

### Сведения об авторах

**Костенко Виктор Авенирович**, канд. мед. наук, руководитель отдела неотложной кардиологии и ревматологии ГБУ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе.

Адрес: 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3.

E-mail: vic2012tor@gmail.com

**Арискина Ольга Борисовна**, канд. мед. наук, научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ГБУ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе.

Адрес: 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3.

**Осипова Ирина Викторовна**, канд. мед. наук, научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ГБУ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе.

Адрес: 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3.

**Пивоварова Людмила Павловна**, докт. мед. наук, руководитель отдела лабораторной диагностики ГБУ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе.

Адрес: 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3.

**Скородумова Елена Андреевна**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела неотложной кардиологии и ревматологии ГБУ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе.

Адрес: 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3.

E-mail: elskor@mail.ru

**Сорока Владимир Васильевич**, докт. мед. наук, профессор, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии ГБУ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе.

Адрес: 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3.

**Федоров Артем Николаевич**, врач-кардиолог отдела неотложной кардиологии и ревматологии ГБУ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе.

Адрес: 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3.

E-mail: artem\_fedorov@inbox.ru

**Кисельгоф Олег Геннадьевич**, специалист научно-методического отделения по организации скорой помощи ГБУ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе.

Адрес: 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3.

E-mail: kiselgof@emergency.spb.ru

УДК 616.127-004

## КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БЛОКАДЫ АТ<sub>1</sub>-РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II ВАЛЬСАКОРОМ И АЛЬДОСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ СПИРОНОЛАКТОНОМ

**А.В. Андриянова<sup>1</sup>, А.Т. Тепляков<sup>1</sup>, Е.Ю. Пушникова<sup>1</sup>, С.И. Сазонова<sup>1</sup>, Э.А. Филиппов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН, Томск

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России", Томск

E-mail: andriyanovaann@mail.ru

## COMBINATION THERAPY WITH ANGIOTENSIN-RECEPTOR BLOCKER VALSACOR AND ALDOSTERONE BLOCKER SPIRONOLACTONE IN HEART FAILURE

**A.V. Andriyanova<sup>1</sup>, A.T. Teplyakov<sup>1</sup>, E.Yu. Pushnikova<sup>1</sup>, S.I. Sazonova<sup>1</sup>, E.A. Filippov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Cardiology" of Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

<sup>2</sup>Siberian State Medical University, Tomsk

Ингибиторы АПФ являются лекарственными средствами первого ряда для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В настоящее время доказано, что новый класс препаратов – антагонисты АТ<sub>1</sub>-рецепторов АП (АРА) – не менее эффективны для профилактики ССЗ у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) за счет снижения избыточной активности РААС. В ходе больших рандомизированных клинических исследований накапливаются данные по эффективности блокады синтеза альдостерона для профилактики ХСН. Цель исследования: изучить эффективность коррекции артериальной жесткости, нейрогормональных нарушений при ХСН посредством комбинированной блокады АТ<sub>1</sub>-рецепторов АП и альдостероновых рецепторов. Анализировалась долгосрочная (6-месячная эффективность) и безопасность комбинированной терапии АРА вальсакором с блока-

тором синтеза альдостерона спиронолактоном у 34 больных (в среднем возрасте  $62,3 \pm 3,9$  лет) с ХСН преимущественно III ФК по NYHA, со сниженной фракцией выброса (ФВ) – 33%. Артериальная жесткость оценивалась путем расчета параметров сердечно-сосудистого сопряжения по данным ЭхоКГ. Содержание в крови NT-proBNP определялось иммуноферментным методом, сывороточный уровень альдостерона – радиоиммунным методом. В течение 6 мес. проспективного наблюдения все пациенты успешно завершили патогенетическую терапию. Установлена положительная клиническая динамика ХСН, регресс ремоделирования ЛЖ и показателей артериальной жесткости, улучшение инотропной функции ЛЖ, в связи с чем ФВ ЛЖ достоверно ( $p=0,003$ ) возросла. Сывороточный уровень нейромедиаторов NT-proBNP и альдостерона проявили явную тенденцию к снижению по отношению к исходному уровню. Таким образом, длительная патогенетическая комбинированная терапия ХСН III ФК NYHA посредством блокады  $AT_1$ -рецепторов II дженериком вальсакором с блокадой альдостероновых рецепторов спиронолактоном безопасна, обеспечивает регресс СН, умеренную реверсию параметров ремоделирования ЛЖ и артериальной жесткости, улучшая прогноз заболевания.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, блокада альдостероновых рецепторов, блокада  $AT_1$ -рецепторов, сердечно-сосудистое сопряжение, вальсакор, спиронолактон.

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors are recommended as the first-line drugs for the prevention of cardiovascular diseases. There is evidence that new class of angiotensin receptor blockers (ARBs) have at least the same efficacy for the prevention of cardiovascular disease as ACE inhibitors in patients with heart failure due to the attenuation of excessive renin-angiotensin system activity. Data on efficacy of aldosterone synthesis blockage for the prevention of chronic heart failure have been accumulated in large randomized clinical trials. The aim of the study was to investigate efficacy of combination blockage of angiotensin II receptor, type 1 ( $AT_1$  receptors) and aldosterone receptors for correction of arterial stiffness and neurohormonal abnormalities in chronic heart failure. We analyzed long-term (6-month) efficacy and safety of combination therapy with ARB (valsakor) and aldosterone receptor blocker (spironolactone) in 34 patients (age  $62.3 \pm 3.9$  years) mainly with NYHA class III heart failure and reduced ejection fraction (EF) – 33%. Quantification of left ventricular stiffness and ventricular-arterial coupling was performed by using three-dimensional echocardiography. We tested blood NT-proBNP level by BNP-assay and serum aldosterone by the direct radioimmunoassay. During 6 months of the study, all patients received pathogenetic therapy. Data showed favorable clinical dynamics in general condition of patients, regression of left ventricular remodeling, improvement in indexes of arterial stiffness and cardiac inotropic function resulting in reliable increase in EF ( $p=0.003$ ). Serum levels of neuromediators, NT-proBNP and aldosterone, showed clear tendency to decrease compared with the initial values. Therefore, the long-term pathogenetic combination therapy of NYHA class III heart failure with valsakor and spironolactone is safe and efficacious. It results in the regression of heart failure, moderate reversal of left ventricular remodeling and increased arterial stiffness, and improvement of the prognosis for the disease.

**Key words:** heart failure, aldosterone receptor blockade,  $AT_1$  receptor blockade, arterial-ventricular coupling, valsakor, spironolactone.

## Введение

ХСН является финалом многих заболеваний сердечно-сосудистой системы. Несмотря на значительные достижения в профилактике и лечении ИБС и ХСН, прогноз при данной патологии остается весьма неблагоприятным, в связи с чем по-прежнему актуальна и практически важна ранняя диагностика, своевременная профилактика и лечение ХСН [1].

В настоящее время признанным фактом является важная роль избыточной активации нейрогормональных систем, прежде всего РААС, в патогенезе инициации развития и прогрессирования ХСН [2–5]. Ангиотензин II и альдостерон являются ключевыми факторами РААС [3–7]. Из четырех типов рецепторов к АП ( $AT_1$ ,  $AT_2$ ,  $AT_3$ ,  $AT_4$ ) наиболее изучены рецепторы  $AT_1$  и  $AT_2$  типов, представляющих собой G-связанные полипептиды, содержащие около 360 аминокислот [2, 4–7]. Активация  $AT_1$ -рецепторов АП вызывает: вазоконстрикцию, стимуляцию клеточного роста (эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки), усиление реабсорбции натрия в проксимальных канальцах, избыточный синтез альдостерона корой надпочечников и высвобождения вазопрессина, эндотелина-1, ренина, повышенного высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний, активацию симпатико-адреналовой системы, на тканевом и органном уровнях, стимулируя процессы дезадаптивного ремоделирования сердца и сосудов, вызывая апоптоз

кардиомиоцитов, гипертрофию, фиброз и дилатацию ЛЖ у больных ХСН [2–5]. Стимуляция  $AT_2$ -рецепторов сопровождается противоположными эффектами [6, 7].

Альдостерон играет важную роль в патогенезе ХСН: вызывает дисфункцию эндотелия [2, 7], стимулирует процессы фиброза в миокарде и сосудах [8, 9], способствует задержке жидкости в организме и выраженным электролитным нарушениям, провоцируя опасные для жизни нарушения ритма сердца и внезапную сердечную смерть у больных ХСН [10, 11].

Натрийуретический пептид В-типа (BNP), высвобождающийся из кардиомиоцитов предсердий и желудочков сердца в ответ на механическое растяжение и увеличение трансмурального давления миокарда, обладает высокой прогностической ценностью в диагностике дисфункции миокарда и сердечной недостаточности [12].

В последнее время установлено, что миокардиально-артериальная жесткость играет важную роль в патогенезе ХСН, ассоциируемой как с систолической, так и диастолической функцией ЛЖ [13–16]. Показано, что артериальная жесткость повышается с возрастом пациентов, при АГ, коронарном атеросклерозе и ИБС, сахарном диабете (СД), метаболическом синдроме, хронической почечной недостаточности (ХПН) и при ХСН [15].

В единичных работах продемонстрировано, что повышенная миокардиально-артериальная жесткость, ассоциируемая с ишемической дисфункцией ЛЖ со сниженной ФВ ЛЖ, является одним из наиболее неблагоприятных

ных прогностических маркеров заболевания у пациентов с ХСН [14]. Клиническое значение миокардиально-артериальной жесткости, идентифицируемой как сердечно-сосудистое сопряжение насосной функции сердца, при ХСН пока не определено [15]. В этой связи патогенетическая терапия, направленная на адекватный контроль РААС, на замедление и/или регресс процессов ремоделирования ЛЖ, может улучшить не только клиническое течение, но и прогноз больных с сердечной недостаточностью (СН) [17–23].

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность длительной (6 мес.) коррекции миокардиально-артериальной жесткости, нейрогормональной медиации и ХСН посредством комбинированной блокады  $AT_1$ -рецепторов АРА вальсакром и альдостероновых рецепторов спиронолактоном.

## Материал и методы

Проведено открытое, клинически контролируемое, рандомизированное, длительное (6 мес.) проспективное исследование 34 пациентов, в основном (88%) мужчин в возрасте от 43 до 70 лет (в среднем возрасте  $62,3 \pm 3,9$  лет) с клиническими проявлениями ХСН III ФК по NYHA. Причиной развития ХСН являлась ишемическая и/или постинфарктная дисфункция ЛЖ с низкой инотропной функцией сердца с ФВ ЛЖ 33% (табл. 1, 2).

При рандомизации пациентов клинически ИБС проявлялась в большинстве своем (97,05%) стенокардией напряжения III ФК, ассоциированной с выраженной одыш-

кой смешанного характера, возникавшей при малых физических нагрузках. Постинфарктный кардиосклероз регистрировался в 67,6% случаев, постинфарктные аневризмы ЛЖ – у одной трети (32,4%) обследованных, вторичные ИМ давностью 6 мес. и более перенесли 11 (32,5%) больных. Длительно существовавшая сопутствующая артериальная гипертензия (АГ) с формированием декомпенсированного “гипертонического сердца” диагностировалась у 30 (88%) пациентов. Диагноз ХСН устанавливался в соответствии с рекомендациями ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) [1] и Европейского общества кардиологов. Согласно протоколу, в исследование включались клинически и гемодинамически стабильные (не менее 2 недель) пациенты на фоне терапии иАПФ,  $\beta$ -адреноблокаторами, диуретиками и сердечными гликозидами. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения пациентов из исследования являлись: врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиопатии неишемического генеза, системные заболевания внутренних органов, тяжелые нарушения функции печени и почек, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), онкологическая патология, неконтролируемая АГ (САД > 180 мм рт. ст., ДАД > 110 мм рт. ст.), индивидуальная непереносимость блокаторов  $AT_1$ -рецепторов АП и блокатора альдостероновых рецепторов спиронолактона.

Исходно вальсакор назначался для профилактической патогенетической терапии в дозе 80 мг/сутки (двукратно), при хорошей переносимости доза препарата увеличивалась до 160 мг/сутки в комбинации с фиксированной дозой спиронолактона – 50 мг/сутки. В процессе проспективного наблюдения титрование дозы вальсакора проводилось при тщательном контроле артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), динамики симптомов СН, физической толерантности и побочных эффектов патогенетической терапии. В случае возникновения гипотонии со снижением САД < 90 мм рт. ст. или при появлении других проявлений неблагоприятного влияния вальсакора возвращались к предыдущей дозе препарата, индивидуально подобранного для данного пациента. Обследование пациентов проводилось исходно перед рандомизацией, через 3 мес. и в конце 6-месячного проспективного наблюдения.

Клинический статус пациента определяли по динамике ФК ХСН с учетом шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева (2000). Оценка функционального состояния осуществлялась по данным регистрации ЭКГ; по показаниям проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ; внутрисердечная гемодинамика оценивалась с определением ФВ ЛЖ по Симпсону и объемам ЛЖ. Ультразвуковое исследование велось в М- и В-режимах на приборе Phillips HD 15. Качество жизни больных ХСН определяли по специализированному Миннесотскому опроснику “Жизнь с сердечной недостаточностью” MLHFQ, физическая толерантность оценивалась по тесту 6-минутной ходьбы.

Артериальная жесткость (Еа) и эластичность миокарда (Еs) ЛЖ оценивали неинвазивным ЭхоКГ-методом на

Таблица 1

### Клинико-демографическая характеристика больных

Показатели	n=34	% соотношения
Возраст, годы	62,3±3,9	–
Пол, м/ж	30/4	88/12
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29±3,2	–
Стенокардия напряжения:		
II ФК	4	12
III ФК	30	88
Постинфарктный кардиосклероз	23	67,6
Аневризма левого желудочка	11	32,4
Синусовый ритм/фибрилляция предсердий	23/11	67,6/32,4
Перенесенное АКШ	7	20,6
Стентирование коронарных артерий	4	11,8
Артериальная гипертензия	30	88,2
Сахарный диабет 2-го типа	2	5,9
II ФК ХСН (NYHA)	1	2,9
III ФК ХСН (NYHA)	33	97,05
ШОКС, баллы	7,94±0,7	–
КЖ, баллы	46±4,7	–
Тест 6-мин. ходьбы, м	280±67,6	–
Терапия:		
АРА, %	34	100
$\beta$ -адреноблокаторы, %	30	88,2
диуретики, %	34	100
статины, %	16	47

Примечание: АКШ – аортокоронарное шунтирование; ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности.

Таблица 2

**Динамика ФК ХСН, параметров ремоделирования ЛЖ, артериальной жесткости, качества жизни и уровня в крови NT-proBNP и альдостерона у больных ХСН на комбинированной терапии вальсакором со спиронолактоном – M(sd); Me[LQ UQ]**

Показатели	Комбинация вальсакора с спиронолактоном			
	Исходно n=34	6 мес. n=34	%	p
КДО, мл	183 [160; 229]	177 [151; 219]	3,3	0,02
КСО, мл	116 [104; 153]	114 [85; 154]	1,7	0,003
ФВ ЛЖ, %	33 [25; 43]	34 [25; 44]	3,03	0,003
ХСН ФК (NYHA):				0,16
IIФК	1	4	12	
IIIФК	33	30	88	
ССС	2,3±0,1	2,0±0,1	15	0,02
ШОКС, баллы	7,94±0,7	7,0±0,7	13,4	0,06
КЖ, баллы	46±4,7	40±2,3	21	0,02
Тест 6-минутной ходьбы, м	280±67,6	290±69	13	0,02
NT-proBNP, пг/мл	278,24 [67,07; 434,08]	205,07 [86,24; 562,59]	26	0,2
Альдостерон, пг/мл	156,54 [105,29; 232,13]	138,9 [108,45; 202,65]	11	0,22

Примечание: КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СССР – сердечно-сосудистое сопряжение, КЖ – качество жизни по Миннесотскому опроснику.

основе анализа кривой объема – давления ЛЖ по Iakovou et al. (2004) [13]. Клиническое значение адекватного взаимодействия ЛЖ с артериальной системой, обозначаемого в англоязычной литературе терминами “ventricular-vascular coupling” или “arterial-ventricular interaction” [14], а в отечественной литературе – термином “сердечно-сосудистое сопряжение” [15], определяли при оценке эффективности длительной патогенетической комбинированной терапии вальсакором со спиронолактоном у пациентов с манифестной ХСН.

Мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием набора фирмы Biomedica Slovakia. Уровень альдостерона в крови определялся исходно до назначения вальсакора и во время финального визита через 6 мес. комбинированной патогенетической терапии.

Сравнительный анализ клинико-функционального состояния пациентов исходно и через 6 мес. проспективного наблюдения позволил определить частоту комбинированной суррогатной конечной точки, включавшей: нефатальные повторные ИМ, мозговые инсульты, прогрессирование СН, повторные госпитализации в клинику, потребность в коронарной реваскуляризации – коронарном шунтировании и эндоваскулярном стентировании коронарных артерий (КА). Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета STATISTICA 10.0 (StatSoft, США).

## Результаты и обсуждение

В течение 6 мес. проспективного наблюдения все пациенты, включенные в программу исследования, успешно завершили патогенетическую профилактическую терапию вальсакором со спиронолактоном. В целом по группе на фоне относительно стабильной системной гемодинамики манифестации ХСН III ФК по NYHA сопутствовало исходно выраженное нарушение насосной функции сердца с низкой ФВ ЛЖ – 33%, в связи с чем

значение миокардиально-артериальной жесткости (по соотношению Ea/Es) оказалось явно повышенным (2,3±0,1). Это ассоциировалось с низкой физической толерантностью 280 м по тесту 6-минутной ходьбы и низким качеством жизни (КЖ) – 46±4,7 баллов по данным Миннесотского опросника и 8,0±0,7 баллов – по ШОКС.

Плазматический уровень NT-proBNP и альдостерона исходно составил 278,2 и 156,5 пг/мл соответственно. Комбинированная терапия вальсакором со спиронолактоном обеспечивала регресс симптомов СН, реверсию ремоделирования ЛЖ (p<0,05), повышение физической толерантности по тесту 6-минутной ходьбы на 13% (p=0,02), улучшение качества жизни на 21% (p=0,02), таблица 2. Улучшение клинического состояния сопровождалось снижением (p=0,02) миокардиально-артериальной жесткости, в связи с чем на 15% снизился показатель насосной функции сердца Ea/Es – сердечно-сосудистое сопряжение, на фоне тенденции к снижению плазматического уровня NT-proBNP на 26% и альдостерона на 11% (p=0,22).

Безопасность и переносимость вальсакора в комбинации с фиксированной дозой спиронолактона оценивались клинически и по результатам анализа заполненных пациентами опросников. Все пациенты положительно оценили эффективность длительной патогенетической терапии с использованием вальсакора.

Ингибиторы АПФ признаны одними из основных средств для патогенетической терапии и профилактики ишемической и/или постинфарктной дисфункции ЛЖ, способных обеспечить регресс ремоделирования миокарда, симптомов СН и улучшить прогноз выживания пациентов с манифестацией ХСН [18–28]. Вместе с тем в ряде крупных рандомизированных многоцентровых исследований (VALUE, VAL-HeFT, VALIANT, CHARM и др.) [18–23] признается все возрастающее клиническое значение антагонистов AT<sub>1</sub>-рецепторов АП. Вальсартан является одним из самых широко используемых в мире препаратов этого класса. В этой связи большой интерес представляют результаты исследования Val-HeFT [18] в особой подгруппе



пе больных ХСН, не получавших иАПФ вследствие противопоказаний. Назначение валсартана снижало риск общей смертности на 33,1%, а частоты комбинированной конечной точки (общей смертности + неблагоприятных сердечно-сосудистых событий) – на 44%. По данным ЭхоКГ-исследования, валсартан обеспечивал регресс ремоделирования ЛЖ, уменьшая КДД и увеличивая ФВ к концу 4-месячной профилактической терапии.

В 2008 г. в России зарегистрирован один из дженериков валсартана – вальсакор (KRKA). Вальсакор биоэквивалентен оригинальному АРА валсартану и является качественным препаратом с хорошей переносимостью [6]. Однако данных о его терапевтической эквивалентности недостаточно, и это стимулирует не только научный, но и практический интерес.

Длительное использование иАПФ или АРА с патофизиологической точки зрения позволяет контролировать избыточную экспрессию АП, но не предотвращает рикошетного повышения синтеза альдостерона [2–3, 7–11]. В связи с этим дополнительное назначение к иАПФ или АРА конкурентного антагониста рецепторов альдостерона спиронолактона (по данным исследования RALES) обеспечивало снижение смертности у 30% больных с тяжелой ХСН III–IV ФК по NYHA [25–28].

В нашем исследовании кардиопротективная, нейрогормональная, гемодинамическая эффективность и безопасность вальсакора оценивались клинически по данным 6-месячного проспективного наблюдения, а также на основе анализа заполнявшихся опросников. Все пациенты положительно оценивали комбинированную патогенетическую терапию вальсакором со спиронолактоном. Длительная профилактическая терапия больных ХСН в основном с III ФК по NYHA с назначением вальсакора в дозе 160 мг/сутки (в два приема) с однократным приемом спиронолактона в фиксированной дозе 50 мг/сутки обеспечивала улучшение субъективного состояния больных, улучшение КЖ по данным Миннесотского опросника и повышение физической толерантности, а также регресс ремоделирования ЛЖ и симптомов СН. Исследование показало хорошую переносимость данной патогенетической терапии при фактическом отсутствии побочных эффектов. Результаты нашего исследования соответствуют ранее опубликованным данным, касающимся доказанной эффективности и безопасности валсартана у больных ХСН [1, 3, 6, 7, 17–20].

Таким образом, дженерический препарат вальсакор является новым фармакологическим средством с доказанной кардиопротективной, гемодинамической и нейрогормональной эффективностью и безопасностью. Вальсакор биоэквивалентен оригинальному валсартану [3, 6], обеспечивающему умеренную кардиопротекцию и положительный прогноз больных с манифестной ХСН. Однако данных о его терапевтической биоэквивалентности недостаточно, что диктует необходимость проведения в дальнейшем солидных, хорошо спланированных рандомизированных исследований.

## Литература

1. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). – М., 2010. – 112 с.
2. Pitt B. RAAS inhibition/blockade in patients with cardiovascular disease: implications of recent large-scale randomised trials for clinical practice // Heart. – 2009. – Vol. 95, No. 15. – P. 1205–1208.
3. Гиляревский С.Р. Доказательные основания для применения ингибиторов ангиотензинконвертирующего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II с целью профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Сердце. – 2009. – Т. 8, № 6(50) – С. 309–315.
4. Гиляревский С.Р. Аффинность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента к тканевой РААС при лечении больных ишемической болезнью сердца: схоластические споры или актуальная клиническая проблема? // Сердце. Журнал для практикующих врачей. – 2010. – Т. 4, № 54. – С. 2016–2094.
5. Тепляков А.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Цитокиновая экспрессия, иммунная активация и защита органов-мишеней. – Томск : Изд-во Том. ун-та, 2012. – 294 с.
6. Максимов М.Л., Дербенцева Е.А., Дралова О.В. и др. Применение блокатора АТ-1 рецепторов ангиотензина II валсартана у пациентов с ХСН // Сердечная недостаточность. – 2010. – Т. 5, № 61. – С. 301–305.
7. Кукес В.Г., Гямджян К.А., Максимов М.Л. Роль дисфункции эндотелия в прогрессировании ХСН. Возможности эффективной фармакотерапии блокаторами рецепторов ангиотензина валсартаном // Сердечная недостаточность. – 2012. – Т. 3, № 71. – С. 184–187.
8. Мареев В.Ю., Скворцов А.А. Блокада эффектов альдостерона у больных сердечной недостаточностью: современный взгляд на проблему – эплеренон (часть 1) // Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 3, № 65. – С. 170–176.
9. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Арутюнов Г.П. и др. Согласованное мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности об использовании высокоселективного блокатора альдостероновых рецепторов эплеренона в комплексной терапии ХСН. По результатам исследований EPHESUS (substudy) EMPHASIS-HF // Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 3, № 65. – С. 177–179.
10. Montezano A.C., Callera G.E., Yogi A. et al. Aldosterone and angiotensin II synergistically stimulate migration in vascular smooth muscle cells through c-Src-regulated redox-sensitive RhoA pathways // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2008. – Vol. 28, No. 8. – P. 1511–1518.
11. Stas S., Whaley-Connell A.T., Sowers J.R. Aldosterone and hypertension in the cardiometabolic syndrome // Journal of Clinical Hypertension. – 2008. – Vol. 10, No. 2. – P. 94–96.
12. Губарева И.В., Крюков Н.Н. Плазменный уровень натрийуретических пептидов и их взаимосвязь с показателями эхокардиографии и суточного мониторирования артериального давления у больных с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2011. – Т. 26, №1. – С. 28–33.
13. Iakovou I., Karpanou E.A., Vyssoulis G.P. et al. Assessment of arterial ventricular coupling changes in patients under therapy with various antihypertensive agents by a non-invasive echocardiographic method // Int. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 96, No. 3. – P. 355–360.
14. Antonini-Canterini F., Carerj S., DiBello V. et al. Arterial stiffness and ventricular stiffness: a couple of diseases or a coupling disease? A review from the cardiologist's point of view // Eur. J. Echocardiogr. – 2009. – Vol. 10, No. 1 – P. 36–43.

15. Михайлов Г.В., Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. Сердечно-сосудистое сопряжение: клиническое значение, методы оценки и возможности медикаментозной коррекции // Сердечная недостаточность. – 2012. – Т. 13, № 2. – С. 111–117.
16. Ситкова Е.С., Мордовин В.Ф., Личикаки В.А. Особенности изменений показателей сосудистой жесткости у пациентов с артериальной гипертонией, рефрактерной к гипотензивной терапии // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2013. – Т. 28, № 2. – С. 25–28.
17. Maggioni A.P., Anand I., Gottlieb S.O. et al. Val-HeFT Investigators (Valsartan Heart Failure Trial). Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 40, No. 8. – P. 1414–1421.
18. Wong M., Staszewsky L., Latini R. et al. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 40, No. 5. – P. 970–975.
19. Julius S., Kjeldsen S.E., Brunner H. et al. VALUE Trial: long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk // Am. J. Hypertens. – 2003. – Vol. 16, No. 7. – P. 544–548.
20. Pfeffer M.A., McMurray J.J., Velazquez E.J. et al. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 349, No. 20. – P. 1893–1906.
21. McMurray J.J., Ostergren J., Swedberg K. et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial // Lancet. – 2003. – Vol. 362, No. 9386. – P. 767–771.
22. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial // Lancet. – 2003. – Vol. 362, No. 9386. – P. 777–781.
23. Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R. et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II // Lancet. – 2000. – Vol. 355, No. 9215. – P. 1582–1587.
24. Кузьмин О.Б. Клиническая эффективность ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных сердечной недостаточностью с нарушенной функцией почек // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 4, № 78. – P. 228–233.
25. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341, No. 10. – P. 709–717.
26. Pitt B., Remme W., Zannad F. et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348, No. 14. – P. 1309–1321.
27. Cohn J.N., Anand I.S., Latini R. et al. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. Sustained reduction of aldosterone in response to the angiotensin receptor blocker valsartan in patients with chronic heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial // Circulation. – 2003. – Vol. 108, No. 11. – P. 1306–1925.
28. Willenheimer R., Helmers C., Pantev E. et al. Heart Failure Valsartan Exercise Capacity Evaluation Study Group. Safety and efficacy of valsartan versus enalapril in heart failure patients // Int. J. Cardiol. – 2002. – Vol. 85, No. 2–3. – P. 261–270.

*Поступила 11.06.2014*

### Сведения об авторах

**Андрянова Анна Владимировна**, младший научный сотрудник отделения сердечной недостаточности ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: andriyanovaann@mail.ru

**Тепляков Александр Трофимович**, заслуженный деятель науки РФ, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения сердечной недостаточности ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: att@cardio.tsu.ru

**Пушикова Елена Юрьевна**, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения сердечной недостаточности ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: peu@cardio.tomsk.ru

**Сазонова Светлана Ивановна**, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории радионуклидных методов исследования ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: sazonova\_si@mail.ru

**Филиппов Эдуард Алексеевич**, докт. мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии ГБОУ ВПО “Сибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.