

## Сравнительная оценка влияния модуляторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на функциональные параметры правых отделов сердца и прогноз больных с тяжелой систолической хронической сердечной недостаточностью

Адамян К. Г., Тумасян Л. Р.\*, Чилингарян А. Л.

Научно-исследовательский институт кардиологии. Ереван, Республика Армения

**Цель.** Сравнительная оценка влияния модуляторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

**Материал и методы.** 148 больных (57,4±0,4 лет) с выраженной сниженной систолической функцией ЛЖ (ФВ<40%) были рандомизированы в 4 группы: А (n=38), получавшую только ИАПФ, В (n=37), принимавшую спиронолактон, до 50 мг, С (n=37) – валсартан, до 320 мг, и D (n=36) – алискиреном, до 300 мг) в дополнение к ИАПФ, диуретикам, β-адреноблокаторам и дигоксину, изучены в течение 37±0,7 мес.

**Результаты.** Анализ выживаемости выявил достоверно более низкую однолетнюю (снижение относительного риска [ОР] на 31,6% и 47,2%), 2-летнюю (снижение ОР на 38,6% и 50%) и 3-летнюю (снижение ОР на 32% и 40,1%) смертность больных, получавших вместе с ИАПФ спиронолактон (p<0,05) и алискирен (p<0,01), по сравнению с группой А. Функциональные параметры правых отделов сердца, уровни мозгового натрийуретического пептида (МНУП)

и С-реактивного белка (СРБ) достоверно улучшились при применении только ИАПФ через 12, при комбинированном применении с ИАПФ спиронолактона и валсартана – через 6, а алискирена – уже через 3 мес. терапии.

**Заключение.** Комбинированное применение симвастатина и алискирена с ИАПФ приводило к достоверному снижению смертности и числа госпитализаций, а применение валсартана – только числа госпитализации больных. Применение алискирена ассоциировалось с достоверным улучшением функциональных параметров правого сердца, уровня МНУП, СРБ и снижением заболеваемости и смертности больных.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, правый желудочек, правое предсердие, прогноз, нейрогормоны, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Поступила 15/10-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(6): 50-55

### Comparative effects of renin-angiotensin-aldosterone system modulators on right heart function and prognosis in patients with severe systolic chronic heart failure

Adamyan K. G., Tumasyan L. R.\*, Chilingaryan A. L.

Institute of Cardiology. Yerevan, Armenia

**Aim.** To compare the effects of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) modulators in patients with severe chronic heart failure (CHF).

**Material and methods.** In total, 148 patients (57,4±0,4 years), with severe systolic left ventricular (LV) dysfunction (ejection fraction (EF) <40%) were randomized into 4 groups: Group A (n=38), receiving only ACE inhibitors; Group B (n=37), receiving spironolactone (up to 50 mg); Group C (n=37), receiving valsartan (up to 320 mg); and Group D (n=36), receiving aliskiren (up to 300 mg), in addition to ACE inhibitors, diuretics, β-adrenoblockers, and digoxin. The follow-up phase was 37±0,7 months.

**Results.** There was a significant reduction in one-year mortality (relative risk (RR) reduction by 31,6% and 47,2%), two-year mortality (RR reduction by 38,6% and 50%), and three-year mortality (RR reduction 32% and 40,1%) in patients receiving ACE inhibitors in combination with spironolactone (p<0,05) or aliskiren (p<0,01), compared to Group A.

Right heart functional parameters, as well as the levels of brain natriuretic peptide (BNP) and C-reactive protein (CRP) significantly improved after 12 months in Group A, compared to 6 months in Groups B and C, and to 3 months in Group D.

**Conclusion.** The combination therapy with ACE inhibitors and spironolactone or aliskiren significantly reduced the risk of mortality and hospitalisation, while the combination therapy with valsartan was associated only with reduced hospitalisation risk. Aliskiren therapy was linked to a significant improvement in right heart function, BNP and CRP levels, and a reduced risk of mortality and hospitalisation.

**Key words:** chronic heart failure, right ventriculium, right atrium, prognosis, neurohormones, renin-angiotensin-aldosterone system.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(6): 50-55

Известно, что повышение смертности и частоты госпитализации больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) связано с ухудшением нейрогормонального профиля, в частности с увеличением уровня альдостерона, ангиотензинов I (АI) и II (АII), маркеров воспаления, мозгового натрийуретического пептида (МНУП), а нейрогормональное ухудшение имеет место даже у больных при выраженном клиническом улучшении во время госпитализации [1, 2].

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка влияния модуляторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на прогноз, функциональные параметры правого желудочка (ПЖ) и правого предсердия (ПП), уровни МНУП, NT-проМНУП и С-реактивного белка (СРБ) у больных с тяжелой систолической ХСН.

### Материалы и методы

148 больных (57,4±0,4 лет) с выражено сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) <40% и ХСН III-IV функциональных классов (ФК) по классификации NYHA были рандомизированы в 4 группы (гр.): А (n=38), получавшую только ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), В (n=37), принимавшую спиронолактон (Сп), до 50 мг, С (n=37), лечившуюся валсартаном, до 320 мг) и D (n=36), принимавшую алискирен (Ал), до 300 мг в дополнение к ИАПФ, диуретикам, β-адреноблокаторам (β-АБ) и при необходимости дигоксину, и находились под наблюдением в течение 37±0,7 мес.

Уровни высокочувствительного СРБ (вч СРБ) определялись методом ELISA. Оценка уровня МНУП проводилась с применением коммерческого набора Bayer, а NT-про-МНУП – высокочувствительного и специфического метода иммунного анализа (Elecys proBNP, Roche Diagnostics). Толерантность к нагрузкам (ТФН) определяли

**Таблица 1**

Динамика структурно-функциональных параметров правых отделов сердца под влиянием ИАПФ

Параметр	Исходно (n=36)	3 мес. (n=34)	6 мес. (n=29)	12 мес. (n=24)	24 мес. (n=20)	36 мес. (n=16)
ММПЖ	46,8±3,0	45,4±2,7	44,3±2,5	43,9±2,3	38,9±1,6 p<0,05	36,7±1,4 p<0,01
ФВ ПЖ (%)	29,1±1,7	32,9±2,5	35,2±2,7	37,1±2,4 p<0,02	39,1±2,8 p<0,01	40,3±3,2 p<0,01
ИФП ПТ ПЖ	33,3±2,4	35,2±2,5	37,8±2,8	42,1±2,9 p<0,05	44,1±3,2 p<0,02	46,4±3,4 p<0,01
СЭПАВП	14,2±1,5	15,7±1,7	17,8±1,9	19,6±2,0 p<0,05	21,7±2,3 p<0,02	23,4±2,5 p<0,01
ИМП	0,57±0,04	0,51±0,05	0,49±0,04	0,45±0,04 p<0,05	0,43±0,03 p<0,02	0,40±0,04 p<0,01
Е/А	0,72±0,03	0,75±0,03	0,78±0,04	0,83±0,04 p<0,05	0,88±0,05 p<0,02	0,92±0,06 p<0,01
ВЗ волны E ТТДП (мсек)	130,4±5,5	142,1±5,6	148,5±5,8	151,1±6,3 p<0,05	154,3±6,8 p<0,02	159,1±7,3 p<0,01
ОВН ТТДП (мсек)	311,6±12	318,1±14	331,3±16	357,8±17 p<0,05	368,2±18,2 p<0,02	379,1±19,4 p<0,01
ВИ (мсек)	326,3±6,7	341,3±7,1	351,3±8,9 p<0,05	356,2±9,3 p<0,02	363,1±10,4 p<0,01	368,5±10,8 p<0,01
ВП ЛА	112±5,2	108±5,4	102±4,1	97,4±3,6 p<0,05	95,3±3,4 p<0,02	93,4±3,2 p<0,01
ФИП ПП	18,1±1,8	22,9±2,3	25,1±2,5	27,3±3,4 p<0,05	29,3±3,7 p<0,02	31,3±4,1 p<0,01
ФИПП	0,2±0,03	0,28±0,06	0,35±0,06 p<0,05	0,44±0,07 p<0,01	0,47±0,08 p<0,01	0,5±0,09 p<0,01
ФПК	43,1±4,2	48,2±4,3	57,3±5,2 p<0,05	62,5±5,4 p<0,01	64,4±5,9 p<0,01	65,9±6,4 p<0,01
МНУП	663,3±78	522,1±68	460,2±57 p<0,05	436,1±52 p<0,02	402,4±45,1 p<0,01	392,1±41,5 p<0,01
NT-проМНУП	3427,8±351	2851±296	2517±188 p<0,05	2235±156 p<0,01	2191,2±144,1 p<0,01	2115,4±112,3 p<0,01
СРБ	32,5±3,8	25,3±3,5	23,1±2,5 p<0,05	19,5±2,3 p<0,01	18,5±1,9 p<0,01	18,1±1,6 p<0,01
Тбмх	260±9,1	286±11,2	299±16,1 p<0,05	310±15,4 p<0,01	319,1±17,1 p<0,01	327,1±18,5 p<0,01
ШССН	9,7±0,8	8,1±0,6	7,8±0,5 p<0,05	7,1±0,5 p<0,01	6,8±0,4 p<0,01	6,6±0,4 p<0,01
ОСЗ	17,9±1,1	16,2±1,4	14,4±1,2 p<0,05	13,1±1,4 p<0,02	12,8±1,2 p<0,01	12,6±1,4 p<0,01

Динамика структурно-функциональных параметров правых отделов сердца при совместном применении Сп и ИАПФ

Параметр	Исходно (n=37)	3 мес. (n=36)	6 мес. (n=34)	12 мес. (n=31)	24 мес. (n=27)	36 мес. (n=22)
ММПЖ	47,8±3,2	43,1±2,7	40,1±2,5	38,2±2,4 p<0,05	37,2±1,8 p<0,02	35,8±1,6 p<0,01
ФВ ПЖ (%)	28,7±1,9	33,4±2,6	36,2±2,8 p<0,05	39,1±3,7 p<0,02	42,1±4,1 p<0,01	44,3±4,6 p<0,01
ИФП ПТ ПЖ	34,1±2,5	37,2±2,7	41,9±2,6 p<0,05	44,1±3,2 p<0,02	46,9±3,6 p<0,01	49,4±4,1 p<0,01
СЭПАВП	14,0±1,6	16,7±1,8	19,8±2,0 p<0,05	22,4±2,2 p<0,01	24,8±2,5 p<0,01	26,6±3,7 p<0,01
ИМП	0,58±0,03	0,49±0,05	0,46±0,05 p<0,05	0,43±0,04 p<0,02	0,41±0,05 p<0,01	0,38±0,06 p<0,01
Е/А	0,71±0,03	0,76±0,03	0,82±0,04 p<0,05	0,86±0,05 p<0,02	0,89±0,05 p<0,01	0,93±0,06 p<0,01
ВЗ волны Е ТТДП (мсек)	130,1±5,4	143,8±5,7	148,3±6,3 p<0,05	154,1±7,2 p<0,02	159,3±7,7 p<0,01	162,1±8,2 p<0,01
ОВН ТТДП (мсек)	313,4±14	332,1±16	355,3±15 p<0,05	372,2±18 p<0,02	379,4±18,5 p<0,01	383,2±19,3 p<0,01
ВИ (мсек)	328,1±6,8	345,3±7,0	352,4±7,5 p<0,05	364,1±10,3 p<0,02	369,2±10,9 p<0,01	374,5±11,8 p<0,01
ВП ЛА	112,8±5,3	106,1±5,5	98±4,3 p<0,05	97,4±3,9 p<0,02	92,9±3,6 p<0,01	91,0±3,7 p<0,01
ФИП ПП	18,3±1,9	25,2±2,6	27,5±3,2 p<0,05	29,6±3,4 p<0,01	31,3±3,6 p<0,01	33,4±4,3 p<0,01
ФИПП	0,21±0,03	0,32±0,05	0,36±0,06 p<0,05	0,47±0,08 p<0,01	0,49±0,09 p<0,01	0,52±0,1 p<0,01
ФПК	43,3±4,1	50,2±4,4	60,4±5,1 p<0,02	63,3±5,4 p<0,01	65,5±6,1 p<0,01	67,9±6,8 p<0,01
МНУП	665,1±80	452,2±61 P<0,05	418,3±56 p<0,02	398±46 p<0,01	388,4±42,1 p<0,01	382,3±40,6 p<0,01
НТ-проМНУП	3442,5±361	2557±206 P<0,05	2398±192 p<0,02	2186±152 p<0,01	2101,2±144,1 p<0,01	2087,5±138,2 p<0,002
СРБ	32,2±3,6	24,1±3,2	22,8±2,4 p<0,05	19,5±2,3 p<0,01	18,3±2,1 p<0,01	17,9±2,5 p<0,01
Тбмх	263±9,2	288±11,4	302±15,7 p<0,05	314±16,1 p<0,01	323,2±18,1 p<0,01	333,1±19,5 p<0,01
ШССН	9,8 ±0,9	8,2±0,7	7,5±0,6 p<0,05	6,9±0,5 p<0,01	6,7±0,4 p<0,01	6,5±0,5 p<0,01
ОСЗ	18,2±1,2	16,2±1,4	14,5±1,4 p<0,05	13,3±1,4 p<0,01	12,2±1,6 p<0,01	11,6±1,6 p<0,01

используя пробу с 6-минутной ходьбой (тбмх) по коридору с оценкой дистанции. Клинический статус больных определялся с помощью шкалы симптомов СН (ШССН), а оценка степени и классификация застоя (ОСЗ) проводилась в соответствии с согласованным решением экспертов комитета по острой СН ассоциации СН Европейского общества кардиологов [3].

Структурно-функциональные параметры камер сердца определяли в соответствии с рекомендациями Европейского общества эхокардиографии [4]. Исследовались фракция выброса (ФВ) ПЖ, систолическая экскурсия правой атриовентрикулярной плоскости (СЭПАВП), изменение фракционной площади приносящего тракта ПЖ (ИФП ПТ), масса миокарда ПЖ (ММПЖ), максимальная скорость раннего (Е), позднего (А) трансатриального диастолического потока (ТТДП), их соотношение (Е/А), временные интегралы (VTI), время замедления (ВЗ)

и время ускорения (ВУ) А и Е, время изоволюмической релаксации (ВИР), общее время наполнения (ОВН) ТТДП, время предъизгнания ПЖ (ВП), время изгнания (ВИ), ВУ кровотока в легочной артерии (ЛА), время изоволюмического сокращения (ВИС). Индекс миокардиальной производительности (ИМП) ПЖ вычислялся по формуле  $ИМП = (ВИС + ВИР) / ВИ$ . Регистрировался кровоток в печеночных венах (ПВ) с измерением максимальных скоростей, VTI и длительности систолического (Sdur), диастолического (Ddur) и обратного предсердного (Ardur) кровотоков, разницы  $Ag-A$ , соотношения S/D и S/D фракции. Систолический вклад (СВПВ) оценивался по формуле  $VTIS / (VTIS + VTI D)$ , а фракция предсердного кровотока (ФПК) – как соотношение VTI волны А к общему VTI волны ТТДП. У больных с фибрилляцией предсердий (ФП) использовался функциональный индекс ПП (ФИПП), позволяющий комплексно оценить сердечный выброс (СВ),

Динамика структурно-функциональных параметров правых отделов сердца при комбинированном применении БРА и ИАПФ

Параметр	Исходно (n=37)	3 мес. (n=34)	6 мес. (n=31)	12 мес. (n=26)	24 мес. (n=22)	36 мес. (n=18)
ММПЖ	46,9±3,2	43,1±2,6	42,1±2,3	41,9±2,2	39,2±1,8 p<0,05	36,4±1,6 p<0,01
ФВ ПЖ (%)	28,9±2,1	33,4±2,6	36,5±2,8 p<0,05	38,3±3,1 p<0,02	40,9±3,4 p<0,01	42,3±3,6 p<0,01
ИФП ПТ ПЖ	33,6±2,5	37,2±2,7	40,1±3,0	44,3±3,2 p<0,02	46,1±3,6 p<0,01	47,9±4,1 p<0,01
СЭПАВП	14,1±1,4	15,9±1,8	19,2±2,0 p<0,05	20,2±2,1 p<0,02	23,2±2,5 p<0,01	25,1±3,2 p<0,01
ИМП	0,58±0,04	0,52±0,05	0,46±0,04 p<0,05	0,41±0,05 p<0,02	0,39±0,05 p<0,01	0,37±0,06 p<0,01
Е/А	0,71±0,03	0,76±0,04	0,81±0,04 p<0,05	0,87±0,05 p<0,02	0,9±0,05 p<0,01	0,94±0,07 p<0,01
ВЗ волны E ТТДП (мсек)	130,2±5,7	145,4±5,8	149,1±6,3 p<0,02	152,2±6,7 p<0,02	157,2±7,0 p<0,01	161,1±7,7 p<0,01
ОВН ТТДП (мсек)	312,8±13	321,1±15	354,7±15 p<0,05	366,9±17 p<0,02	378,5±18,5 p<0,02	382,1±19,3 p<0,01
ВИ (мсек)	325,8±6,6	345,4±7,2	349,3±8,1 p<0,05	355,1±9,8 p<0,02	366,1±10,6 p<0,01	372,8±13,1 p<0,01
ВП ЛА	114±5,5	105±5,2	98±4,5 p<0,05	95,5±4,1 p<0,02	92,3±3,8 p<0,01	90,5±4,6 p<0,01
ФИП ПП	18,4±2,0	26,3±2,7	27,8±3,5 p<0,05	29,8±3,4 p<0,01	32,3±4,1 p<0,01	34,3±4,3 p<0,01
ФИПП	0,22±0,04	0,29±0,06	0,39±0,07 p<0,05	0,46±0,08 p<0,01	0,48±0,08 p<0,01	0,5±0,08 p<0,01
ФПК	42,8±4,1	49,3±4,4	59,6±5,5 p<0,05	63,8±5,7 p<0,01	65,9±5,9 p<0,01	67,3±6,3 p<0,01
МНУП	659,7±81	520,7±65	453,8±61 p<0,05	421,5±51 p<0,02	394,2±41,4 p<0,01	381,1±39,5 p<0,01
NT-проМНУП	3467,5±348	2772±281	2499±196 p<0,05	2185±182 p<0,01	2120,4±171,1 p<0,01	2088,8±192,5 p<0,01
СРБ	32,3±3,7	25,1±3,4	22,8±2,5 p<0,05	19,3±2,4 p<0,01	18,1±2,3 p<0,01	17,9±2,1 p<0,01
Тбмх	258±9,5	286±11,2	302±16,3 p<0,05	314±17,1 p<0,01	325,2±19,3 p<0,01	333,1±20,5 p<0,01
ШССН	9,8±0,8	7,9±0,7	7,5±0,6 p<0,05	6,9±0,6 p<0,01	6,7±0,5 p<0,01	6,5±0,6 p<0,01
ОСЗ	18,1±1,1	16,0±1,2	14,5±1,3 p<0,05	13,4±1,4 p<0,02	12,8±1,2 p<0,01	12,4±1,4 p<0,01

резервуарную функцию и размеры ПП, и вычисляемый по формуле:  $\text{ФИПП} = \text{ФВ ПП} \times \text{ВТ ПЖ} - \text{ВТ} / \text{индекс КСО ПП}$ .

Исследование проводилось на основе рандомизированных, открытых, неконтролируемых протоколов с параллельными группами. Определялись среднее и ошибка средней, относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ). Статистически достоверным считалось значение  $p < 0,05$ . Статистическая обработка материала выполнена с использованием программ Microsoft Excel 2007 и SPSS 16.0.

## Результаты

Однолетняя смертность, частота госпитализации и комбинированная конечная точка смертности и госпитализации составили 31,6%; 57,9% и 89,5%, соответственно, в гр. А; 21,6%; 40,5%

и 62,2% в гр. В; 29,7%; 37,8% и 67,6% в гр. С и 16,7%; 33,3% и 50% в гр. D. Анализ свободной от осложнений выживаемости выявил достоверно более низкую смертность (снижение ОР на 31,6% и 47,2%), частоту госпитализации (снижение ОР на 30,1% и 42,5%) и комбинированную конечную точку смертности и госпитализации (снижение ОР на 30,5% и 44,1%) в гр. больных, получавших вместе с ИАПФ Сп ( $p < 0,05$ ) и Ал ( $p < 0,01$ ), соответственно, по сравнению с больными, леченными только ИАПФ. Комбинированное применение блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) с ИАПФ в результате приводило к достоверному ( $p < 0,05$ ) снижению частоты госпитализации и комбинированной конечной точки смертности и госпитализации (снижение ОР на 34,7% и 24,5%),

Динамика структурно-функциональных параметров правых отделов сердца при совместном применении Ал и ИАПФ

Параметр	Исходно (n=36)	3 мес. (n=36)	6 мес. (n=34)	12 мес. (n=30)	24 мес. (n=28)	36 мес. (n=24)
ММПЖ	48,1±3,4	39,1±2,3 p<0,05	37,2±2,1 p<0,02	35,6±2,3 p<0,01	33,2±2,5 p<0,01	31,4±3,2 p<0,002
ФВ ПЖ (%)	28,9±2,2	36,4±2,6 p<0,05	38,2±2,9 p<0,02	40,2±3,3 p<0,01	43,3±4,3 p<0,01	46,9±4,6 p<0,002
ИФП ПТ ПЖ	33,9±2,3	40,7±2,5 p<0,05	43,0±2,7 p<0,02	44,9±3,2 p<0,01	48,9±4,1 p<0,01	55,5±5,5 p<0,002
СЭПАВП	14,2±1,7	19,3±1,8 p<0,05	22,1±2,0 p<0,02	23,3±2,4 p<0,01	25,0±2,8 p<0,01	28,8±3,7 p<0,002
ИМП	0,57±0,03	0,45±0,05 p<0,05	0,4±0,06 p<0,02	0,38±0,04 p<0,01	0,35±0,07 p<0,01	0,3±0,07 p<0,002
Е/А	0,72±0,03	0,82±0,04 p<0,05	0,87±0,05 p<0,02	0,92±0,06 p<0,01	0,94±0,06 p<0,01	0,96±0,06 p<0,002
ВЗ волны Е ТТДП (мсек)	130,8±5,5	149,8±5,9 p<0,05	153,3±7,1 p<0,02	158,2±7,8 p<0,01	165,1±8,8 p<0,01	170,2±9,5 p<0,002
ОВН ТТДП (мсек)	314,1±14	359,1±17 p<0,05	370,9±18 p<0,02	385,5±21 p<0,01	389,9±21,7 p<0,01	402,4±18,1 p<0,002
ВИ (мсек)	327,5±6,3	349,3±7,2 p<0,05	353,3±8,7 p<0,02	365,1±11,1 p<0,01	376,1±14,2 p<0,01	388,5±16,5 p<0,002
ВП ЛА	112,4±5,2	96,1±5,7 p<0,05	94,3±5,1 p<0,02	92,5±4,1 p<0,01	90,9±3,7 p<0,01	88,8±3,6 p<0,002
ФИП ПП	18,1±1,8	27,0±3,2 p<0,05	29,6±3,5 p<0,01	32,1±3,4 p<0,002	34,3±3,7 p<0,002	37,4±4,6 p<0,001
ФИПП	0,2±0,03	0,34±0,06 p<0,05	0,38±0,07 p<0,02	0,47±0,08 p<0,01	0,5±0,09 p<0,002	0,55±0,09 p<0,001
ФПК	43,5±4,2	59,8±5,8 p<0,05	62,4±6,7 p<0,02	65,9±6,8 p<0,01	68,5±7,3 p<0,01	72,7±7,0 p<0,002
МНУП	657,8±78	425,5±63 p<0,05	389,6±56 p<0,01	368,2±46 p<0,002	343,4±44,2 p<0,002	322,3±41,2 p<0,001
НТ-проМНУП	3456,3±368	2401±203 p<0,02	2230±176 p<0,01	2052±148 p<0,001	2002,2±121,4 p<0,001	1887,2±118,4 p<0,001
СРБ	31,8±3,5	22,6±2,5 p<0,05	20,8±2,4 p<0,02	18,8±2,2 p<0,002	17,3±2,3 p<0,002	16,2±1,8 p<0,001
Тбмх	268±9,3	301±12,4 p<0,05	316±16,2 p<0,02	334±18,4 p<0,001	353,2±16,2 p<0,001	371,2±20,5 p<0,001
ШССН	9,6±0,8	7,4±0,7 p<0,05	6,8±0,8 p<0,02	6,2±0,8 p<0,01	5,7±0,6 p<0,002	5,4±0,5 p<0,001
ОСЗ	18,2±1,3	14,2±1,5 p<0,05	13,5±1,4 p<0,02	12,7±1,6 p<0,01	12,2±1,1 p<0,002	11,2±1,2 p<0,001

но не смертности больных (снижение ОР на 4,7%). 2- и 3-летняя смертность составили 44,4% и 55,6% в гр. А, 27% и 37,8% в гр. В, 40,5% и 51,4% в гр. С и 22,2% и 33,3% в гр. D. Анализ выживаемости выявил достоверно более низкую 2- (снижение ОР на 38,6% и 50%) и 3-летнюю смертность (снижение ОР на 32% и 40,1%) в гр. больных, принимавших вместе с ИАПФ Сп (p<0,05) и Ал (p<0,01), соответственно, по сравнению с больными, лечеными только ИАПФ. Совместное применение БРА с ИАПФ не сопровождалось достоверным снижением 2- и 3-летней смертности больных (снижение ОР на 8,8% и 7,6%).

Применение ИАПФ ассоциировалось с достоверным улучшением функциональных параметров

правых отделов сердца только к 12-му мес., в то время как улучшение ФПК, ФИПП, МНУП, СРБ, тбмх, ШССН и ОСЗ выявлено к 6-му мес. терапии с дальнейшим достоверным изменением к 1, 2 и 3 годам лечения (таблица 1).

Достоверное улучшение функциональных параметров правого сердца, СРБ и качества жизни (КЖ) имело место уже к 6-му мес. с дальнейшим нарастанием к 12-му мес. терапии, в то время как уровни МНУП достоверно изменялись уже к 3-му мес. Комбинированное применение спиролактона с ИАПФ ассоциировалось также с достоверным снижением ММПЖ (таблица 2).

Совместное применение БРА с ИАПФ ассоциировалось с достоверным улучшением

функциональных параметров правого сердца, ШССН, тбмх, ОСЗ и снижением уровней МНУП и СРБ к 6-му мес. терапии с дальнейшим их изменением к 12, 24 и 36 мес. лечения (таблица 3).

Комбинированное применение Ал с ИАПФ приводило к достоверному улучшению изучаемых параметров уже к 3 мес. с дальнейшим нарастанием к 6, 12, 24 и 36 мес. терапии. При этом снижение уровней МНУП и NT-проМНУП  $\geq 50\%$  имело место у  $\sim 82\%$ , а СРБ  $\geq 40$  — у  $75\%$  больных (таблица 4).

## Обсуждение

Благотворное влияние модуляторов РААС связано с тем, что у больных с дисфункцией правых отделов сердца имеет место снижение клиренса эфektorных молекул РААС, усиление образования ангиотензинов АТ 1-7 из АТ1 и АТ2 с повышенной регуляцией ангиотензиныазы, а также достоверное увеличение числа АПФ-связывающих рецепторов в ПЖ и сниженная регуляция ангиотензиновых рецепторов АТ1 I подтипа к АТ2 [5].

Результаты исследования соответствуют данным недавно досрочно завершенного исследования EMPHASIS-HF (Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms), явившегося еще одним подтверждением дополнительного влияния более выраженного ингибирования РАСС у больных с систолической ХСН, в связи с уменьшением вызванного альдостероном миокардиального фиброза и способностью вызывать обратное развитие ремоделирования не только ЛЖ, но и ПЖ [6].

Отсутствие влияния комбинированного применения БРА и ИАПФ на смертность, но достоверное

улучшение госпитализации соответствует результатам исследований по применению БРА у больных с ХСН, а проведенное недавно исследование HEAAL (Heart failure Endpoint evaluation of Angiotensin II Antagonists Losartan trial) в своем роде положило конец рандомизированным, контролируемым исследованиям по оценке места и роли БРА в лечении больных с ХСН [7-8].

У больных с выражено сниженной систолической функцией ЛЖ наибольшая польза выявлена при применении прямого ингибитора ренина, Ал, который отличается благоприятным гемодинамическим и нейрогуморальным профилем, обеспечивая снижение АД, повышение почечного кровотока, увеличение натрийуреза, снижение уровней МНУП, АТ1 и АТ2 и альдостерона [9-13], что соответствует результатам исследования [14], в котором, назначение препаратов, ассоциирующихся со снижением нейрогуморальной активации, приводит к улучшению выживаемости больных с ХСН и дисфункцией правых отделов сердца [14].

## Заключение

Комбинированное применение Сп и Ал с ИАПФ сопровождалось достоверным снижением смертности и госпитализации больных с тяжелой ХСН, в то время как применение валсартана — снижением только числа госпитализации. Более выраженное улучшение прогноза при совместном применении Ал с ИАПФ связано с благотворным влиянием на структурно-функциональные параметры правых отделов сердца, а также нейрогуморальную и воспалительную активацию в связи с более полным ингибированием РААС.

## Литература

1. Gheorghiadu M, Bonow R. Early follow-up after hospitalization for heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 422-4.
2. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al, HEAAL Investigators. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 374: 1840-8.
3. Gheorghiadu M, Follath F, Ponikowski P, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Failure* 2010; 12: 423-33.
4. Galderisi M, Henei M, D'hooge J, et al. Recommendations of the European Association of Echocardiography. *Eur J Echocardiog* 2011; 12: 339-53.
5. Haworth ShG. Cell and molecular biology of RV dysfunction in pulmonary hypertension. *Eur Heart J Suppl* 2007; 9: H10-6.
6. Fiebeler A, Nussberger J, Shagdarsuren E, et al. Aldosterone synthase inhibitor ameliorates angiotensin II-induced organ damage. *Circulation* 2005; 111: 3087-94.
7. McMurray JJV and Swedberg K. HEAAL: the final chapter in the story of angiotensin receptor blockers in heart failure—lessons learnt from a decade of trials. *Eur J Heart Failure* 2010; 12: 99-103.
8. Messerli FH, Staessen JA, Zannad F. Of fads, fashion, surrogate endpoints and dual RAS blockade. *Eur Heart J* 2010; 31: 2205-9.
9. Campbell DJ. Critical review of prorenin and (pro)renin receptor research. *Hypertension* 2008; 51: 1259-64.
10. Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet* 2006; 368: 1449-56.
11. Verdecchia P, Calvo C, Mckel V, et al. Safety and efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly patients with hypertension. *Blood Press* 2007; 16: 381-91.
12. Fisher ND, Jan Danser AH, Nussberger J, et al. Renal and hormonal responses to direct renin inhibition with aliskiren in healthy humans. *Circulation* 2008; 117: 3199-205.
13. McMurray JJ, Pitt B, Latini R, et al. Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment (ALOFT) Investigators. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008; 1: 17-24.
14. Kogler H, Hartmann O, Leineweber K, et al. Mechanical load-dependent regulation of gene expression in monocrotaline-induced right ventricular hypertrophy in the rat. *Circ Res* 2003; 93: 230-7.