

ЛЕКЦИИ

© КАЛЯГИН А.Н. — 2007

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: СОВРЕМЕННОЕ ПОНИМАНИЕ ПРОБЛЕМЫ. ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И АНТАГОНИСТОВ АТ1-РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА (сообщение 11)

А.Н. Калягин

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. — д.м.н. проф. Ю.А. Горяев; МУЗ «Клиническая больница №1 г. Иркутска», гл. врач — Л.А. Павлюк)

Резюме. В лекции обсуждаются вопросы, посвященные современным аспектам применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина.

«Кто устал от РААС, тот закрыт для восприятия новых концепций сердечно-сосудистой медицины».

L. Opie, 1999

Достижение нейроэндокринной блокады, позволяющей затормозить ключевые механизмы развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), — это очень важная цель терапии. На сегодняшний день воздействие на один из важнейших нейроэндокринных факторов — ангиотензин II — достигается путем применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов к АТ1-рецепторам ангиотензина (АРА).

История этих препаратов берет свой отсчет со статьи R. Tigerstadt и G. Bergman в журнале «Skandinavisches Archivii Physiologic», вышедшей в 1898 году и содержащей данные о том, что водный экстракт почечной паренхимы содержит вещество, названное ренин, которое повышает АД. В 1934 году H. Goldbratt экспериментально показал, что ренин активируется при пережатии артерий у собак и вызывает развитие артериальной гипертензии. В 1939 году E. Braun-Menendez и в 1940 году

I. Page и O. Helmer независимо друг от друга установили, что ренин — это фермент, который способствует появлению вещества-вазоконстриктора, получившего в 1958 году название ангиотензин. В 1943 году A. Plentl установил, что субстратом для ренина является альфа2-глобулин (ангиотензиноген). В середине 20 века L. Skeggs было установлено, что ангиотензин встречается

в виде декапептида (ангиотензин I) и октапептида (ангиотензин II), которые, как предполагалось, трансформируются один в другой благодаря ангиотензинпревращающему ферменту.

В 1952 году J. Simpson с коллегами впервые выделил альдостерон и показал его значение в регуляции водно-электролитного баланса. В 1958 году F. Gross предположил, что секреция альдостерона регулируется ренин-ангиотензиновой системой, то есть впервые возникла концепция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), полностью подтвержденное несколько позднее в работах J. Davis (1959, 1961), L. Genes и соавт. (1960), J. Laragh и соавт. (1960).

В 1965 году S. Ferreira из яда бразильской змеи Bothrops Jararaca выделил смесь пептидов, получившую название брадикининпотенцирующий фактор, вскоре, в 1968 году, Y. Bakhe было установлено, что эта смесь ингибирует ангиотензин-превращающий фермент. В 1971 году M. Ondetti из этой смеси пептидов был выделен наиболее сильный, который получил название тепротид. В 1975 году D. Cushman и M. Ondetti синтезиро-

Таблица 1

Эффекты ангиотензина II

Место приложения	Эффект
Сосуды	Вазоконстрикция. Стимуляция высвобождения норадреналина, альдостерона, вазопрессина, эндотелина-1.
Сердце	Инотропный и хронотропный эффекты. Сужение коронарных сосудов.
Мозг	Высвобождение вазопрессина. Субстанция P, рилизинг-факторы лютеинизирующего гормона, аденокортикотропного гормона. Стимуляция центра жажды.
Почки	Вазоконстрикция (эфферентные артериолы > афферентных). Сокращение мезангиальных клеток. Увеличение реабсорбции натрия в проксимальных тубулах, уменьшение экскреции калия в дистальных отделах нефрона, высвобождения ренина.
Тромбоциты	Стимуляция адгезии агрегации
Эндотелиоциты	Инактивация NO (блокада эндотелиальной NO-синтазы). Экспрессия рецепторов к окисленным липопротеидам низкой плотности (липоксигеназа-1).
Симпатическая нервная система	Усиление периферической норадренергической передачи. Высвобождение катехоламинов из мозгового слоя надпочечников.
Фибринолиз	Увеличение экспрессии ингибитора активатора плазминогена 1 и 2.
Воспаление	Активация и миграция макрофагов. Увеличение экспрессии адгезивных молекул (VCAM-1, ICAM-1, P-селектин), белков хемотаксиса (MCP-1) и цитокинов (интерлейкин-1).

вали первый непептидный ИАПФ — каптоприл, давший начало новой группе лекарственных препаратов.

В 1982 году Y. Furukawa и соавт. отмечают, что производные имидазола являются антагонистами ангиотензина II. В 1988 году D. Carini и J. Duncia синтезировали лозартан, открывший класс АРА [3].

Важнейшим субстратом каскада РААС является ангиотензин II, который имеет разнообразные эффекты (табл. 1), большая часть из которых при чрезмерной выработке ангиотензина II приводит к развитию и прогрессированию сердечно-сосудистой патологии. В связи с этим в клинической практике широко применяются две группы лекарств (ИАПФ и АРА), блокирующие выработку или действие ангиотензина II.

ИАПФ. В основе действия ИАПФ лежит их способность подавлять активность ангиотензин I-превращающего фермента (или кининазы II), что позволяет одновременно воздействовать на активность РААС и каллекреин-кининовой системы. Тем самым уменьшается образование ангиотензина II, снижается эффект вазоконстрикции и секреция альдостерона. В то же время уменьшается выработка ангиотензина II сопровождается накоплением его предшественника — ангиотензина I, который, в свою очередь, в этой ситуации метаболизируется в ангиотензин-(1-7), оказывающий вазодилатирующее и самостоятельное натрийуретическое действие. Одновременно за счет торможения кининазы II уменьшается инактивация брадикинина и других кининов, они накапливаются в тканях и кровотоке, способствуют высвобождению PG E2 и I2, вызывая вазодилатирующий и натрийуретический эффекты [9] (рис. 1).

4. Уменьшение дилатации камер сердца, регресс гипертрофии миокарда (замедление процесса ремоделирования сердца).

5. Увеличение сократительной способности миокарда и сердечного выброса, улучшение диастолического наполнения желудочков.

6. Диуретическое и нефропротективное действие, снижение клубочковой гипертензии.

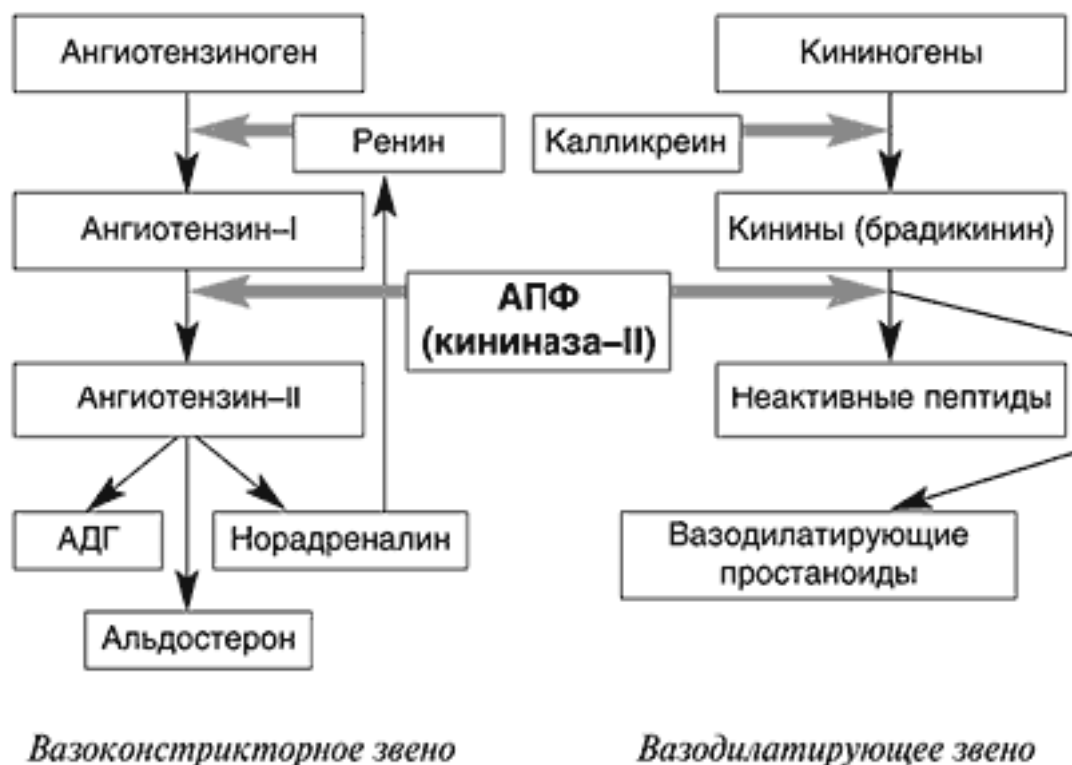
7. Предотвращение электролитного дисбаланса и антиаритмический эффект.

8. Улучшение функции эндотелия и антиишемический эффект.

ИАПФ классифицируются по химической структуре, продолжительности действия, путям выведения, лекарственной активности и по влиянию на РААС (табл. 2). Позитивное действие ИАПФ доказано в крупных рандомизированных многоцентровых исследованиях.

Первое исследование CONSENSUS, проводилось К. Swedberg в Швеции, Норвегии и Финляндии с участием 253 больных с IV ФК ХСН, основная группа получала эналаприл в средней дозе 18,4 мг/сут., контрольная — плацебо. В результате наблюдения было отмечено уменьшение смертности в среднем на 27% ($p=0,003$), смертности от декомпенсации ХСН на 50% ($p=0,001$). Благоприятный эффект терапии эналаприлом сохранялся у больных на протяжении 3,5–4 лет по данным 10-летнего наблюдения за больными.

Позитивные эффекты были продемонстрированы и при менее выраженной ХСН. В исследовании SOLVD (treatment trial) с участием 2569 больных с низкой фракцией выброса левого желудочка и II–III ФК ХСН. В



Примечание: АДГ — антидиуретический гормон (вазопрессин), АПФ — ангиотензин-превращающий фермент.

Рис. 1. Ренин-ангиотензин-альдостероновая и кинин-каллекриновая системы.

Ключевые эффекты ИАПФ включают сердечно-сосудистые (гемодинамические) и нейроэндокринные изменения:

1. Ослабление нейрогуморальных вазоконстрикторного и антидиуретических звеньев и усиление вазодилатирующего компонента патогенеза ХСН.

2. Расширение периферических сосудов, снижение преднагрузки и постнагрузки на сердце.

3. Снижение АД и урежение ЧСС.

среднем за больными наблюдали 41,4 месяца. На фоне терапии эналаприлом в средней дозе 16,6 мг/сут. отмечено снижение общей смертности на 16%, сердечно-сосудистой смертности — на 18%, смертности от декомпенсации ХСН — на 22% по сравнению с группой контроля. В этом же исследовании было отмечено, что эффективность ИАПФ ниже при IV ФК ХСН, фракции выброса от 30 до 35%, содержании натрия в сыворотке более 141 ммоль/л, ишемической этиологии ХСН. Бо-

Классификация ИАПФ

Признак	Градации	Препараты
По химической структуре	С сульфгидрильной группой	Каптоприл, алацеприл, альтиоприл, метиоприл, рентиоприл, фентиоприл, зофеноприл
	С карбоксиалкильной группой	Мозексиприл, квионаприл, лизиноприл, беназеприл, эналаприл, периндоприл, рамиприл, спираприл, темокаприл, трандолаприл, цилзаприл
	С фосфинильной группой	Фозиноприл, церонаприл
	С гидроксамовой группой	Идраприл
По длительности действия	Короткая (6-12 ч)	Каптоприл, эналаприл
	Длительная (около 24 ч)	Лизиноприл, беназеприл, квионаприл, периндоприл, рамиприл, триндолаприл, фозиноприл, цилазаприл
По лекарственной активности	Лекарство	Капроприл, лизиноприл
	Пролекарство	Рамиприл, беназеприл, квионаприл, периндоприл, триндолаприл, цилазаприл, эналаприл, фозиноприл
По влиянию на РААС	Циркулирующие	Каптоприл, эналаприл
	Тканевые	Беназеприл, квионаприл, фозиноприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, триндолаприл, цилазаприл
По пути выведения	Почечная элиминация	Эналаприл, лизиноприл, периндоприл, цилазаприл, квионаприл и др.
	Печеночная элиминация	Триндолаприл, темокаприл
	Смешанная элиминация	Фозиноприл, мозексиприл, рамиприл, спираприл

более подробный перечень факторов, которые оказывают влияние на эффективность ИАПФ, представлен в таблице 3. На сегодняшний день доказана эффективность в отношении улучшения выживаемости больных с ХСН с постинфарктной систолической дисфункцией в крупных многоцентровых контролируемых исследованиях для каптоприла, эналаприла, рамиприла, трандолаприла, лизиноприла, фозиноприла. В таблице 4 представлен их дозовый режим.

По данным исследований начала 20 века, в США только 40% врачей назначают всем больным с ХСН ИАПФ. По данным наших собственных исследований у больных с ХСН на фоне ревматических пороков сердца частота назначения ИАПФ составляла в 2000 году 43%, к 2005 году — увеличилась до 68%. Основными причинами неназначения ИАПФ являются недостаточная осведомленность врачей, полипрагмазия и опасения врача и больного по поводу возникновения побочных реакций. Хотя, в то же время, частота побочных реакций при применении ИАПФ является относительно небольшой и достигает 7-9%. По данным литературы наблюдаются следующие системные побочные явления ИАПФ, служащие причиной их отмены: кашель — отмена до 3%; азотемия (кроме препаратов со смешанной элиминацией) — отмена до 1,5%; гиперкалиемия — отмена до 1,5%; гипотония — до 4-5% (при правильном дозировании).

Таблица 3

Факторы, определяющие эффективность ИАПФ при ХСН [7,9]

Показатель	Градации	ОР смерти	ОР смерти или госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН (суммарно)
Пол	Мужской	0,76 (0,65-0,88)	0,63 (0,55-0,73)
	Женский	0,79 (0,59-1,06)	0,78 (0,59-1,04)
Возраст	< 60 лет	0,72 (0,59-0,89)	0,71 (0,59-0,86)
	> 60 лет	0,94 (0,78-1,13)	0,79 (0,66-0,95)
Функциональный класс	I	0,75 (0,46-1,23)	0,69 (0,44-1,09)
	II	0,83 (0,68-1,01)	0,68 (0,57-0,81)
	III	0,76 (0,60-0,96)	0,58 (0,46-0,73)
	IV	0,55 (0,36-0,84)	0,69 (0,43-1,10)
Этиология	Ишемическая	0,77 (0,65-0,91)	0,63 (0,54-0,74)
	Неишемическая	0,80 (0,62-1,04)	0,72 (0,57-0,91)
Фракция выброса левого желудочка	≤25	0,69 (0,57-0,85)	0,53 (0,43-0,65)
	≥25	0,98 (0,78-1,23)	0,85 (0,69-1,04)
Все больные		0,77 (0,67-0,88)	0,65 (0,57-0,74)

Сухой кашель, возникающий до 3% случаев, обусловлен блокадой разрушения брадикинина в бронхах. Возможно назначение ИАПФ при наличии хронической обструктивной болезни легких или бронхиальной астмы, при этом степень кашля обычно не усиливается.

Таблица 4

Препараты ИАПФ И АРА (мг х кратность приема) [5]

Препарат	Дозы			
	Стартовая	Терапевтическая	Максимальная	Стартовая (при гипотонии)
ИАПФ				
Эналаприл*	2,5х2	10х2	20х2	1,25х2
Каптоприл*	6,25х3(2)	25х3(2)	50х3(2)	3,125х3(2)
Рамиприл*	2,5х2	5х2	5х2	1,25х2
Трандолаприл*#	1х1	2х1	4х1	0,5х1
Лизиноприл*	2,5х1	10х1	20х1	1,25х1
Фозиноприл*	5х1(2)	10-20х1(2)	20х1(2)	2,5х1(2)
Периндоприл	2х1	4х1	8х1	1х1
Квинаприл	5х1(2)	10-20х1(2)	40х1(2)	2,5х1(2)
Спираприл	3х1	3х1	6х1	1,5х1
Беназеприл#	2,5х2	5х2	10х2	1,25х2
АРА				
Кандесартан*	4х1	16х1	32х1	2х1
Валсартан	20х2	80х2	160х2	10х2
Лозартан	25х1	50х1	100х1	12,5х1

Примечание: * - препараты, которые доказали свою эффективность в отношении выживаемости больных с систолической дисфункцией левого желудочка; # - препараты, которые не указаны в «Национальных рекомендациях ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН» (2007).

Артериальная гипотензия может иметь место сразу после начала терапии ИАПФ. В связи с этим необходимо использовать титрующие дозы препаратов, в этом случае этот эффект либо не возникает, либо уменьшается максимум к концу второй недели терапии. Снижение вероятности возникновения артериальной гипотензии достигается:

- отказом от одновременного назначения ИАПФ и вазодилаторов (бета-блокаторов, блокаторов кальциевых каналов, нитратов), после стабилизации уровня АД, при необходимости можно вернуться на прежнюю терапию;

рт.ст. — терапия ИАПФ не показана;

- начало терапии любым ИАПФ следует начинать с минимальных (стартовых) доз, а для больных с исходно низким АД — с доз для больных с исходной гипотонией (табл. 4). Дальнейшее удвоение дозы препарата производится не чаще, чем 1 раз в неделю, при условии хорошего самочувствия больного, отсутствии побочных реакций, а также уровня САД не менее 90 мм рт.ст.

Хотя в настоящее время однозначно не решен вопрос о целесообразности достижения максимальных доз препаратов, которые должны приводить к наиболее

Таблица 5

Эффекты, опосредованные через ангиотензиновые рецепторы

AT ₁ -рецепторы	AT ₂ и AT _x -рецепторы
Вазоконстрикция; Задержка натрия и воды; Клубочковая гиперfiltrация; Гипертрофия и пролиферация кардиомиоцитов, эндотелиальных и гладкомышечных клеток; Фиброз; Ангиогенез (микроангиопатия, нестабильность бляшки); Прооксидантное действие (дисфункция эндотелия, оксидантный стресс, атеросклероз); Активация вазоконстриктивных, антинатрийуретических, протромбогенных и проростовых нейроморальных систем (ангиотензин II, альдостерон, норадреналин, аргинин-вазопрессин, эндотелин-1, ингибитор тканевого активатора плазминогена I типа, супероксиданиона и др.).	Вазодилатация; Натрийурез и диурез; Увеличение почечного кровотока; Антипролиферативные и антимиотогенные эффекты, апоптоз; Антифибротическое действие (торможение активности коллагеногеназы, уменьшение синтеза межклеточного матрикса); Торможение ангиогенеза; Цитопротективное действие, связанное с активацией кининогена и повышенным образованием NO (эндотелиального фактора расслабления), простагландина I ₂ (простациклина), эндотелиального фактора гиперполяризации; Активация вазодилаторных, натрий-уретических, антитромботических и антипролиферативных нейроэндокринных систем (ангиотензин II через AT ₂ -рецепторы, ангиотензин-(1-7), брадикинин, NO, простациклин, эндотелиальный фактор гиперполяризации и др.).

- отказом от предшествующей активной диуретической терапии, особенно накануне с целью избежать потенцирующего эффекта препаратов;

- у больных с исходной гипотонией возможно кратковременное применение небольших доз стероидных гормонов — 10-15 мг/сут., однако, если исходное систолическое артериальное давление (САД) менее 85 мм

полной нейро-эндокринной блокаде, все же имеются работы, которые демонстрируют целесообразность достижения «целевых» доз препаратов (табл. 4).

АРА. В основе действия АРА лежит механизм блокады AT₁-рецепторов, в результате чего увеличивается выработка ангиотензина II и стимуляции AT₂, AT₃, AT₄, AT_x-рецепторов. При этом эффектами AT₂ и AT_x-рецеп-

торов являются артериальная вазодилатация, натрийурез, антипролиферативное действие (табл. 5). Принципиальным отличием этой группы лекарств является то, что АРА подавляют активность важнейшего АТ₁-рецептора, который является определяющим фактором в развитии эффектов ангиотензина II. Если ИАПФ позволяют только уменьшить образование этого гормона, то АРА вызывают блокаду его действия независимо от того, сколько его образовалась в организме больного. Таким образом, можно сказать, что АРА вызывают полную и селективную блокаду ангиотензина II.

Перспективы использования группы АРА в лечении больных ХСН были обозначены в исследованиях RESOLVD (1997, 1999), ELITE (1999), Val-HeFT (2000-2001), SPICE, ADEPT, CHARM (2003), выполненных в последнее десятилетие 20 века и начале 21 века.

Первым исследованием, в котором АРА лосартан сравнивался с ИАПФ каптоприлом, был протокол ELITE. В исследовании участвовало 722 больных, которые наблюдались в течение 7 лет. Доза лосартана составляла 50 мг, каптоприла — 50 мг 3 раза в день. В итоге число отмен препаратов из-за побочных реакций составило 12,2% в группе лосартана (кашель — 0%) и 20,8% в группе каптоприла (кашель — 3,8%) ($p < 0,002$). Всего оказалось на 15 смертей (9 внезапных) меньше в группе лечения АРА. После окончания протокола ELITE немедленно принимается беспрецедентное решение провести гораздо большее сравнительное исследование лосартана и каптоприла (более 3000 больных), основной целью которого провозглашается доказательство преимуществ лосартана во влиянии на смертность больных с ХСН. В протоколе ELITE II были сохранены дозировки препаратов доза лосартана (50 мг) против каптоприла (50 мг х 3 раза). Установлено, что лосартан не-

ствия ИАПФ и бета-блокаторов [11].

В исследование Val-HeFT (2000) целью было изучение влияния более полной блокады РАС (ИАПФ+валсартан) по сравнению с ингибированием ее только на уровне АПФ (ИАПФ+плацебо) на ход течения и смертность у больных с ХСН. В исследование было включено 5010 больных, средний возраст 62 года, ХСН (II ФК — 62%, III ФК — 36% и IV ФК — 2%), с фракцией выброса менее 40% и диастолическим диаметром левого желудочка более 2,9 см/м². Больные уже получали ИАПФ (93%) бета-блокаторы (36%), диуретики (86%) и дигоксин (67%). Таким образом, присоединение валсартана в дозе 160 мг 2 раза в сутки к стандартной терапии ХСН (ИАПФ + бета-блокаторы + диуретики + дигоксин) привело к снижению на 13,3% всех исходов ХСН (общая смертность + прогрессирование ХСН) и на 27% госпитализаций в связи с прогрессированием ХСН. Анализ показал, что валсартан особенно продемонстрировал свою эффективность в плане снижения риска развития смерти и прогрессирования ХСН на 44,5% по сравнению с группой больных ($n=181$), не принимавших ИАПФ, и у больных, не получавших бета-блокаторы (37,0% на фоне бета-блокаторов и 30,8% без бета-блокаторов, $p < 0,001$). Кроме того, присоединение валсартана сопровождалось достоверным улучшением класса сердечной недостаточности по NYHA, увеличением фракции выброса и улучшением качества жизни.

В исследовании CHARM (Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) впервые была оценена эффективность добавления АРА к ИАПФ при ХСН. Комбинация «АРА-ИАПФ» изучалась в так называемом «дополнительном» исследовании CHARM, куда вошли 2548 больных с фракцией выбро-

Таблица 6

Сравнение ИАПФ и АРА в терапии ХСН

Признаки	ИАПФ	АРА
Ключевой механизм действия	Торможение ангиотензин превращающего фермента	Блокада АТ ₁ -рецепторов и стимуляция АТ ₂ и АТ _x -рецепторов
Ключевой эффект	Уменьшение выработки ангиотензина II	Подавление действия ангиотензина II
Важнейшие исследования по эффективности	CONSRNSUS, SOLVD, Enalapril-CHF и др.	RESOLVD, ELITE, Val-HeFT, SPICE, ADEPT, CHARM и др.
Возможности сочетания с другими препаратами для лечения ХСН	Сочетания возможны, но требуется аккуратность при сочетании с калийсберегающими диуретиками	Неблагоприятное сочетание с бета-блокаторами
Воздействие на общую смертность по данным мета-анализов крупных исследований	13%	15-27%

достоверно на 12% повышал риск смерти и на 20% — риск внезапной смерти и успешных реанимаций в сравнении с каптоприлом. Это говорило о негативных результатах для препаратов группы АРА [13,14].

В исследовании RESOLVD с участием 769 чел. с симптомной ХСН сравнивался АРА — кандесартан с ИАПФ — эналаприлом по отдельности в комбинации. Длительность исследования составила 5 месяцев. Было установлено, что оба препарата в равной степени улучшали толерантность к физической нагрузке и функциональные возможности левого желудочка, хотя в наибольшей степени позитивно на состояние левого желудочка влияла комбинированная терапия. В большей степени комбинация снижала систолическое и диастолическое АД. Однако при применении кандесартана была зарегистрирована более высокая смертность (6,1%), аналогично было и при комбинации кандесартана и эналаприла (8,7%), в то время как в группе эналаприла она составила всего 3,7%. Такой эффект был, по всей видимости, обусловлен сочетанным применением АРА с бета-блокаторами. Это отрицательное взаимодействие характерным образом отличается от позитивного взаимодей-

ства (ФВ) не выше 40%. Участник рандомизированно получали кандесартан либо плацебо, дополнительно к ИАПФ. В так называемом «альтернативном» исследовании CHARM 2028 больных, не переносивших ИАПФ, рандомизированно получали кандесартан либо плацебо. Наконец, в так называемом «сохраненном» исследовании CHARM 3025 больных, принимавших или нет ИАПФ, рандомизированно получали кандесартан или плацебо. В любой группе вмешательства кандесартан всегда назначался дополнительно к стандартной терапии, включавшей бета-блокаторы, диуретики, дигоксин, спиронолактон и антагонисты кальция. Начальная доза кандесартана (4-8 мг/сут) титровалась до целевой — 32 мг/сут. Повторные обследования проводились каждые 4 месяца после достижения целевой дозы. Минимальный срок наблюдения составил 2 года. В «альтернативном» исследовании CHARM кандесартан снижал риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу ухудшения течения СН на 23%, в «дополнительном» — на 15%. В «сохраненном» исследовании различий по сердечно-сосудистой смертности не было, но число больных, госпитализированных с ухуд-

шением СН, в группе кандесартана было несколько меньше, чем в группе плацебо: 402 против 566 (различия статистически не значимы) [15,16].

На сегодняшний день в ведении больных ХСН широко применяются АРА, дозовый режим которых представлен в таблице 5. Необходимо отметить, что частота назначения АРА среди больных с ХСН остается до настоящего времени относительно невысокой. В частности по нашим собственным данным среди больных с ХСН на фоне ревматических пороков сердца частота приема АРА в 2000 г. составляла 0,5%, а в 2005 г. — 6,7%. Ключевые аспекты сопоставления АРА и ИАПФ в таблице 6.

Резюмируя итоги обсуждения роли ИАПФ и АРА в терапии ХСН необходимо отметить, что ИАПФ, безусловно, в большей степени влияют на отдаленные результаты и прогноз жизни больных с ХСН, использование их представляется более важным и перспективным. АРА в высоких целевых дозах должны быть назначены больным, которые не переносят ИАПФ (кашель, ангионевротический отек), а также в дополнение к терапии ИАПФ и диуретиками. В комбинированной терапии АРА способствуют уменьшению частоты госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН и, возможно, уменьшают вероятность сердечно-сосудистой смертности.

CHRONIC HEART FAILURE: MODERN UNDERSTANDING OF THE PROBLEM. ACE-INGIBITORS AND AT1-RECEPTOR BLOCKERS (THE MESSAGE 11)

A.N. Kalyagin

(Irkutsk State Medical University)

In the lecture are discussed: ACE-ingibitors and AT1-receptor blockers in the treatment of chronic heart failure.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность: Избранные лекции по кардиологии. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 432 с.
2. Джексон Э. Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему. // Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / Под ред. А.Г. Гилмана. — Кн. 2. — М.: Практика, 2006. — С.622-649.
3. Кобалава Ж.Д., Киякбаев Г.К. Зофеноприл: клинико-фармакологические аспекты. — М.: МедЭкспертПресс, 2006. — 80 с.
4. Малая Л.Т., Горб Ю.Г. Хроническая сердечная недостаточность. — М.: Эксмо, 2004. — 960 с.
5. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Российские национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Журнал сердечная недостаточность. — 2007. — Т.8, № 1. — С.1-36.
6. Обрезан А.Г., Вологодина И.В. Хроническая сердечная недостаточность. — СПб.: Вита Нова, 2002. — 320 с.
7. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Батыралиев Т.А. Медикаментозное лечение хронической сердечной недостаточности. — М.: Альянс-ПРЕСИД, 2004. — 320 с.
8. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Блокаторы AT1-ангиотензиновых рецепторов. — М.: Информатик, 2001. — 195 с.
9. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Батыралиев Т.А. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. — М.: Литтерра, 2007. — 352 с.
10. ESC. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005) // Eur. Heart J. — 2005. — 45 p.
11. McKelvie R., Yusuf S., Pericak D., et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. // Circulation. — 1999. — Vol. 100. — P.1056-1064.
12. McMurray J., Ostergren J., Swedberg K., et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function treated with an ACE inhibitor: the CHARM-Added trial // Lancet. — 2003. — Vol. 362. — P.767-771.
13. Pitt B., Poole-Wilson P., 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. — P.1582-1587.
14. Pitt B., Segal R., Martinez F.A., et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE) // Lancet. — 1997. — Vol. 349 (9054). — P.747-452.
15. Swedberg K., Pfeffer M., Granger C., et al. CHARM-programme investigators. Candesartan in heart failure assessment: reduction in mortality and morbidity (CHARM): rationale and design // J. Card. Fail. — 1999. — Vol. 5. — P.276-282.
16. Yusuf S., Pfeffer M., Swedberg K., et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular systolic function: the CHARM- Preserved trial // Lancet. — 2003. — Vol. 362. — P.777-781.

АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРАВА И ЭТИКИ

© БАДАРДИНОВ Е.А., ВОРОПАЕВ А.В., ИСАЕВ Ю.С. — 2007

ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИКО-ЭКСПЕРТНОЙ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ И ПРОГНОЗА ПРИ ПОЛИТРАВМЕ

Е.А. Бадардинов, А.В. Ворopaев, Ю.С. Исаев

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов; кафедра судебной медицины, зав. — д.м.н., проф. Ю.С. Исаев, медико-правовой центр ИГМУ, руководитель — к.м.н. А.В. Ворopaев)

Резюме. В статье обсуждается возможность использования клинико-экспертной оценки тяжести и прогноза при политравме в свете профилактики необоснованных претензий пациентов при причинении вреда жизни или здоровью пациента при оказании медицинской помощи.

Ключевые слова: ответственность, политравма, повреждения.