ночной промежуток времени.

Во всех трёх вариантах кровь из вены для определения концентрации креатинина в плазме берут однократно (утром натощак), так как уровень креатинина на протяжении суток практически не изменяется.

Метод подсчёта: $СКФ = (ur \times Vn) / (Cp \times T)$, где Vn - объём мочи за данное время; Cp - концентрация креатинина в плазме(сыворотке); ur - концентрация креатинина в моче; T - время сбора мочи в минутах. Скорость клубочковой фильтрации имеет следующие гендерно-возрастные нормы

Таблица 2.1.

Референтные показатели СКФ (мл/мин)

Возраст	Мужчины	Женщины
30-40 лет	82-140	75-128
40-50 лет	61-120	58-110
50-60 лет	82-140	75-128
60-70 лет	82-140	75-128
Старше 70 лет	55-113	52-105

Оценка функции почек.

Наиболее точным показателем функционального состояния почек является СКФ, указывающая на степень сохранности массы действующих нефронов (МДН). Для определения СКФ чаще всего используются формула MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) и формула Кокрофта-Голта, которые просты в применении и валидированы относительно эталонных методов оценки СКФ.

Расчеты можно выполнить, используя доступные в Интернете калькуляторы: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm, http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/index.htm).

Формула MDRD (мл/мин/1,73 м²)

$$\text{СКФ}^* = 175 \times (\text{креатинин сыворотки, мг/дл})^{-1,154} \times (\text{возраст, годы})^{-0,203}$$

$$\text{СКФ}^* = 175 \times (\text{креатинин сыворотки, мкмоль/л}/88,4)^{-1,154} \times (\text{возраст, годы})^{-0,203}$$

*для женщин результат умножают на 0,742.

Формула Кокрофта-Голта (мл/мин)

$$\text{Клиренс креатинина}^* = 88 \times (140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг}/72 \times \text{креатинин сыворотки, мкмоль/л}$$

$$\text{Клиренс креатинина}^* = (140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг}/72 \times \text{креатинин сыворотки, мг/дл}$$

*для женщин результат умножают на 0,85

Общим недостатком приведенных формул является их неточность при нормальных или незначительно сниженных значениях СКФ.

Экскреция белка с мочой.

В норме экскреция белка с мочой у взрослых составляет 50 мг/сут, альбумина – 10 мг/сут. Повышенная экскреция альбумина является чувствительным маркером повреждения почек при СД и АГ и, при отсутствии инфекции мочевыводящих путей и лихорадки, отражает патологию клубочкового аппарата почек. **Прогностическое значение МАУ** в отношении развития ССО очень велико, что обуславливает необходимость определения уровня экскреции альбумина с мочой. Для первоначальной оценки допускается качественное определение **с использованием тест-полосок**, однако мониторинг экскреции белка с мочой следует осуществлять количественными методами.

В зависимости от метода определения, диагностическими считаются уровни альбумина/белка, представленные в таблице 2.2.

Таблица 2.2.

Определение альбуминурии и протеинурии

	Метод определения	Норма	МАУ	Альбуминурия или клиническая протеинурия
Протеинурия	Суточная экскреция	< 300 мг/сут.		> 300 мг/сут.
	Тестовые полоски	< 30 мг/дл		> 30 мг/дл
	Отношение белок/ креатинин	< 200мг/г		200мг/г
Альбуминурия	Суточная экскреция	< 30 мг/сут	30-300 мг/сут.	> 300 мг/сут.
	Тестовые полоски	< 3 мг/дл	> 3 мг/дл	
	Отношение альбумин/ креатинин	< 17мг/г (М)	17-250 мг/г (М)	> 250мг/г (М)
		< 25 мг/г (Ж)	25-355 мг/г (Ж)	> 355 мг/г (Ж)

Примечание: * Использование одинаковых значений для мужчин и женщин приводит к гипердиагностике поражений почек у женщин. Рекомендации Американской ассоциации диабета определяют разграничивающие значения между нормой, МАУ и протеинурией 30 и 300 мг/г независимо от пола; ** Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ определяют диагностические значения МАУ как суточную экскрецию альбумина с мочой 30–300 мг/сут. или отношение альбумин/креатинин в произвольной порции мочи > 22 мг/г у мужчин и > 31 мг/г у женщин.

Определение МАУ и расчет СКФ имеют самостоятельное и взаимодополняющее диагностическое значение, отражая протеинурический и непротеинурический механизмы прогрессирования нефропатии при АГ с и без СД.

ФР развития ХБП во многом совпадают с ФР ССЗ, важнейшими из них являются возраст, А Г, гипергликемия, дислипидемия, гипеурикемия и ожирение. По мере снижения функциональной способности почек (снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) все большее значение приобретают “почечные” факторы сердечно-сосудистого риска, к которым относится протеинурия, активация РАС, гипергомоцистеинемия, нарушение фосфорно-кальциевого обмена, снижение продукции эритропоэтина с развитием анемии [33. 37].

Учитывая значительную вариабельность экскреции альбуминов с мочой, диагностическое значение имеет лишь персистирующая МАУ, под которой понимают ее обнаружение не менее, чем в двух из трех последовательных анализах мочи, выполненных за 3-6 месяцев. При скрининге для выявления МАУ допустимо использовать специальные тест-полоски. Но при положительном результате этих тест-полосок наличие МАУ необходимо подтвердить с помощью количественных или полуколичественных методов определения экскреции альбуминов с мочой. T. Zelmanovits et al., 1997, показали, что чувствительность и специфичность различных скрининговых методов определения МАУ примерно одинаковая.

Для полуколичественной экспресс-оценки степени МАУ удобно использовать индикаторные тест-полоски – стрип-тест. Возможны 6 вариантов при определении альбуминурии тест-полосками: «альбумин в моче не определяется»; «следы альбуминов» (около 150 мг/л); 300 мг/л; 1000 мг/л; 2000 мг/л; более 2000 мг/л. По данным URS-1P-теста МАУ считается уровень экскреции альбуминов с мочой не более 300 мг/л, а макроальбуминурией - не более 1000 мг/л. Чувствительность и специфичность теста превышают 90%. На результаты теста не влияют ни содержание в моче глюкозы, ни ее pH, ни наличие кетонурии, ни продолжительность хранения мочи, ни бактериальное загрязнение.

Для количественной оценки МАУ существуют следующие методы:

Определение корреляции между содержанием в моче креатинина и альбумина. Уровень креатинина в моче определяют известными методами, содержание альбумина по специальной формуле.

Прямой иммунотурбидиметрический, основанный на том, что человеческий альбумин можно определить по реакции со специфическим антителом, при которой в присутствии этиленгликоля происходит быстрая преципитация иммунокомплексов. Если имеется значительный избыток антитела, преципитат вызывает турбидность (поглощение света), степень которой зависит от концентрации альбумина в исследуемом образце. Турбидность определяют фотометрически при длине световой волны 340 нм. Минимальная определяемая концентрация альбумина – 5 мг/л.

Для статистической обработки использовали программное обеспечение Statistica 6.0. Все количественные показатели представлены в форме среднее значение (M)±стандартное отклонение (S). Для оценки направления и силы связи между признаками в исследуемой группе проводили корреляционный анализ, используя коэффициенты корреляции Пирсона (r) (Pearson's correlation analysis) и Спирмена (R) (Spearman's correlation analysis). При коэффициенте корреляции, равном от ±0,7 до ±1,0, корреляционную связь считали сильной, от ±0,69 до ±0,3 - умеренной и от ±0,29 до 0 - слабой. Статистически значимыми признавали значения $p < 0,05$.

Выводы к главе II

Таким образом, исходно и через 24 недели терапии всем больным проводили:

- 1. Физикальное обследование**, включающее оценку общего состояния, измерение систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления на обеих руках в положении пациента сидя по стандартной методике, подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС), антропометрию.
- 2. ФК ХСН** устанавливали согласно классификации ХСН ОССН 2002. Для уточнения функционального класса ХСН был использован тест 6-

минутной ходьбы (ТШХ). Тяжесть и динамику основных симптомов ХСН оценивали с помощью шкалы клинического состояния больного с ХСН – ШОКС (модификация В.Ю.Марева, 2000).

3. Оценку структурно-функционального состояния сердца проводили с помощью эхокардиографии по общепринятой методике на аппарате SIEMENS SONOLINE G50 (Германия) с доплеровским датчиком. Исследование включало оценку линейных размеров полостей сердца (передне-задний размер левого и правого предсердия (ЛП и ПП), правого желудочка (ПЖ), конечно-систолический и конечно-диастолический размеры левого желудочка (КСР и КДР ЛЖ)), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), систолического давления в легочной артерии (СДЛА). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле $ММЛЖ = 1,04 \cdot [(КДР + МЖП + ЗСЛЖ)^3 - КДР^3] - 13,6$ (Devereux R.V., Alonso S. Et al., 1977 г). Кроме того, определяли индекс ММЛЖ (ИММЛЖ), по отношению к поверхности тела и оценивали систолическую (ФВ) и диастолическую (пик А, пик Е, время замедления трансмитрального кровотока - DT, время изоволюметрического расслабления - IVRT) функции ЛЖ, типы диастолической дисфункции.

4. Исследование ЭКГ проводили утром в состоянии покоя (после 10-минутного нахождения в горизонтальном положении) с расчетом основных показателей (Баевский Р.М. и др., 2001 г.): среднее квадратичное отклонение кардиоинтервалов (SDNN), квадратный корень суммы разностей кардиоинтервалов (RMSSD), индекс напряжения (ИН) и индекс централизации (ИЦ) регуляторных систем, волновые показатели (LF, HF, VLF, TP).

5. Изучение функционального состояния почек включало определение:
-креатинина сыворотки крови (КК) методом Яффе;
-скорости клубочковой фильтрации (СКФ) расчетным методом по формуле Фокрофта-Голта (мл/мин);
-экскреции альбумина с мочой (МАУ) методом иммуноферментного анализа;

-относительной плотности утренней порции мочи (ОПМ).

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Функциональное состояние почек у больных с ХСН II-III ФК по результатам клинико- лабораторных исследований

Из 75 человек, включенных в конечный анализ данных, в первой группе (получающих ингибитор АПФ) было 30 человека, из них 7 женщин и 23 мужчин. Во 2 группе (получающих АРА) было 30 больных, из них 8 женщин и 22 мужчин.

Контрольную группу составили 15 практически здоровых детей.

Группы были сопоставимы по основным клиническим характеристикам - полу, возрасту, длительности АГ и значению СКФ. Их характеристика представлена в таблице 3.1.

Таблица 3.1.

Клиническая характеристика больных 1 и 2 групп

Показатель	1 группа (n = 30)	2 группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 15)	Значение p
Пол, м/ж	23/7	25/9	10/5	p>0,05
Возраст, лет	42,3±10,9	41,5±9,9	45±10	p>0,05
Длительность АГ, годы	3,56±2,2	3,9±2,3	0	p>0,05
АГ 2 степени/3 степени (%)	78,8/21,2	76,5/23,5	0	p>0,05
Осложненная АГ, n (%)	3 (9,1)	4 (11,8)	0	p>0,05

ФК НК II-III (n)	27/3	27/3	0	p>0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	31,1±5,5	30,9±5,1		p>0,05
Окружность талии (муж./жен.), см	100,6±10,4 82,1±11,4	102,3±11,5 78,8±10,4		p>0,05
Курящие (активные/ отказавшиеся), %	18/ 10	16/ 12	10/5	p>0,05

Анализ клинических данных в исследуемых группах показал, что средний возраст исследуемых был в диапазоне 40-50 лет, больше среди исследуемых были мужчины, что подтверждается и литературными данными.

Длительность заболевания в частности АГ у больных в обеих группах сопоставимы, так в 1 группе исследования 3,5±2,2а во 2 группе исследования 3,9±2,3. В нашем исследовании большей частотой определились больные с ФК НК II- по27 больных в обеих группах, а с ФК НК III- по3 больных в обеих группа, это объясняется, что в таком состоянии больные часто получали интенсивную терапию и не могли быть включены в группы исследования.

Степень артериальной гипертензии в первой группе исследования составила 78,8/21,2, а во второй группе исследования 76,5/23,5. Вредные привычки (курение и злоупотребление мучной и жирной пищей в результате чего развивалось абдоминальное ожирение) в обеих группах были сопоставимо одинаково. Так в первой группе исследования активные курильщики 18 а отказавшиеся 10 во второй группе активные курильщики 16, а отказавшие 12.

После окончания периода титрации средняя доза периндоприла составила 9,2± 1,8 мг/сут., валсартана – 141,2±34,4 мг/сут. Распределение пациентов по сердечно-сосудистому риску в соответствии со шкалой SCORE представлено в таблице 3.2.

Таблица 3.2.

Распределение пациентов по сердечно-сосудистому риску в соответствии со шкалой SCORE

РИСК	1 группа (n = 30)	2 группа (n = 30)
Менее 1%, n (%)	22 (73)	23 (76,6)
1%, n (%)	3 (9,0)	2 (6,0)
2%, n (%)	2 (6,0)	3 (9,0)
3-4%, n (%)	1 (3,0)	1 (3,0)
5-9%, n (%)	2 (6,0)	1 (3,0)

Всего, на этапе титрации из-за недостижения целевого давления в группе периндоприла выбыл 1 пациент – таким образом, 97% пациентов данной группы достигли целевого АД. В группе валсартана по этой же причине выбыло 2 пациента, таким образом, достигло целевого АД 94%. Данные выбывших пациентов не включались в конечный анализ данных.

Все расчеты производились на основании данных 30 пациентов группы периндоприла и 30 – группы валсартана.

Таблица 3.2.

Показатели функционального состояния почек у больных ХСН II, III ФК

Показатель	ХСН IIФК (n=48)		ХСН IIIФК (n=12)	
	1 группе исследования	2 группе исследования	1 группе исследования	2 группе исследования
Креатинин крови, мкмоль/л	112,2±2,4*	113 ±2,1*	120,2±2,4*	123±1,6*
% больных с повышенным креатинином крови	25,6±2,4*	28,5±2,4*	48,4±0,9*	52±0,5*
% больных со сниженной СКФ (< 60 мл/мин/1,73 м ²)	34,9±4*	32,4±2,1*	64,5±1,4**	66,1±2,4*

% больных истощенным ФПР	с	41,9±1,5*	41,0±1,8*	58,1±2*	61,1±4*
% больных с МАУ		83,7±2,4*	82,5±2,2*	96,8±2,8*	98±1,9*
Относительная плотность утренней порции мочи		1038±0,5*	1025±1,5*	1039±0,5*	1026±2*
* различия достоверны между группами - p<0,05					

Функциональное состояние почек определяли по уровню креатинина в крови, которые сопоставляли с нормальными показателями группы контроля.

Относительная плотность мочи зависит от молекулярной массы растворённых в ней частиц. Белок и глюкоза повышают удельный вес мочи. Например, сахарный диабет можно заподозрить только по одному общему анализу мочи при цифрах относительной плотности от 1,030 и выше на фоне полиурии. При массивной глюкозурии удельный вес может достигать до 1040-1050. Повышение удельного веса (гиперстенурия) более 1030 наблюдается при олигоурии, у больных с гломерулонефритом, при сердечно-сосудистой недостаточности.

3.2. Сравнительная эффективность терапии кардиоренального синдрома ингибитором АПФ и АРА

24-недельная терапия периндоприлом в дозировке 2,5-10 мг привела к достоверному снижению АД со 153,8±12,4/94,5±7,2 мм рт.ст. до 132,9±3,9/83,8±2,1 мм рт. ст. (Δ =-20,9/-10,7 мм рт. ст.; p<0,001).

24-недельная терапия валсартаном в дозировке 40-160 мг привела к достоверному снижению АД со 156,3±11,4/96,5±7,1 мм рт.ст. до 133,3±4,2/84,2±2,3 мм рт. ст. (Δ =-23,1/-12,3 мм рт. ст.; p<0,001).

Также у больных в группах исследования сопоставимо одинаково отмечалось снижения уровня креатинина крови.

Таблица 3.3.1.

**ЭхоКГ показатели у больных в группах исследования до и после
лечения.**

Показатели ЭхоКГ	1 гр исследования		2 гр исследования		Контр гр Норма
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Фракция выброса ЛЖ	30±5%	52±6%	28±5%	53±4%	<55%
Сократимость ЛЖ,	Акинез- 10% Гипокинез -32% Дискинез - 15%	Акинез- 5% Гипокинез -16% Дискинез - 6%	Акинез- 11% Гипокинез -30% Дискинез - 14%	Акинез- 2% Гипокинез -18% Дискинез - 3%	Без патологи и
Конечно- диастолически й размер ЛЖ	>67±4мм	>51±2мм	>68±6мм	>53±3мм	50мм
Конечно- систолический размер ЛЖ	>47±4мм	>38±6мм	>49±3 мм	>51±7 мм	45±2мм
Фракция укорочения	< 25%	<30%	<23%	<32%	25%
Толщина стенок ЛЖ	>11–12мм	>10мм	>13–13мм	>11мм	6-8 мм
Размер левого предсердия	>50мм	>38мм	>52мм	>42мм	50мм

В обеих группах исследования после проведённого лечения сопоставимо улучшались функциональные показатели ЭхоКГ, так после проведённой терапии фракция выброса ЛЖ в обеих группах составила 52±6% и 53±4% при норме 55 %,сократимость ЛЖ,Акинез-5% Гипокинез-16% Дискинез -6% и соответственно во 2 группе исследования Акинез-2% Гипокинез-18% Дискинез -3%, Конечно-диастолический размер ЛЖ>51±2 мм и>53±3 мм, при норме 55мм.Конечно-систолическийразмер ЛЖ>38± 6мм

и соответственно $>51 \pm 7$ мм при норме 45 ± 2 мм, Толщина стенок ЛЖ >10 мм и во второй группе исследования >1 мм при норме 6-8 мм.

Таким образом, проводимая терапия существенно улучшала, функциональное состояние сердечной мышцы и в результате чего в обеих группах исследования равносильно улучшились показатели ЭхоКГ.

Таблица 3.3.

Показатели функционального состояния почек у больных до и после лечения

Показатель	1 группа исследования		2 группа исследования	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
% больных с повышенным креатинином крови	$30,8 \pm 2^*$	$10 \pm 1,5^*$	$45,5 \pm 1^*$	$12 \pm 1^*$
% больных со сниженной СКФ (< 60 мл/мин/ $1,73$ м ²)	$40,4 \pm 0,5^*$	$6,6 \pm 1^*$	$43,6 \pm 1,5^*$	$10 \pm 2^*$
% больных с истощенным ФПР	$48,1 \pm 1,5^*$	$10 \pm 0,5^*$	$46,0 \pm 0,5^*$	$6,6 \pm 0,5^*$
% больных с МАУ	$84,6 \pm 1^*$	$6,6 \pm 2^*$	100	-
Относительная плотность утренней порции мочи	$1013,9 \pm 0,5^*$	$1000,7 \pm 0,5^*$	$1012,4 \pm 0,5^*$	$1012,4 \pm^*$
* различия достоверны между группами - $p < 0,05$				
** различия на уровне статистической тенденции между группами - $p < 0,1$				

Отклонений лабораторных показателей от нормы в группах до лечения не выявлено, также не произошло значимого изменений данных показателей на фоне терапии. На фоне терапии выявлено достоверное снижение СКФ в обеих группах без статистически значимой разницы между группами

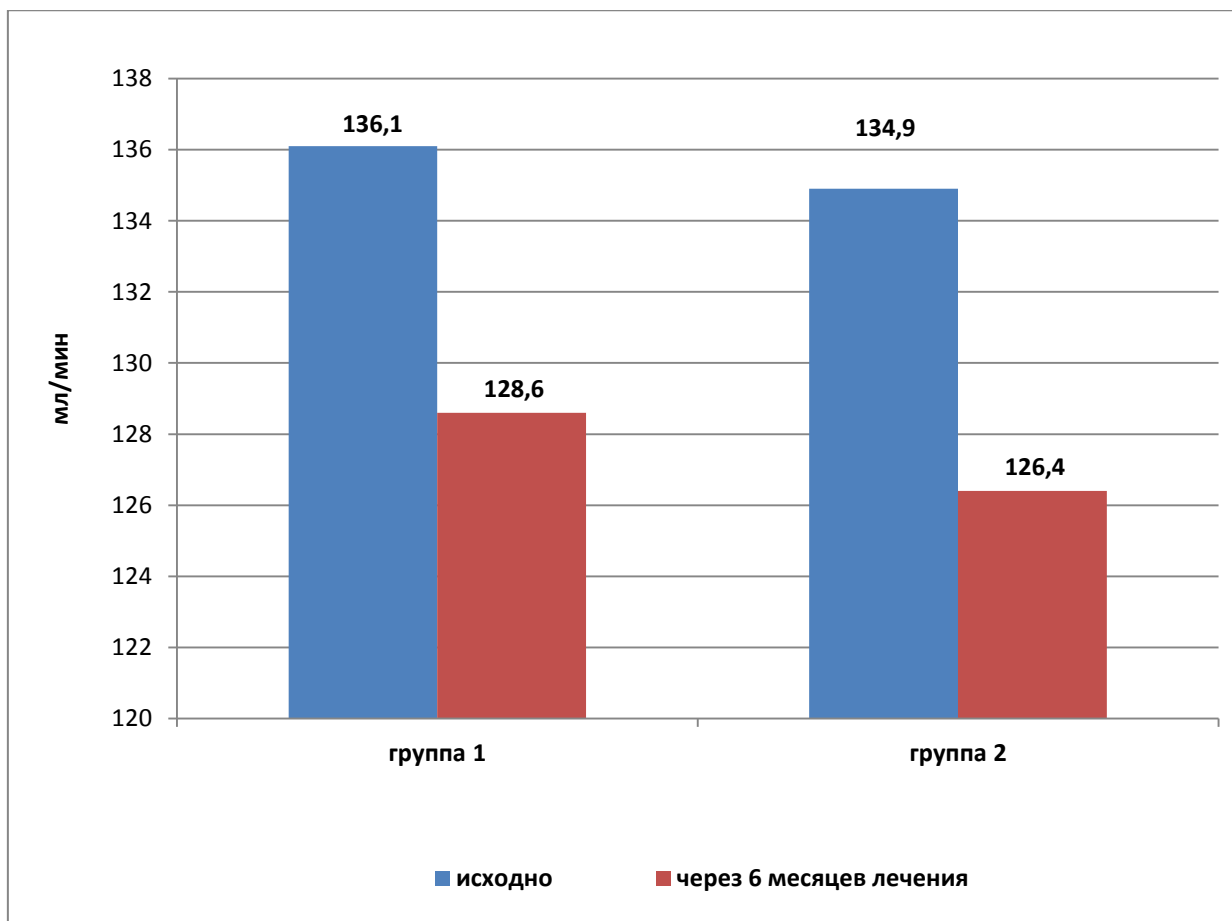


Рисунок 3.1. Динамика СКФ на фоне терапии периндоприлом и валсартаном.

После 24 недель лечения

в **1 группе** число пациентов с МАУ снизилось с 7 до 2 (у обоих был получен результат "следы альбуминов"),

во **2 группе** МАУ была изначально выявлена у 10 человек, после 24 недель лечения - ни у одного пациента.

Таким образом, среднее значение МАУ по группе снизилось в 1 группе с $50,0 \pm 38,1$ до $9,1 \pm 36,3$ мг/л, во 2 группе – с $70,6 \pm 32,8$ до 0 мг/л.

Через 24 недели лечения в группе периндоприла ФПР повысился и составил $10,7 \pm 0,9\%$, в группе валсартана – $13,5 \pm 0,3\%$, причем выявлено статистически достоверное различие между двумя группами ($p < 0,05$) с преимуществом валсартана.

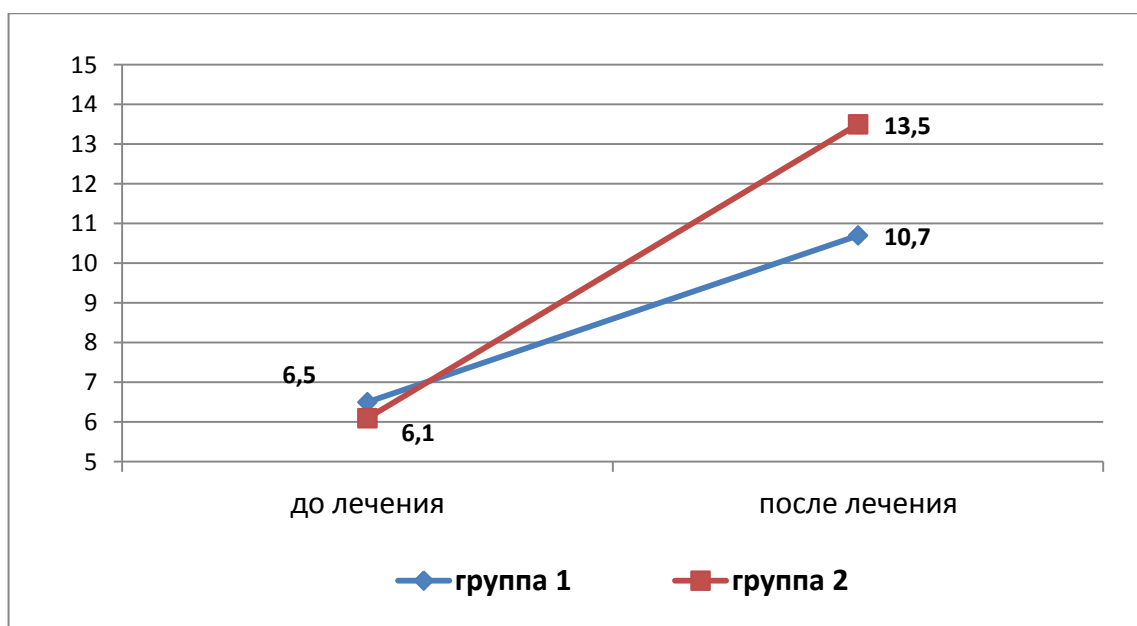


Рис. 3.2. Динамика ФПР (%) в 2 группах изначально и через 24 недели лечения.

Одним из основных механизмов развития и прогрессирования КР синдрома считают внутриклубочковую гипертензию, которая является ведущим гемодинамическим фактором прогрессирования ХСН. Отмечено, что у пациентов с гиперфильтрацией на 300% возрастает риск развития МАУ в сравнении с пациентами с нормальным уровнем клубочковой фильтрации [23,42]. Внутриклубочковую гипертензию можно выявить с помощью функциональных нагрузочных проб, из которых наиболее часто применяемой является определение функционального почечного резерва (ФПР) с использованием белковой (глюкагоновой, допаминовой, аминокислотной) нагрузки. Впервые данный метод был введен в клиническую практику J.P. Bosch и соавт. в 1983 г. [16].

Выводы к главе III

Анализ клинических данных в исследуемых группах показал, что средний возраст исследуемых был в диапазоне 40-50 лет, больше среди исследуемых были мужчины, что подтверждается и литературными данными.

Длительность заболевания в частности АГ у больных в обеих группах сопоставимы, так в 1 группе исследования $3,5 \pm 2,2$ а во 2 группе исследования $3,9 \pm 2,3$. В нашем исследовании большей частотой определились больные с ФК НК II- по 27 больных в обеих группах, а с ФК НК III- по 3 больных в обеих группах, это объясняется, что в таком состоянии больные часто получали интенсивную терапию и не могли быть включены в группы исследования. Функциональное состояние почек определяли по уровню креатинина в крови, которые сопоставляли с нормальными показателями группы контроля.

Относительная плотность мочи зависит от молекулярной массы растворённых в ней частиц. Белок и глюкоза повышают удельный вес мочи.

Таким образом, среднее значение МАУ по группе снизилось в 1 группе с $50,0 \pm 38,1$ до $9,1 \pm 36,3$ мг/л, во 2 группе – с $70,6 \pm 32,8$ до 0 мг/л.

Через 24 недели лечения в группе периндоприла ФПР повысился и составил $10,7 \pm 0,9\%$, в группе валсартана – $13,5 \pm 0,3\%$, причем выявлено статистически достоверное различие между двумя группами ($p < 0,05$) с преимуществом валсартана.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — это краеугольный камень современной кардиологии (Белоусов Ю.Н., Мареев В.Ю. 2001), поскольку ХСН является исходом всех сердечно-сосудистых заболеваний. Экономическая сторона проблемы является своеобразным «барометром» ее важности. Затраты развитых стран, связанные с ХСН, превышают затраты на лечение больных инфарктом миокарда, онкологических заболеваниями, вместе взятыми и составляет 2-3% от всего бюджета здравоохранения. (Михайлова И.С. 2006).

Целью исследования явилось проведение сравнительной оценки ингибитора АПФ и АРА у больных с кардиоренальным синдромом.

Работа проводилась в РСНПМЦ терапии и медицинской реабилитации за период с 2013 по 2015 гг. В исследование включены 60 больных с ХСН II-III ФК и признаками нефропатии, и контрольную группу составили 15 практически здоровых людей.

Средний возраст составил $45,9 \pm 10,4$ лет.

По ФК ХСН больные распределились следующим образом: ХСН II ФК - 89,6%, ХСН III ФК - 10,4%, по степеням повышения АД - АГ II степени - 77,6%, с АГ III степени - 22,4%.

Критерии включения: мужчины и женщины от 40 лет с ХСН (II- IIIФК) с перенесенным в анамнезе (за 6 месяцев и более до исследования) инфаркт миокарда, отсутствие приема любого класса антигипертензивных препаратов в течение 2 месяцев до включения в исследование; наличие у пациента СКФ выше возрастной нормы в соответствии с рекомендациями NKF; способность пациента понять суть исследования и дать письменное согласие на участие в клиническом исследовании.

Анализ клинических данных в исследуемых группах показал, что средний возраст исследуемых был в диапазоне 40-50 лет, больше среди исследуемых были мужчины, что подтверждается и литературными данными.

Длительность заболевания в частности АГ у больных в обеих группах сопоставимы, так в 1 группе исследования $3,5 \pm 2,2$ а во 2 группе исследования $3,9 \pm 2,3$. В нашем исследовании большей частотой определились больные с ФК НК II- по 27 больных в обеих группах, а с ФК НК III- по 3 больных в обеих группах, это объясняется, что в таком состоянии больные часто получали интенсивную терапию и не могли быть включены в группы исследования. Функциональное состояние почек определяли по уровню креатинина в крови, которые сопоставляли с нормальными показателями группы контроля.

Включенные пациенты были рандомизированы методом случайного отбора в две группы:

1 группа - получающих ингибитор АПФ (периндоприл) и

2 группа - АРА (валсартан).

3 группа – контрольная группа

Всего, в 1 группе было 30 человека, из них 7 женщин и 23 мужчин. Во 2 группе - 30 больных, из них 8 женщин и 22 мужчин. В контрольной группе 15 человек из них 5 женщин 10 мужчин.

После рандомизации больному проводили комплексное обследование: общий осмотр, включая измерение АД, ЧСС, регистрацию сопутствующей терапии (изначально, затем на 2, 4, 6, 12 и 24 неделе от начала лечения), выполнялись общий анализ мочи + МАУ (в первой утренней порции мочи с помощью тест-полосок), общий и биохимический анализ крови, измерялся уровень С-реактивного белка (СРБ) (иммунотурбидиметрическим методом), СКФ методом пробы Реберга-Тареева и, проводилось определение функционального почечного резерва методом пероральной белковой нагрузки.

Терапия назначалась в соответствие с группой, в которую был рандомизирован пациент – 2,5 мг периндоприл или 40 мг валсартан в сутки однократно утром. В дальнейшем проводилась титрация дозы препарата до достижения целевого АД. (менее 140/90 мм рт.ст.).

24-недельная терапия периндоприлом в дозировке 2,5-10 мг привела к достоверному снижению АД со $153,8 \pm 12,4 / 94,5 \pm 7,2$ мм рт.ст. до $132,9 \pm 3,9 / 83,8 \pm 2,1$ мм рт. ст. ($\Delta = -20,9 / -10,7$ мм рт. ст.; $p < 0,001$).

24-недельная терапия валсартаном в дозировке 40-160 мг привела к достоверному снижению АД со $156,3 \pm 11,4 / 96,5 \pm 7,1$ мм рт.ст. до $133,3 \pm 4,2 / 84,2 \pm 2,3$ мм рт. ст. ($\Delta = -23,1 / -12,3$ мм рт. ст.; $p < 0,001$).

После 24 недель лечения

В обеих группах исследования после проведённого лечения сопоставимо улучшались функциональные показатели ЭхоКГ, так после проведённой терапии фракция выброса ЛЖ в обеих группах составила $52 \pm 6\%$ и $53 \pm 4\%$ при норме 55 %, сократимость ЛЖ, Акинез-5% Гипокинез-16% Дискинез -6% и соответственно во 2 группе исследования Акинез-2% Гипокинез-18% Дискинез -3%, Конечно-диастолический размер ЛЖ $>51 \pm 2$ мм и $>53 \pm 3$ мм, при норме 55мм. Конечно-систолический размер ЛЖ $>38 \pm 6$ мм и соответственно $>51 \pm 7$ мм при норме 45 ± 2 мм, Толщина стенок ЛЖ >10 мм и во второй группе исследования >11 мм при норме 6-8 мм.

Таким образом, проводимая терапия существенно улучшала, функциональное состояние сердечной мышцы и в результате чего в обеих группах исследования равносильно улучшились показатели ЭхоКГ.

в 1 группе число пациентов с МАУ снизилось с 7 до 2 (у обоих был получен результат "следы альбуминов"),

во 2 группе МАУ была изначально выявлена у 10 человек, после 24 недель лечения - ни у одного пациента.

Таким образом, среднее значение МАУ по группе снизилось в 1 группе с $50,0 \pm 38,1$ до $9,1 \pm 36,3$ мг/л, во 2 группе – с $70,6 \pm 32,8$ до 0 мг/л.

Через 24 недели лечения в группе периндоприла ФПР повысился и составил $10,7 \pm 0,9\%$, в группе валсартана – $13,5 \pm 0,3\%$, причем выявлено статистически достоверное различие между двумя группами ($p < 0,05$) с преимуществом валсартана.

В результате исследования определилось, что функциональное состояние почек у больных с ХСН II-III ФК по результатам клинико- лабораторных исследований находится в прямо пропорциональной зависимости от функционального класса ХСН. Так повышение креатинина в крови, снижение СКФ и МАУ с большей частотой проявилась у больных с ХСН IIIФК.

Длительная терапия больных Периндоприлом и Валсартаном с декомпенсацией кровообращения и нефропатией улучшает функцию почек, снижая на 30% уровень креатинина сыворотки крови, на 20% повышая СКФ по лабораторным данным.

Определилось, что данные классы препаратов сопоставимо нормализуют скорость клубочковой фильтрации (СКФ), однако АРА Валсартан в большей степени увеличивают функциональный почечный резерв (ФПР) и снижают частоту и степень микроальбуминурии (МАУ).

Выводы

1. Функциональное состояние почек у больных с ХСН II-III ФК по результатам клинико- лабораторных исследований находится в прямо пропорциональной зависимости от функционального класса ХСН. Так повышение креатинина в крови, снижение СКФ и МАУ с большей частотой проявилась у больных с ХСН IIIФК
2. Длительная терапия больных Периндоприлом и Валсартаном с декомпенсацией кровообращения и нефропатией улучшает функцию почек, снижая на 30% уровень креатинина сыворотки крови, на 20% повышая СКФ по лабораторным данным.

3. Определилось, что данные классы препаратов сопоставимо нормализуют скорость клубочковой фильтрации (СКФ), однако АРА Валсартан в большей степени увеличивают функциональный почечный резерв (ФПР) и снижают частоту и степень микроальбуминурии (МАУ).1

НАУЧНО ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

Сопоставлено влияние иАПФ и АРА II (периндоприла и валсартана) на функциональное состояние почек у больных с декомпенсацией кровообращения. Определилось, что данные классы препаратов сопоставимо нормализуют скорость клубочковой фильтрации (СКФ), однако АРА в большей степени увеличивают функциональный почечный резерв (ФПР) и снижают частоту и степень микроальбуминурии (МАУ).

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Клиническая эффективность ингибитора АПФ и АРА при кардиоренальном синдроме Б. Г. Исаханов, Б. А. Аляви, Н. Х. Исаханова // Молодой ученый. — 2015. — №1. — С. 144-146.
2. Функциональное состояние почек у больных с ХСН II-III ФК по результатам клинико-лабораторных исследований Б. Г. Исаханов, Б. А. Аляви, Н. Х. Исаханова // Биология ва тиббиёт муоммолари-2014.-№4.- С.97
3. Анализ диагностической значимости критериев кардиоренального синдрома у больных ишемической болезнью сердца Б. Г. Исаханов, Б. А. Аляви // Педиатриянинг долзарб муоммолари Республика илмий амалий конференцияси 2013.-Тезислар туплами. – С. 88.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

I. Произведения Президента Республики Узбекистан И.А. Каримова

1. Асосий вазифамиз – ватанимиз тараққиёти ва халқимиз фаровонлигини янада юксалтиришдир.-Т., 2010.- 69с.
2. Доклад президента Ислама Каримова на торжественном собрании, посвященном 22-й годовщине принятия Конституции Республики УзбекистанТ., 2014.
3. Наш путь-углубление демократических реформ и последовательное продолжение модернизации страны. Выступление И. А. Каримова на открытии международного симпозиума «Национальная модель охраны здоровья матери и ребёнка в Узбекистане: «Здоровая мать-Здоровый ребёнок» -Т., 2011.

II. Основная литература

- 4.Беленков Ю.Н, Мареев В.Ю. и др., Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН (проект). // Журнал Сердечная недостаточность. 2002. - Т. 3 (6) - С. 261-280.
- 5.Мухин Н.А. Современная нефропротективная стратегия лечения хронических прогрессирующих заболеваний почек. // Клин. Фармакол. тер. — 2002.-№ п (2).-С. 58-62.
- 6.Шейман Д.А. Патология почки.// М. Бином. - 2001 — 159с.

III. Дополнительная литература

1. Абрарова Э.Р., Косорукова Н.Н. Некоторые вопросы лечения нефрогенной артериальной гипертензии.// Тер.арх. — 1996. № 6. - С. 77-82.

2. Аляви А.Л., Маматкулов Х.А., Исаханов Г.И., Кенжаев С.Р., Усаров М.Х. постинфарктное ремоделирование у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с зубцом «Q» 2011.
3. Аляви А.Л., Кенжаев М.Л., Алимов Д.А., Кенжаев С.Р., Пайзи ев Ж. Оценка функционального состояния левого желудочка методом стресс-эхокардиографии с добутамином при остром инфаркте миокарда без остаточного стеноза инфаркт-связанной артерии. 2011.
4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум. // Журнал сердечная недостаточность. 2002. — Т.3. - № 1. - С.7-11.
5. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т. // Рус.мед. журн. 1999. -№ 2. - С. 51-52.
7. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Парадоксы сердечной недостаточности: взгляд на проблему не рубеже веков. // Журнал Сердечная недостаточность.- 2000. Т.1. - № 2. - С. 40-44.
8. Беленков Ю.Н., В. Ю. Мареев, Н.Е. Айдаргалиев, В.Г.Флоря // Журнал Сердечная недостаточность. 2001.-Т.2. - № 1.- С. 25-27.
9. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. // М. Медиа-Медикал- 2000. - 266 с.
10. Белоусов Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум // Журнал Сердечная недостаточность 2002. - Т.3. - № 6. - С. 310.
11. Бобрышев К.А. Влияние эналаприла на функцию почек у больных с тяжелой ХСН с высокой активностью РА АС. // Тезисы Всероссийской конференции «Сердечная недостаточность-2002» Москва. - 2002. - С. 56.
12. Бобрышев К.А. Влияние каптоприла и лозартана на функцию почек у больных с хронической сердечной недостаточностью в остром лекарственном тесте // Вестник клин.мед. 1999. - № 3. - С. 35-39.
13. Бугров В.Ю. Влияние иАПФ каптоприла на функциональное состояние сердца, у больных перенесших инфаркт миокарда // автореф. дисс. канд. мед. наук- Москва. 1998.- 20с.
14. В.И. Сергеенко, И.Б. Бондарева Математическая статистика в клинических исследованиях./М. ГЭОТАР-МЕД. - 2001.- 253с.

15. Вилкокс К. С. Ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II: уникальные препараты для защиты почки и сердечно-сосудистой системы// Журнал Нефрология и диализ. -2000. Т. 2. - № 4. - С. 56-57.
16. Воронцов В.А. Некоторые аспекты формирования адаптивных реакций при острой гипотонии. // Автореф. дисс. докт. мед.наук. Ростов-на-Дону. - 1977.- 41с.
17. Герасимова Н.П. Гемодинамика и функция почек у больных гипертонической болезнью и некоторыми заболеваниями почек по данным радиоизотопных методов исследования.// Автореф. дисс. канд. мед. наук. - Москва. 1972.- 19с.
18. Гуревич М.А. Хроническая сердечная недостаточность.// М. Берег.2000,- 184с.
19. Давирова Ш.Ш., Абдуллаев Т.А., Курбанов Н.А., Влияние ивабрадина на вариабельность ритма сердца и частотужелудочковых аритмий у больных ДКМП с сохраненным синусовым ритмом2011. Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан.
20. Даминов Б.Т., Абдуллаев Ш.С., Эгамбердиева Д.А. Ремоделирование сердца у пациентов с хронической болезнью почекна фоне сахарного диабета.2011. Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент. Узбекистан
21. Зотин А.В. Резистентность к фуросемиду и оптимизация его действия у больных тяжелой хронической сердечной недостаточностью.// Автореф. дисс.канд. мед. наук Оренбург. - 1999. - 19с.
22. Ивлева А .Я., Моисеев В.С., Антия И.Д. Рамиприл при лечении гипертонической болезни, фармакодинамическое обоснование эффективности терапии начальных поражений сердца и почек.// Тер.арх. - 1993.- №4.-С. 52-58.
23. Карпов Ю.А. Фозиноприл при лечении артериальной гипертонии (ФЛАГ): российская программа оценки практической достижимости целевых

уровней артериального давления // Русский медицинский журнал.2001.-№ 10.-С. 406-410.

24. Когут М.Д. Функциональное состояние почек у больных декомпенсированными ревматическими пороками сердца//Актуальные проблемы кардиологии Киев. - 1965. — С. 92-95.

25. Козлова С.Н., Е.Н. Семернип. //Качественная Клиническая Практика. - 2002.-№2.-С. 34-39.

26. Кукес В.Г., Семенов А.В., Сычев Д.А, Проблемы взаимодействия лекарственных средств в кардиологической практике: антигипертензивные и гиполипидемические препараты. РМЖ №20, 2006г., стр.1423-1428.

27. Коломиец В.В., Бобрышев К.А. Калийуретическая функция почек при хронической сердечной недостаточности.// Вестник клин, мед- 2000. № 6 -С. 41-44.

28. Константинова Е.В. Сравнительная эффективность эналаприла, карведилола и их комбинации в комплексной терапии больных с ХСН// автореф.дисс. канд. мед. наук Москва. - 2000, - 22с.

29. Кутырина И.М., Тареева И.Е., Герасименко О.И. и др. Использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при хронических диффузных заболеваниях почек.// Тер.арх. 1995. - № 5. - С. 2-23.

30. Козинец Г.И. Интерпретация анализов крови и мочи и их клиническое значение. М.: «Триада-Х», 2004, — 104 с. ISBN 5-86021-018-3

30. Либис Р.А., Коц Я.И. Показатели качества жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью. // Кардиология 1995- Т.35- № 11- С. 13-17.

32. Либис Р.А, Я.И.Коц, Ф.Т. Агеев, В.Ю.Мареев. Качество жизни.// Русский медицинский журнал. 1999. - Т.7 - № 2 - С. 55-57.

33. Лопатин Ю.М. Симпатико-адреналовая система при сердечной недостаточности: роль в патогенезе и возможности коррекции.// Журнал Сердечная недостаточность. 2002. - Т.3 - № 1 — С. 20-21.

34. Лопатин Ю.М. Симпатико-адреналовая система при сердечной недостаточности: роль в патогенезе и возможности коррекции.// Журнал Сердечная недостаточность — 2003 Т.4-№ 2. - С. 105—106.
34. Маматкулов Х.А. Влияние эналаприла на зону оглушения у больных, перенесших острый инфаркт миокарда
Ташкентская медицинская академия; Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, г. Ташкент. Узбекистан 2011.
35. Меерзон А.К., Титаренко О.Т. О внутривисочечном распределении кровотока при сердечной недостаточности.// Кардиология. 1970. - № 11. — С.116-122.
36. Меерзон А.К. Функциональная патология и патогенез сердечной почки// В кн. Этиология, патогенез и лечение сердечной недостаточности. -Оренбург. 1978. - С. 122-125.
37. Моисеев В.С. Ингибиторы АПФ и нефропатия.// Клини, фармакол и фармакотерапия. 1997. — № 4. - С. 67-69.
38. Морозова О.В. Диагностика стабильных и нестабильных форм ишемической болезни сердца у больных с хронической почечной недостаточностью.// Автореф. дисс. канд. мед.наук. — Москва. 2005. -24с.
39. Мухарлямов Н.М. Ранние стадии недостаточности кровообращения и механизмы ее компенсации.// М. Медицина. - 1985. - 208с.
40. 41. Насонова С.Н. Сравнительная оценка терапии и АПФ квинаприлом, АРА2 валсартаном и их комбинацией у пациентов с ХСН// Автореф. дисс.канд.мед.наук. — Москва. 2006. -22с.
42. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр)// Журнал Сердечная недостаточность. 2007. - Т.8. - № 1. - С. 1-36.
43. Нефрология: Руководство для врачей/ под ред. И.Е.Тареевой- М. - Медицина. 2000. - 186с.
44. Орлова Я.А. Возможности влияния па процесс ремоделирования левого желудочка сердечными гликозидами и иАПФ у больных с хронической

недостаточностью кровообращения// Автореф. дисс.канд. мед. наук. — Москва,- 1997.-20с.

45. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Иосава И.К., Сололева Ю.В. Физиология и фармакология ренин-ангиотензиновой системы.// Кардиология.- 1997.-№ 11.-С. 91-95.

46. Рахимова Д.А. Влияние трехмесячной терапии Небивололом на толерантность к физической нагрузке и качество жизни больных легочной артериальной гипертензией

Республиканский специализированный научно-практический центр терапии и медицинской реабилитации, г. Ташкент. Узбекистан. 2011.

47. Рогов В.А. Функциональный почечный резерв при нефротическом синдроме.// Тер.арх. 1990. - № 6. - С. 55-58.

48. Рябинина Л.Н. Изменение кровообращения почек при недостаточности кровообращения клинико-морфологическое исследование// Автореф.канд.мед. наук. - Волгоград. - 1966. - 19с.

49. Серов В.В. Функциональная морфология почек.// В кн. Ренальные дисфункции. М. - 1977. - С. 5-28.

50. Вандер А. Физиология почек: Пер. с англ.//СПб. Питер. - 2000 -256с.

51. Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. Лозартан блокатор АТ1-ангиотензиновых рецепторов: новое направление в лечении хронической сердечной недостаточности.// Кардиология, - 1997. — № 11. - С. 84-87.

52. Соболева Н.Г. Лечение артериальной гипертензии у больных с заболеваниями почек.// Русский Медицинский Журнал. — 2003. -Т.П. № 19. - С. 1060-1064.

53. Соколова Р.И., Жданов В.С., Ташназаров Ш.М. «Застойная» почка: некоторые особенности функциональной морфологии.// Кардиология. -1994. -№ 8. -С. 50-53.

54. Старкова Г.В. Нарушение функции почек и ее возможности ее медикаментозной коррекции у больных хронической сердечной

недостаточностью в раннем постинфарктном периоде.// Автореф. дисс. канд. мед.наук. Волгоград. - 2004. - 20с.

55. Стуров Н.В. Ингибиторы АПФ: опыт наиболее значимых клинических исследований для клинической практики.// Журнал Трудный пациент. -2006. № 4. - С. 25-27.

56. Сура В.В. Гордеев А.В., Смирнова О.И.с соавт. Использование эналаприла при диабетической нефропатии у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом со сниженной функцией почек// Кремлевская медицина.- Клинический вестник, — дополнительный номер 1998.

57. Терещенко С.Н. Натрийуретический гормон и сердечная недостаточность.//Журнал сердечная недостаточность. — 2002. Т.3. - № 1. — С.25-26.

58. Терещенко С.Н., Демидова И.В. Почечная функция при ХСН у больных пожилого и старческого возраста. // Журнал Сердце. 2001. - Т. 1.- № 5. - С. 251-256.

59. Титаренко О.Т. Комплексная характеристика функционального состояния почек при сердечной недостаточности.// Автореф .канд. мед. наук. Донецк. - 1971. - 21с.

60. Тюилле К., Мур Н. Регионарный кровоток при застойной сердечной недостаточности.// Медикография. 1995. - № 2. - С. 25-31.

61. Флоря В.Г., Мареев В.Ю., Самко А.Н. и др. Ремоделирование левого желудочка у пациентов с первичным поражением миокарда.// Кардиология.- 1997. Т.2. - С. 10-15.

62. Чазова И.Е. Первые результаты исследования ФАГОТ. // Consilium medicum. 2002. - Т.4. -№11.- С. 596-598.

63. Чиж А.С. Нефрология в терапевтической практике // М. Наука. - 1990.- 176с.

64. Шарапов У.Б., Крамер А.А. Исследования функции почек с помощью коэффициентов очищения и ренографии у больных с недостаточностью кровообращения// Кардиология. 1969. - № 11.— С. 92-97.

65. 66. Шестакова М.В. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и патология почек: непревзойденный нефропротективный эффект// Consilium-medicum. -2002. -Т.4.- №3.-С. 152-155.
67. Шишкин А.Н., Бирюкова Е.Н. Нефропротекция у больных сердечной недостаточностью.//Вестник клин.мед. 2002.- №1.-С.18-21.
68. Ярцев В.Е., Струговщиков А.Н., Ивлева А.Я. и др. Изменения центральной гемодинамики и деятельности почек при лечении эналаприлом больных гипертонической болезнью.// Тер. Арх. — 1992. — № 8. С. 43^46.
69. Abraham W.T., Bristow M.R. Specialized Centers for Heart Failure Management. // Circulation. 1997. - 96. - P. 2755-2757.
70. ACE inhibitors and cough. Yesil S, Yesil M, BayataS, Postaci N.//Angiolog. - 1994.-45(9)-P. 805-808.
71. Agardh C.D., Garcia-Puig J., Charbonnei B. et al. Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine.// J. Hum. Hypertens. 1996. - № 10.- P. 185-192.
72. Ambrossioni E, Borghi C, Magnani B. The SMILE study: the rationale, design, organization and definition of the objectives. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation. // Ann Ital Med Int. 1993. - № 8. - P. 230234.
73. Awazy M, Ichikawa I. Alterations in renal function in experimental congestive heart failure.// Seminars in Nephrology. 1994. - 14 - P. 401-411.
74. Bagazzi R., Bianchi S., Baldari G., Microalbuminuria predicts cardiovascular and renal insufficiency. // J.Hipertens. 1998.- 616-P. 1325-1333.
75. Benedict C. Neurohormonal aspects of heart failure.// Cardiol.Clin. 1994. — V.12.-P. 9-23.
76. Berdah J., Guest M., Salvador M. Study of the efficacy and safety of fosinopril in general practice in 19,435 hypertensive patients (FLIGHT Study). // Ann Cardiol Angeiol. 1998 - Mar - 47(3) - P. 169-175.
77. Braunwald E., Fauci A.S., Isselbacher K.J. Edema. I Harrinson"s Principles of Internal Medicine.// McGraw-Hill, New York. 1998 - P. 210-214.

78. Braunwald E. ACE Inhibitors A cornerstone of the treatment of heart failure.// N Engl J Med. - 1991,- 25.- P. 351- 353.
79. Brenner BM, Cooper ME, DeZeeuw D et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy.// N Engl J Med.-2001.-345(12)-P. 861-869.
80. Brenner B.M. Hemodynamicalle mediate glomerular injury and the progressive nature of kidney disease.// Kidney int. 1983- Vol.23 - P. 647-655.
81. Borghi C., Marino P., Zardini P. et al. Post acute myocardial infarction: the Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study (FAMIS). // Am J Hypertens. — 1997. -10 (10 Pt 2). 247S-254S.
82. Buczko W, Matys T, Pawlak R, Studies on the antithrombotic action of ATI receptor antagonists.// Med Sci Monit. 2001. - 7. - P. 600- 605.
83. Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13 634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). // Lancet. 1995. - 345 - P. 686-687.