

# АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II И ИНГИБИТОРЫ АПФ: ОПТИМИЗАЦИЯ ВЫБОРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Е.М. Хурс\*, А.В. Поддубная

Кафедра внутренних болезней, эндокринологии и клинической фармакологии Уральской государственной медицинской академии. 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3

## Антаагонисты рецепторов ангиотензина II и ингибиторы АПФ: оптимизация выбора при лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Е.М. Хурс\*, А.В. Поддубная

Кафедра внутренних болезней, эндокринологии и клинической фармакологии Уральской государственной медицинской академии.

620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3

**Цель.** Сравнить кардиопротективные эффекты ингибитора АПФ рамиприла и антагониста рецепторов к ангиотензину II (АРА II) валсартана на этапах сердечно-сосудистого континуума (ССК).

**Материал и методы.** Обследовано 577 пациентов, которые были разделены на 3 группы. Группа 1 - 283 пациента с артериальной гипертонией (АГ); группа 2 - 137 пациентов с метаболическим синдромом (МС); группа 3 - 157 пациентов с сочетанием АГ и ишемической болезни сердца. Пациенты данных групп были randomизированы в подгруппы лечения: монотерапия рамиприлом (подгруппа А) или валсартаном (подгруппа Б). Всем проводили общеклиническое обследование и трансторакальную ЭхоКГ с расчетом индексов ремоделирования исходно и через 6 месяцев терапии. Антигипертензивный эффект препаратов оценивали при помощи суточного мониторирования артериального давления.

**Результаты.** На ранних этапах ССК (при АГ и МС) АРА II имел больший кардиопротективный эффект (влияние на гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), миокардиальный стресс и функциональные параметры сердца). На более поздних этапах ССК большей была компенсирующая роль ингибитора АПФ (снижение систолической сферичности и ГЛЖ, уменьшение миокардиального стресса, объемов левого желудочка, жесткости миокарда). Однако АРА II также демонстрируют значимое уменьшение относительной толщины стенки левого желудочка, миокардиального стресса, функциональных параметров ремоделирования сердца, не влияя на сферификацию левого желудочка.

**Заключение.** Наиболее эффективным является назначение АРА II для обеспечения оптимальной кардиопротекции на ранних этапах ССК.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистый континуум, ингибитор АПФ, антагонист рецепторов ангиотензина II, ремоделирование миокарда.

РФК 2010;6(1):61-67

## Angiotensin II receptor antagonists and ACE inhibitors: optimization of choice for treatment of cardiovascular diseases

Е.М. Khurs\*, А.В. Poddubnaya

The chair of internal disease, endocrinology and clinical pharmacology, Ural State Medical Academy. Repina ul. 36, Ekaterinburg, 620028 Russia

**Aim.** To evaluate the cardioprotective effects of ACE inhibitor, ramipril and angiotensin II receptor antagonist (ARA), valsartan at the cardiovascular continuum (CVC) stages.

**Material and methods.** 577 patients were examined. Patients with arterial hypertension (HT) (n=283; group 1), with metabolic syndrome (n=137; group 2), with HT associated with ischemic heart disease (n=157; group 3) were randomized into treatment subgroups A (ramipril) and B (valsartan). All patients had clinical examination, transthoracic echocardiography with remodeling indexes calculation, ambulatory blood pressure monitoring initially and after 6 months of therapy.

**Results.** Valsartan had priority in prevention of early cardiac remodeling (reduction in left ventricular (LV) hypertrophy and myocardial stress, improvement of functional heart parameters) at early CVC stage (HT, metabolic syndrome). On the other hand ramipril had priority at advanced stage of CVC (reduction in systolic diameter-thickness ratio, LV hypertrophy, myocardial stress and myocardial stiffness). At the advance stage of CVC valsartan treatment also resulted in significant reduction in LV hypertrophy and myocardial stress, improvement in cardiac remodeling functional parameters but had no effect on LV diameter-thickness ratio.

**Conclusion.** The ARA treatment is preferred at early CVC stage for better cardioprotection.

**Key words:** cardiovascular continuum, ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, cardiac remodeling.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(1):61-67

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lmk@olympus.ru

По данным ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из наиболее серьезных проблем здравоохранения в мире [1]. Ключевую роль в их патогенезе на всех этапах сердечно-сосудистого континуума играет активация нейрогуморального комплекса ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [2]. Одним из первых классов препаратов, эффективно снижающих активность РААС, были ингибиторы АПФ (иАПФ), антигипертензивная и органопротективная эффективность которых доказана в большом количестве клинических исследований [3-8]. Антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА II) обладают сравнимой антигипертензивной эффективностью и доказанно высоким ор-

### Сведения об авторах:

**Хурс Елена Михайловна**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1 УГМА

**Поддубная Анна Владимировна**, аспирантка кафедры внутренних болезней №1 УГМА.

ганопротективным потенциалом [9, 10]. Несмотря на многочисленные сравнительные исследования иАПФ и АРА [10-13], накопленный опыт их использования, четких клинических рекомендаций по выбору между указанными группами не существует. При прямом сравнении АРА II с иАПФ получена схожая способность контролировать АД при лучшей переносимости АРА II у пациентов с симптомной ХСН (ELITE II) и инфарктом миокарда (OPTIMAAL, VALIANT). Однако АРА II оказались оптимальными для пациентов с ХСН при непереносимости иАПФ в исследованиях Val-HeFT и CHARM-Alternative. Комбинация АРА II с иАПФ продемонстрировала нейтральные результаты в отношении эффективности при заметном увеличении частоты нежелательных явлений у пациентов с инфарктом миокарда (VALIANT) и ХСН (Val-HeFT, CHARM-Added). Затем последовали шесть крупных мета-анализов и исследование ONTARGET [13], в которых не было получено однозначного ответа на вопросы клас-

совых преимуществ АРА II или иАПФ, а также целесообразности их комбинирования, преимущества в органопротекции не раскрыты [10-13].

В клинической практике проблема выбора между АРА II и иАПФ затрагивает несколько значимых аспектов. Антигипертензивная эффективность, фармакоэкономические особенности, переносимость лечения и данные доказательной медицины являются объективными факторами выбора лечения. Вопрос преимущества одной из двух групп блокаторов РААС остается открытым. Одним из центральных вопросов выбора одного из двух блокаторов РААС должны являться его кардиопротективные свойства.

Цель исследования – сравнить влияние на морфофункциональные показатели ЛЖ и антигипертензивный эффект рамиприла и валсартана у пациентов на этапах сердечно-сосудистого континуума (у больных артериальной гипертонией, метаболическим синдромом и сочетанием артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца).

## Материал и методы

В открытое проспективное рандомизированное исследование включены пациенты с артериальной гипертонией (АГ, группа 1; n=283; 127 мужчин, 156 женщин), метаболическим синдромом (МС, группа 2; n=137; 48 мужчин, 89 женщин) и сочетанием ишемической болезни сердца (ИБС) с АГ (группа 3; n=157; 115 мужчин, 42 женщины).

Во всех случаях пациенты подписали форму информированного согласия для участия в клиническом исследовании. Схема дизайна и рекомендованные к лечению препараты были одобрены Локальным этическим комитетом Уральской государственной медицинской академии.

Диагнозы артериальной гипертонии (АГ), метаболического синдрома (МС) и ишемической болезни сердца (ИБС) устанавливались согласно рекомендациям ВНОК [14-16].

Критерии исключения:

- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III-IV ФК,
- фибрилляция/трепетание предсердий, частая экстрасистолия,
- нарушение мозгового кровообращения в анамнезе,
- хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, дыхательной и мочеполовой систем в период обострения,
- эндокринные заболевания, сопровождающиеся развитием АГ и ожирения, заболевания щитовидной железы с нарушенной функцией.

Все пациенты, включенные в исследование, не получали регулярной антигипертензивной терапии по различным причинам в течение минимум 3 месяцев до включения в исследование.

Всем пациентам проводилось стандартное общеклиническое обследование, включающее измерение окружности талии (ОТ), роста и массы тела (МТ), расчет индекса массы тела (ИМТ) [15]. Затем пациенты каждой группы были рандомизированы методом конвертов в подгруппы лечения (рис. 1):

- подгруппа А – монотерапия иАПФ рамиприлом (Три-

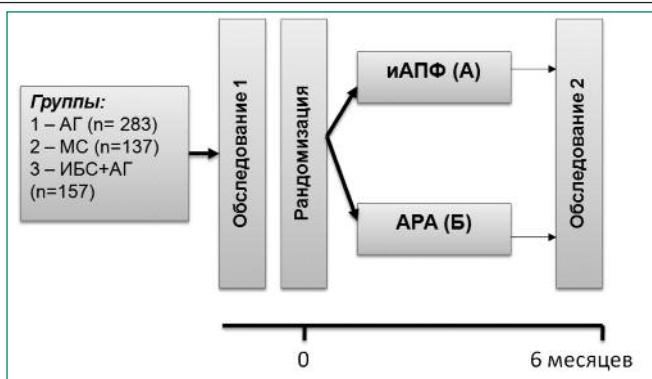


Рисунок 1. Дизайн исследования

таце®, Санофи-Авентис);

- подгруппа Б – монотерапия АРА II валсартаном (Диован®, Новартис).

Сформированные подгруппы были сравнимы по возрасту, полу, уровню АД; различий в исходном состоянии параметров ремоделирования ЛЖ в группах до лечения не выявлено.

Таким образом, пациенты с АГ в 65 случаях получали рамиприл (подгруппа 1А), а в 68 случаях – валсартан (подгруппа 1Б). Среди пациентов с МС 53 человека получали рамиприл (подгруппа 2А), а 52 – валсартан (подгруппа 2Б). В группе пациентов с ИБС рамиприл и валсартан были назначены, соответственно, в 21 (подгруппа 3А) и 20 (подгруппа 3Б) случаях.

Препараты назначались в стартовой дозировке (рамиприл в дозе 2,5 мг/сутки, валсартан в дозе 40 мг/сутки) с последующим титрованием доз при отсутствии целевых значений АД (<140/90 мм рт.ст.) по дневнику самоизмерений АД [14] (целевая доза рамиприла – 10 мг/сутки, валсартана – 160 мг/сутки). При недостаточном антигипертензивном эффекте исследуемых препаратов разрешалось дополнительное назначение диуретика (гидрохлортиазид в дозе 6,25-25 мг). Сопутствующая терапия пациентов с МС и ИБС была максимально стандартизирована с целью избежать дополнительных влияний. Так, 29 (27,6%) пациентов с МС принимали небиволол (средняя доза 4,5±1,2 мг/сутки). Из пациентов с ИБС 31 (75,6%) пациент принимал небиволол (средняя доза 5,76±1,8 мг/сутки), 100% пациентов принимали ацетилсалациловую кислоту в дозе 100 мг/сутки, 36 (87,8%) пациентов принимали симвастатин в средней дозе 12,6±7,2 мг/сутки.

Всем пациентам до рандомизации и через 6 месяцев терапии проводилась трансторакальная эхокардиография (ЭХОКГ) на аппарате Aloka 4000 (Япония) с параллельным измерением АД и ЧСС. Измерения размеров ЛЖ проводились в положении лежа на левом боку после пятиминутного отдыха в соответствии с рекомендациями Американского и Европейского обществ специалистов по ЭхоКГ [17]. Относительная толщина стенки (ОТС) и индексированные объемы ЛЖ (КДОИ, КСОИ, УОИ) рассчитывались стандартными методами [17]. Масса миокарда рассчитывалась по формуле R.B. Devereux и N. Reichek [18]:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 * [(\text{КДР} + \text{T3 ЛЖД} + \text{МЖПд})^3 - (\text{КДР})^3] - 13,6 \text{ г, ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{ППТ,}$$

где ППТ – площадь поверхности тела, рассчитанная по формуле Du Bois (ППТ=(вес<sup>0,425</sup>)\*(рост<sup>0,725</sup>)\*0.007184).

Изучение типов ремоделирования ЛЖ у обследованных нами пациентов проводилось согласно A. Ganau и соавт. [19]:

- нормальная геометрия (НГ) ЛЖ: ОТС менее 0,42 при ИММЛЖ менее 95 г/м<sup>2</sup> у женщин;
- концентрическая гипертрофия (КГ): ОТС более 0,42 при ИММЛЖ более 95 г/м<sup>2</sup> у женщин;
- эксцентрическая гипертрофия (ЭГ): ОТС менее 0,42 при ИММЛЖ более 95 г/м<sup>2</sup> у женщин;
- концентрическое ремоделирование ЛЖ (КР): ОТС более 0,42 при ИММЛЖ менее 95 г/м<sup>2</sup> у женщин.

Рассчитывались систолический (МСс) и диастолический (МСд) миокардиальный стресс, индекс сферичности в систолу (ИСс) и в диастолу (ИСд) и интегральный индекс ремоделирования (ИСИР) по формулам:

$$MCs=0,98\times0,334\times KCP\times CAD/T3C\ LJs\times[1+(T3C\ LJs/KCP)]$$

$$MCd=0,98\times0,334\times KDP\times DAD/T3C\ LJD\times[1+(T3C\ LJD/KDP)],$$

где Т3С ЛJs и Т3С ЛJD – толщина левого желудочка в систолу и диастолу, соответственно; ИСс = КСР/Нс и ИСд = КДР/Нд, где Нс – высота ЛЖ в систолу, Нд – высота ЛЖ в диастолу; ИСИР = ФВ/ИСд. Конечно-диастолическое давление (КДД) и напряжение стенки ЛЖ (КДНС) рассчитывались по формулам: КДД=1,06+15,15×(Ai×ET<sub>A</sub>/Ei×ET<sub>E</sub>), КДНС=КДД×КДР/4×Т3С ЛJD, где Ai и Ei – интегральные скорости А и Е пиков трансмитрального кровотока, ET<sub>A</sub> и ET<sub>E</sub> – время изгнания А и Е, соответственно.

Кроме того, рассчитывались показатели адекватности систолической функции при данной геометрии ЛЖ (ФВ/МСс и ФВ/МСд) и степени участия дилатации полости ЛЖ в процессе компенсации сократительной функции ЛЖ (МСс/КСОИ и МСд/КДОИ в систолу и диастолу, соответственно). Диастолическая функция оценивалась согласно рекомендациям Американского и Европейского обществ специалистов по ЭхоКГ [17].

Для оценки антигипертензивного эффекта всем пациентам через 6 месяцев терапии проводилось суточное мониторирование АД с расчетом среднесуточного систолического (САД) и диастолического (ДАД) давления.

Статистическую обработку данных проводили с помощью

пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). Анализ нормальности распределения изучаемых признаков проведен с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения по качественному признаку использовали критерий  $\chi^2$ , при необходимости применяли поправку Йетса; для множественного сравнения зависимых групп использовали критерий Крускала-Уоллиса. Нулевые гипотезы отвергали в том случае, когда достигнутый уровень значимости р используемого статистического критерия принимал значения менее 0,05. Результаты в зависимости от вида распределения приведены в виде медианы и интерквартильного размаха [Ме (Р<sub>25</sub>; Р<sub>75</sub>)] и среднего значения ± стандартное отклонение (М±SD).

## Результаты

Клинико-демографические и лабораторные характеристики пациентов исследованных групп представлены в табл. 1. Пациенты 1 группы не имели ожирения, дислипидемии, нарушений углеводного обмена и клинических проявлений атеросклероза. Во 2 группе пациентов нарушения углеводного обмена были представлены либо нарушением толерантности к глюкозе, подтвержденным пероральным глюкозотолерантным тестом (67,6%, n=23), либо впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа (32,4%, n=11). Остальные пациенты с МС не имели нарушений углеводного обмена. Пациенты 3 группы – более старшего возраста, без ожирения, с выраженной дислипидемией и атеросклеротическими проявлениями со стороны брахиоцефальных артерий, без нарушений углеводного обмена.

В 1 группе пациентов средняя доза рамиприла составила 7,9±1,1 мг/сутки, валсартана – 126,8±11,5 мг/сутки; во 2 группе средняя доза рамиприла составила 9,2±1,2 мг/сутки, валсартана – 147,1±16,4 мг/сутки. В группе 3 средняя доза рамиприла составила 5,9±0,1 мг/сутки, валсартана – 84,6±9,8 мг/сутки.

Через 6 месяцев лечения у всех пациентов в группах лечения А и Б были достигнуты целевые значения АД. Между подгруппами А (пациенты, получавшие иАПФ) и Б (пациенты, получавшие АРА II) в группах 1-3 значимых различий в антигипертензивном эффекте ни при одном из заболеваний получено не было (табл. 2).

Таблица 1. Клинико-демографическая и лабораторная характеристика групп

Показатель	Группа 1 (n= 283)	Группа 2 (n=137)	Группа 3 (n=157)
Возраст, лет	46,89±10,86	48,36±10,52	62,24±9,86
ОТ, см	80,21±10,46	106,01±15,24	81,24±11,9
САД, мм рт.ст.	155,78±19,33	163,75±22,71	155,68±25,97
ДАД, мм рт.ст.	94,32±10,86	98,13±13,63	91,04±12,21
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,78±3,72	33,51±4,3	26,81±3,04
ТИМ, см	0,58±0,17	0,69±0,17	0,86±0,19
Общий холестерин, ммоль/л	6,08±1,29	6,07±1,39	6,75±1,5
ЛПНП, ммоль/л	2,14±1,13	3,41±2,08	2,71±1,56
ТГ, ммоль/л	1,3±0,57	2,5±0,97	1,69±0,1
Глюкоза плазмы, ммоль/л	4,54±0,9	8,33±4,25	5,25±1,8
Креатинин, ммоль/л	84,92±13,67	83,59±10,52	58,7±29,7

Таблица 2. АД у пациентов на фоне приема исследуемых препаратов в течение 6 месяцев

Показатель	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес
	Подгруппа 1А		Подгруппа 1Б	
САД, мм рт.ст.	167,6±16,6	124,7±10,1*	156,8±17,9	122,3±11,6*
ДАД, мм рт.ст.	101,5±0,8	78,2±9,4*	94,6±9,2	72,8±9,6*
Подгруппа 2А		Подгруппа 2Б		
САД, мм рт.ст.	161,19±19,18	131,01±8,12*	168,25±21,44	126,13±11,12*
ДАД, мм рт.ст.	96,22±8,35	77,14±2,13*	99,54±11,61	69,77±7,98*
Подгруппа 3А		Подгруппа 3Б		
САД, мм рт.ст.	168,7±23,3	134,2±9,1*	172,4±19,2	132,6±10,1*
ДАД, мм рт.ст.	96,7±6,8	72±9,8*	99,2±4,02	79,3±9,1*

\* – p<0,05 по сравнению с исходными значениями

Через 6 месяцев в группе 1А при отсутствии значимых изменений размеров, объемов ЛЖ, ФВ, диастолической функции ЛЖ обнаружены значимые снижения МСс и МСд. Это привело также к значимому снижению МСд/КДОИ и МСс/КСОИ) и улучшению соотношения ФВ/МС (табл. 3). При изучении вариантов геометрии ЛЖ в группе 1А до и через 6 месяцев лечения рамиприлом отмечено увеличение числа лиц с нормальной геометрией (от 23,5 до 25%), с концентрической гипертрофией (от 23,5 до 37,5%). При этом уменьшилось количество лиц с концентрическим ремоделированием и эксцентрической гипертрофией ЛЖ (Рис. 2). В группе 1Б через 6 месяцев были выявлены значимое уменьшение толщины стенок ЛЖ и массы миокарда. В группе 1Б выявлялись лишь начальные проявления диастолической дисфункции ЛЖ в виде увеличения IVRT до 81,8±16,5 мс. Через 6 месяцев лечения валсартаном IVRT снизилось до 73,9±13,7 мс (p=0,02). Отмечено значимое снижение МСс и МСд, МСд/КДОИ и МСс/КСОИ и увеличение соотношения ФВ/МС, демонстрирующего оптимизацию структурно-функциональных характеристик ЛЖ сердца. Данные изменения оказались более выраженным при лечении валсартаном. В группе 1Б в сравнении с группой 1А после 6 месяцев лечения оказалось более значимым увеличение доли лиц с нормальной геометрией ЛЖ и концентрическим ремоделированием. В группе 1Б через 6 месяцев терапии снизилось количество пациентов как с эксцентрической, так и с концент-

рической гипертрофией ЛЖ. Указанные изменения в группе 1А не наблюдались (рисунок 2), что позволило предположить наличие у валсартана влияния на обратное развитие и (или) профилактику ранней гипертрофии ЛЖ.

В группе 2А через 6 месяцев лечения наблюдалось значимое снижение ИММЛЖ, МСс, МСд, ФВ/МСс, д, тогда как в группе 2Б обратного развития ГЛЖ не отмечено (табл. 4). В группе 2А пациенты имели уже развившуюся ГЛЖ (ИММЛЖ=64,5 г/м<sup>2</sup>) в отличие от группы 1 (ИММЛЖ=47,2 г/м<sup>2</sup>). В группе 2А через 6 месяцев лечения количество пациентов с эксцентрической ГЛЖ снизилось от 52,38% до 20%, концентрической ГЛЖ от 25,9% до 10% (рис. 3). Напротив, отмечен значительный прирост количества пациентов с концентрическим ремоделированием и нормальной геометрией ЛЖ (от 7,4% до 40% и от 14,8% до 30%, соответственно). В группе 2Б не выявлено изменений в структуре распределения типов ремоделирования ЛЖ (рис. 3), перераспределялось лишь количество случаев концентрической и эксцентрической гипертрофии ЛЖ.

Пациенты группы 3 в сравнении с группами 1 и 2 исходно демонстрировали неблагоприятный характер ремоделирования ЛЖ. Гипертрофия ЛЖ, его диастолическая дисфункция, дилатация и сферификация камер сердца у данных больных, однако, не вызывали на момент обследования нарушений систолической функции ЛЖ (табл. 5).

В группе 3Б через 6 месяцев терапии наблюдалось снижение

Таблица 3. Морфофункциональные показатели сердца группы 1 при лечении иАПФ и АРА II

Показатель	Подгруппа 1А		Подгруппа 1Б	
	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес
ФВ, %	67,3±4,6	67,8±5,7	67,9±4,6	69,2±5,8
IVRT, мс	83,85±18,22	91,06±36,85	81,77±16,52	73,88±13,72*
Е/А, ед.	1,06±0,17	1,05±0,36	1,07±0,87	1,13±0,42
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	47,2 (42,1; 53,5)	46,1 (39,8; 51,6)	48,3 (41,3; 57,5)	43,4 (37,1; 51,6)*
МСс, дин/см <sup>2</sup>	154,2 (136,6; 182,1)	117,7 (112,2; 131,5)**	150,8 (132,8; 168,6)	117,43 (106,2; 129,3)**
МСд, дин/см <sup>2</sup>	196,2 (173,8; 226,7)	137,8 (127,6; 153,6)**	185,5 (167,2; 210,9)	153,7 (145,2; 167,4)**
МСс/КСОИ, ед	8,08 (7,43; 9,76)	6,81 (6,06; 8,04)**	8,2 (6,93; 9,3)	6,8 (5,24; 8,74)**
МСд/КДОИ, ед	3,42 (2,93; 3,78)	2,6 (2,39; 2,89)**	3,22 (2,84; 3,65)	2,71 (2,39; 3,05)**
ФВ/МСс, ед	0,42 (0,36; 0,51)	0,57 (0,52; 0,62)**	0,45 (0,38; 0,54)	0,58 (0,5; 0,66)**
ФВ/МСд, ед	0,35 (0,3; 0,39)	0,5 (0,43; 0,53)**	0,36 (0,33; 0,4)	0,45 (0,4; 0,5)**

ФВ – фракция выброса; IVRT – время изоволюмического расслабления; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; МС – миокардиальный стресс.

Здесь и в таблицах 4-5 \* – p<0,05, \*\* – p<0,01 по сравнению с исходными значениями.

Таблица 4. Морфофункциональные показатели сердца группы 2 при лечении иАПФ и АРА II

Показатель	Подгруппа 2А		Подгруппа 2Б	
	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес
ФВ, %	66,8±5,1	72,2±4,3*	65,8±6,9	69,83±4,81
IVRT, мс	89,56±14,04	77,91±20,67	83,54±15,9	73±17,97
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	64,5 (55,4; 69,7)	39,8 (37,5; 43,9)**	57,4 (50,6; 67,9)	54,9 (47,5; 70,5)
МСс, дин/см <sup>2</sup>	165,1 (151,2; 190,6)	119,3 (114,5; 124,4)	166,9 (144,2; 186,6)	133,4 (118,2; 148,9)**
МСд, дин/см <sup>2</sup>	190,3 (173,6; 206,2)	143,6 (140,2; 150,2)**	196,4 (179,4; 221)	165,6 (146,2; 179,7)**
МСс/КСОИ, ед	7,92 (7,24; 11,67)	6,92 (6,89; 9,45)	8,5 (6,91; 10,21)	6,77 (6,43; 7,66)**
МСд/КДОИ, ед	3,1 (2,7; 3,46)	2,87 (2,54; 3,64)	3,24 (2,77; 3,79)	2,56 (2,36; 2,96)*
ФВ/МСс, ед	0,39 (0,32; 0,48)	0,62 (0,62; 0,63)	0,39 (0,35; 0,47)	0,55 (0,44; 0,57)**
ФВ/МСд, ед	0,35 (0,33; 0,37)	0,48 (0,47; 0,53)**	0,34 (0,3; 0,38)	0,43 (0,37; 0,49)**

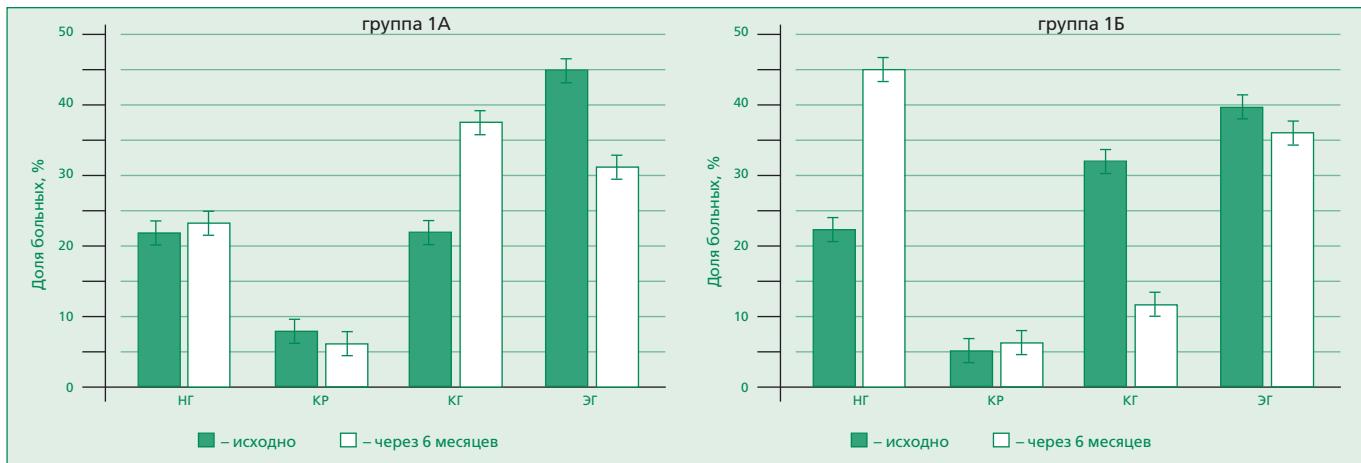


Рисунок 2. Типы гипертрофии ЛЖ у пациентов групп 1А и 1Б исходно и через 6 месяцев

МСс и МСд, что при неизменной ФВ сопровождалось снижением напряжения стенки при формировании выброса. Снижение показателей стресс-объем в систолу и диастолу также было сопряжено не с уменьшением объемов камер сердца, а с уменьшением миокардиального стресса. При этом ГЛЖ сохранилась на прежнем уровне, продолжалась сферификация ЛЖ (за 6 месяцев ИСс возрос от 0,45 (0,43; 0,49) до 0,54 (0,51; 0,58),  $p=0,01$ ). В группе 3А через 6 месяцев терапии оказалось значимое уменьшение ИММЛЖ (от 148,1 до 118,3 г/м<sup>2</sup>,  $p<0,01$ ). Улучшение диастолической функции ЛЖ проявлялось уменьшением IVRT от 104,9±8,5 до 76,6±8,3 мс, снижением КДД от 15,06 (11,97; 21,35) до 13,04 (13,04; 14,28) мм рт.ст. ( $p=0,02$ ) и КДНС от 19,49 (14,38; 26,22) дин/см<sup>2</sup> ( $p=0,04$ ). ИСс снизился с 0,47 (0,45; 0,52) до 0,45 (0,42; 0,5) ед.;  $p=0,02$ . Характер динамики вариантов ремоделирования ЛЖ оказался также более позитивным в группе 3А, где значительно увеличилось количество лиц с нормальной геометрией ЛЖ и уменьшилось число случаев концентрической гипертрофии (рис. 4). В группе 3Б уменьшение случаев концентрической гипертрофии было обусловлено перераспределением не только в пользу нормальной геометрии, но и эксцентрической гипертрофии (рис. 4).

## Обсуждение

По результатам многоцентровых исследований, эффективное применение иАПФ успешно и экономически выгодно у паци-

ентов с АГ. Однако при ХСН иАПФ становятся не одними из самых эффективных, а незаменимыми средствами лечения декомпенсации. По выражению E. Braunwald, иАПФ – «краеугольный камень лечения сердечной недостаточности» [20].

На показатели диастолической и систолической функции ЛЖ влияют и блокаторы рецепторов ангиотензина II. Появились и первые клинические работы по сравнению влияния на нарушенную диастолическую функцию ЛЖ у больных АГ ингибиторов АПФ и АРА II [21].

В нашем исследовании мы сравнили влияние ингибиторов АПФ и блокаторов АТ II рецепторов на ремоделирование ЛЖ сердца на последовательных этапах сердечно-сосудистого континуума (АГ, МС, ИБС), выявив ряд существенных различий в их эффектах.

У больных АГ оба препарата продемонстрировали влияние на патологическое ремоделирование ЛЖ. Через 6 месяцев обнаружены значимые изменения, демонстрирующие оптимизацию структурно-функциональных характеристик ЛЖ сердца. Данные изменения оказались более выраженным при лечении валсартаном. У пациентов, получавших валсартан, через 6 месяцев были выявлены также уменьшение толщины стенок ЛЖ и массы миокарда, что демонстрирует влияние на гипертрофию ЛЖ уже на ранних этапах ее развития. Примечательно также, что при лечении валсартаном в течение 6 месяцев удалось избежать формирования диастолической дисфункции ЛЖ. Кроме того, намного более

Таблица 5. Морфофункциональные показатели сердца группы 3 при лечении иАПФ и АРА II

Показатель	Подгруппа 3А		Подгруппа 3Б	
	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес
ФВ, %	62,9±4,3	67,7±4,3	66,5±4,4	62,9±0,3
IVRT, мс	104,95±8,52	72,62±8,3**	97,6±11,27	79±1,07**
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	77,1 (59,39;85,3)	51,9 (43,6;54,4)**	46 (44,6; 68,1)	42,9 (41,5; 44,3)
МСс, дин/см <sup>2</sup>	194,1 (159,6;219,1)	119,1 (106,7;131,4)**	206,1 (170,3;218,7)	131,2 (130,2;132,2)*
МСд, дин/см <sup>2</sup>	193,4 (178,7;205,6)	167,9 (148,3;178,4)*	206,7 (181,5;208,2)	165,8 (154,6;176,9)*
МСс/КСОИ, ед	8,38 (7,53; 8,9)	6,89 (4,77; 7,98)*	8,83 (7,96; 9,25)	5,51 (5,34; 5,68)*
МСд/КДОИ, ед	2,88 (2,12; 3,37)	2,77 (2,11; 3,24)	3,36 (3,3; 3,44)	2,56 (2,48; 2,64)*
ФВ/МСс, ед	0,33 (0,29; 0,4)	0,56 (0,53; 0,63)**	0,34 (0,31; 0,4)	0,48 (0,47; 0,49)*
ФВ/МСд, ед	0,32 (0,31; 0,35)	0,4 (0,39; 0,44)**	0,32 (0,31; 0,35)	0,38 (0,35; 0,41)*

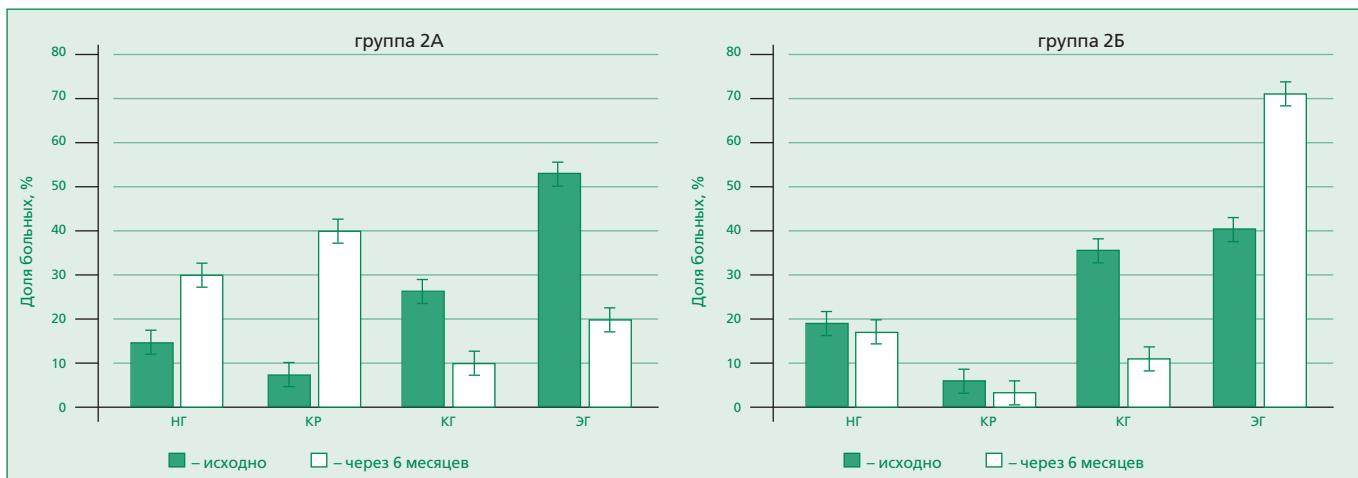


Рисунок 3. Типы ремоделирования ЛЖ в группе 2А и 2Б исходно и через 6 месяцев

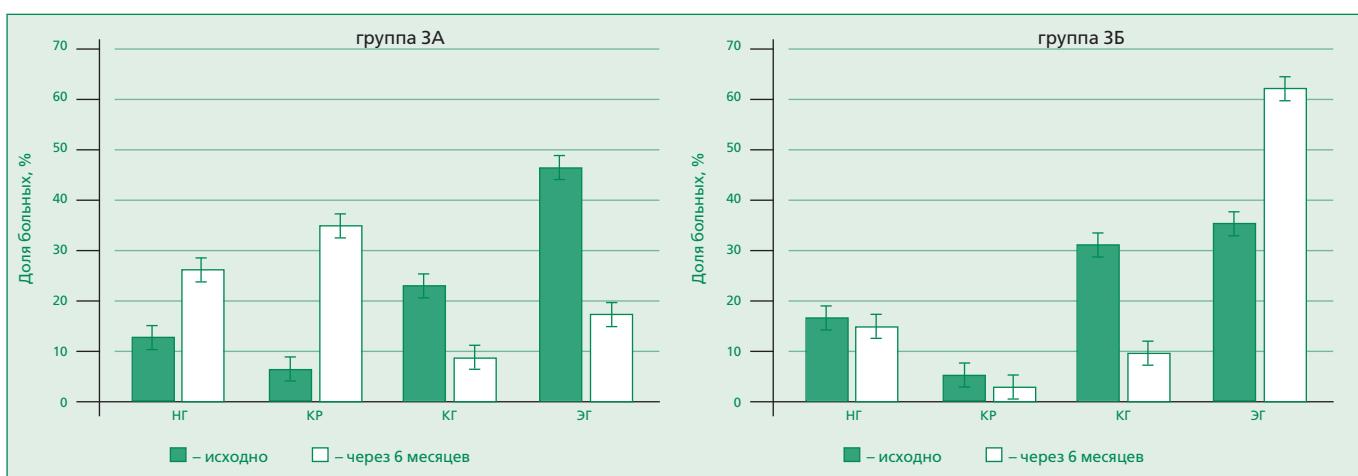


Рисунок 4. Типы ремоделирования ЛЖ в группе 3А и 3Б исходно и через 6 месяцев

значимым, чем при лечении рамиприлом, оказалось увеличение доли лиц с нормальной геометрией ЛЖ и концентрическим ремоделированием, снизилось количество пациентов с эксцентрической и концентрической гипертрофией ЛЖ. Указанное различие мы связали с преобладающим влиянием валсартана на обратное развитие гипертрофии ЛЖ.

У пациентов с МС мы получили иной результат. Антиремоделирующий эффект оказывали также оба препарата. Так, через 6 месяцев лечения в обеих группах лечения на-

блодалось значимое снижение МСс, МСд, ФВ/МСс, д. Однако в группе лечения рамиприлом снижался и ИММЛЖ, тогда как в группе лечения валсартаном обратного развития ГЛЖ не было. Следует отметить, что пациенты, страдающие МС, в отличие от больных АГ имели уже развившуюся ГЛЖ. Лечение рамиприлом у пациентов с МС способствовало снижению количества пациентов с эксцентрической и концентрической ГЛЖ и увеличению количества больных с концентрическим ремоделированием и нормальной геометрией ЛЖ. При лече-

нии валсартаном у больных МС не отмечено изменений в структуре распределения типов ремоделирования ЛЖ, перераспределялось лишь количество случаев концентрической и эксцентрической гипертрофии ЛЖ. Очевидно, что лечение валсартаном способствовало оптимизации функционально-геометрических свойств ЛЖ (снижение МС и улучшение объемных характеристик ЛЖ), однако не оказывало существенного влияния на гипертрофию ЛЖ.

Пациенты группы 3 уже имели предикторы развития ХСН, однако систолическая функция у них была в норме. Эта категория пациентов в клинической практике, как правило, вызывает наибольшие сомнения в выборе лечения. С одной стороны, учитывая более позднюю стадию сердечно-сосудистого континуума, естественно желание врача применять наиболее агрессивные и эффективные средства. С другой стороны, это пациенты, нуждающиеся в комбинированной терапии, что неизбежно приводит к высокой стоимости лечения. Поэтому соотношение стоимости и эффективности лечения должно быть тщательно изучено. В нашем исследовании через 6 месяцев терапии валсартаном наблюдалось снижение МСс и МСд, что сопровождалось снижением напряжения стенки при формировании выброса и снижением показателей стресс-объем. Однако при этом ГЛЖ сохранялась на прежнем уровне, продолжалась сферификация ЛЖ. При лечении рамиприлом, напротив, был отмечен ряд более позитивных изменений в характере ремоделирования ЛЖ.

Таким образом, иАПФ на более позднем этапе сердечно-сосудистого континуума оказали более значимое влияние на уже произошедшие структурно-геометрические изменения в сердце, чем на ранних этапах их формирования.

Резюмируя результаты исследования, можно предположить, что на ранних этапах сердечно-сосудистого континуума при отсутствии очевидного ремоделирования миокарда

## Литература

1. Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001–2006 гг. и пути по ее снижению. Кардиология 2009;49(2):67–72.
2. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). Circulation 2006;114(25):2850–70.
3. Konstam M.A., Rousseau M.F., Kronenberg M.W. et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. Circulation 1992;86(2):431–8.
4. Konstam M.A., Kronenberg M.W., Rousseau M.F. et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dilatation in patients with asymptomatic systolic dysfunction. Circulation 1993;88(5 Pt 1):2277–83.
5. Greenberg B., Quinones M., Kolpilai C. et al. Effect of long-term enalapril on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Circulation 1995;91(10):2573–81.
6. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. N Engl J Med 1992;327(10):669–77.
7. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987;316(23):1429–35.
8. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet 1993;342(8875):821–8.
9. Baker K.M., Johns D.W., Vaughan E.D. Jr. et al. Antihypertensive effects of angiotensin blockade: saralasin versus captopril. Clin Exp Hypertens 1980;2(6):947–54.
10. Matchar D.B., McCrory D.C., Orlando L.A. et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. Ann Intern Med 2008;148(1):16–29.

(гипертрофия, систолическая и диастолическая дисфункция, изменение геометрии и жесткостных свойств) именно АРА принадлежит первенство в отношении профилактики развития патологического ремоделирования сердца. В нашем исследовании валсартан продемонстрировал значимое влияние на те ранние параметры структурно-функциональной перестройки сердца, которые являются субстратом для последующего развития более грубых нарушений. На более поздних этапах сердечно-сосудистого континуума АРА продолжают препятствовать развитию дальнейшего прогрессирования изменений ЛЖ, однако не устраняют ГЛЖ, уже развившуюся у пациента. Чем дальше этап сердечно-сосудистого континуума, тем больше становится компенсирующая роль иАПФ на уже произошедшие структурно-геометрические изменения в сердце.

В ряде международных исследований показана равнозначная роль иАПФ и АРА в отношении течения ХСН [8, 11]. В нашем исследовании пациенты еще не имели клинических проявлений ХСН, однако весьма важен тот результат, что профилактика ее прогрессирования в виде уменьшения миокардиального стресса и улучшения функционально-геометрических взаимоотношений в сердце возможна при помощи валсартана.

## Заключение

Таким образом, наиболее эффективным является как можно более раннее назначение АРА для обеспечения защиты сердца от патологической перестройки, сопряженной с сердечно-сосудистым заболеванием. На поздних этапах сердечно-сосудистого континуума кардиопротективная роль валсартана сохраняется, что позволяет обоснованно назначать их пациентам с любыми сердечно-сосудистыми заболеваниями.

11. Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R. et al. on behalf of the ELITE II investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 2000;355(9215):1582–7.
12. Dickstein K., Kjekshus J.; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Lancet 2002;360(9335):752–60.
13. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008;358(15):1547–59.
14. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. В: Оганов Р.Г., редактор. Национальные клинические рекомендации. М.: Силицея-Полиграф; 2009; 292–332.
15. Диагностика и лечение метаболического синдрома. В: Оганов Р.Г., редактор. Национальные клинические рекомендации. М.: Силицея-Полиграф; 2009; 106–148.
16. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. В: Оганов Р.Г., редактор. Национальные клинические рекомендации. М.: Силицея-Полиграф; 2009; 332–386.
17. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr 2006;7(2):79–108.
18. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. Circulation 1977;55(4):613–8.
19. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. J Am Coll Cardiol 1992;19(7):1550–8.
20. Braunwald E. ACE inhibitors – a cornerstone of the treatment of heart failure. N Engl J Med 1991;325(5):351–3.
21. Cioccolo A., Storto G., Izzo R. et al. Effects of valsartan on left ventricular diastolic function in patients with mild or moderate essential hypertension: comparison with enalapril. J Hypertens 1999;17(12 Pt 1):1759–66.

Поступила 18.01.2010  
Принята в печать 03.02.2010