

УДК 616.1

## **ТРОЙНАЯ НЕЙРОГУМОРАЛЬНАЯ БЛОКАДА В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ**

**Ирина Викторовна АРУТЮНЯН<sup>1</sup>, Зоя Геннадьевна БОНДАРЕВА<sup>2</sup>,  
Юлия Сергеевна ЕКИМОВА<sup>3,4</sup>, Оксана Васильевна ЦЫГАНКОВА<sup>2</sup>,  
Елена Леонидовна ФЕДОРОВА<sup>3</sup>, Рустем Юсуфович ИСЛЯМОВ<sup>1</sup>,  
Алексей Вениаминович ПОДЕРГИН<sup>1</sup>, Нина Михайловна ПАВЛОВА<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>МБУЗ Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 2  
630054, г. Новосибирск, ул. Тургенева, 155

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет  
Минздравоохранения РФ  
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

<sup>3</sup>НИИ терапии СО РАМН  
630117, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

<sup>4</sup>ГОУ ВПО Новосибирский государственный университет  
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

---

Изучены исходные параметры морфометрии сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с помощью эхокардиографии, оценено влияние терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) ренитеком, сартаном (лозартаном), прямым ингибитором ренина (ПИР) расилезом и комбинированной терапии ПИР + антагонисты (блокаторы) рецепторов ангиотензина II (АРА, БРА) на показатели систолической и диастолической функций сердца, ее эффективность и безопасность у пациентов с декомпенсацией кровообращения, оценена функциональная способность почек в динамике. Выявлены синхронные однонаправленные изменения раннедиастолического периода правого и левого желудочков у больных при использовании тройной нейрогормональной блокады (иАПФ или АРА, антагонистов альдостерона и  $\beta$ -блокаторов), что способствовало оптимизации систолической и диастолической функций сердца при формировании ХСН, значительно снизило частоту обострения симптомов ХСН, повторных госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности в течение года. Прямой ингибитор ренина расилез как в монотерапии, так и в комбинации с лозартаном у больных рефрактерной артериальной гипертензией (АГ) и ХСН обеспечивает гипотензивное действие и корригирует сердечную дисфункцию, отличается крайне малым числом нежелательных явлений.

---

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, лозартан, расилез, диастолическая дисфункция левого желудочка.

---

**Арутюнян И.В.** – врач-кардиолог высшей категории, зав. кардиологическим отделением,  
e-mail: cardiac@mbit.ru

**Бондарева З.Г.** – д.м.н., проф., зав. кафедрой неотложной терапии факультета повышения квалификации и постдипломной подготовки врачей, e-mail: elena.fedor@mail.ru

**Екимова Ю.С.** – научный сотрудник, ассистент кафедры фундаментальной медицины,  
e-mail: yuliya.ekimova@mail.ru

**Цыганкова О.В.** – к.м.н., доцент кафедры неотложной терапии факультета повышения квалификации и постдипломной подготовки врачей, e-mail: oksana\_c.nsk@mail.ru

**Федорова Е.Л.** – д.м.н., научный сотрудник, e-mail: elena.fedor@mail.ru

**Ислямов Р.Ю.** – врач высшей категории, зам. главного врача по терапевтическому стационару,  
e-mail: bsmr2@mbit.ru

**Подергин А.В.** – к.м.н., врач высшей категории, главный врач, e-mail: bsmr2@mbit.ru

**Павлова Н.М.** – врач-кардиолог высшей категории, зам. главного врача по экспертной работе, зам. председателя локального этического комитета, e-mail: bsmr2@mbit.ru

Основанием для проведения исследования стали полученные в последнее время данные о наличии феномена «ускользания» альдостерона при использовании ингибиторов АПФ и об образовании ангиотензина II за счет механизмов, не связанных с действием АПФ. Кроме того, применение ингибиторов АПФ (или блокаторов ангиотензина II) вызывает компенсаторное повышение в крови концентрации ренина и других компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), находящихся в начальной части ее каскада, что, в конце концов, обуславливает их преобладание над блокирующим действием препаратов на РААС. Интерес к непосредственной фармакологической блокаде активного ренина определяется необходимостью устранения его гемодинамических и тканевых эффектов, реализующихся во многом через взаимодействие с прорениновыми рецепторами. В связи с этим прямой ингибитор ренина расилез, эффективность которого продемонстрирована в крупных контролируемых клинических исследованиях, может оказаться особенно эффективным с точки зрения предупреждения прогрессирования ХСН, ремоделирования левого желудочка, поражения почек у больных сердечно-сосудистой патологией, артериальной гипертонией. Как и в случае с БРА, применение ПИР представляет альтернативную терапии ингибиторами АПФ возможность воздействия на РААС; кроме того, этот препарат можно использовать в сочетании с ингибиторами АПФ и БРА [1].

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность лечения больных с систолической и диастолической дисфункцией сердца тремя нейрогормональными блокаторами РААС (иАПФ, или сартана, или прямого ингибитора ренина расилеза, или в комбинации последнего с сартаном на фоне базисной терапии  $\beta$ -блокатором и антагонистом альдостерона).

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 155 больных (73 мужчины, 82 женщины) с хронической сердечной недостаточностью II и III функционального класса (ФК) по классификации NYHA, развившейся на фоне ишемической болезни сердца (ИБС), постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), других органических заболеваний сердца (кардиомиопатии различного генеза), гипертонической болезни (ГБ), в том числе с рефрактерным течением артериальной гипертонии. Возраст пациентов составил от 37 до 59 лет (средний возраст  $48,2 \pm 11,1$  года). По

протоколу исследования больным проводилась стандартная терапия ХСН, согласно рекомендациям Американского кардиологического колледжа (2009 г.), Европейского общества кардиологов (2009 г.) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) (2009 г.), секции по сердечной недостаточности ВНОК и Общества специалистов по сердечной недостаточности (2009 г.).

Оценка состояния больных осуществлялась на момент поступления в стационар, перед выпиской (15–18 сутки) и через 12 месяцев во всех группах обследованных пациентов. В качестве конечных точек исследования были проанализированы симптомы ХСН с учетом ФК тяжести по тесту 6-минутной ходьбы, влияние проводимой терапии на функцию почек, случаи повторных госпитализаций и смерти от разных причин за этот период времени. Всем обследуемым проводился динамический контроль артериального давления (АД), суточного диуреза, общего самочувствия, выраженности симптомов ХСН, контроль креатинина сыворотки крови, мочевины крови, расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта–Гаулта, микроальбуминурии (МАУ), определение концентрации ренина плазмы (КРП). Всем больным осуществлялась эхокардиография (ЭХО КГ) на аппарате «VIVID 4» (США) по стандартному протоколу в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии (1980 г.) с определением размеров полостей сердца, толщины стенок левого желудочка, систолической и диастолической функций сердца в динамике (доплерография с изучением 30 параметров, характеризующих размеры камер сердца, а также состояние показателей трансмитрального (ТМК), транстрикуспидального (ТТК), транслегочного и транс-аортального кровотоков у больных с различными вариантами нарушения диастолической функции левого желудочка сердца (НДФ ЛЖ) – «аномальным» и «псевдонормальным» на вторые и 15–18 сутки пребывания в стационаре, а затем через год после выписки. Определение КРП проводилось в соответствии с требованиями международного стандарта (ISO 15189:2007) с помощью теста № 206 (Dia Sorin) по методу хемилюминесцентного иммуноанализа. Забор крови производился утром, в промежутке с 08.00 до 10.00 утра, натощак. За две недели до сдачи анализа пациенты прекращали принимать диуретики, оральные контрацептивы, препараты солодки. Нормой КРП считали значения в пределах 4,4–46,1 мкМЕд/мл при взятии крови в вертикальном положении.

Согласно дизайну исследования, с целью проведения сравнительного изучения режимов терапии с использованием тройной нейрогуморальной блокады больные были разделены на группы: первая группа включала больных с ХСН II–III ФК (NYHA) с нарушенной, преимущественно систолической, функцией ЛЖ (фракция выброса (ФВ) ЛЖ в среднем равнялась  $37,0 \pm 3,5$  %), страдающих ГБ II–III стадии, АГ 2–3 степени, 3–4 стратификации риска; больных ПИКС со сниженной систолической функцией ЛЖ; больных ИБС в сочетании с АГ с перенесенным в анамнезе инфарктом миокарда или без него; больных с первичными органическими кардиомиопатиями – всего 49 (31,6 % от общего количества больных, включенных в исследование). Этим пациентам с первого и до последнего дня госпитализации, а затем на амбулаторном этапе в течение года проводилась терапия иАПФ (ренитек®, Merck Sharp & Dohme B.V., Нидерланды) в начальной дозе 5 мг с последующим титрованием до 22,5 мг в сутки, средняя доза  $19,1 \pm 3,4$  мг в сутки на фоне базисной терапии диуретиками,  $\beta$ -блокаторами, антагонистами альдостерона, антиаритмиками и дезагрегантами (по показаниям). Вторую группу составили идентичные первой группе по нозологическим формам больные, сопоставимые по полу, возрасту, длительности заболевания и ФК тяжести ХСН по NYHA, принимавшие на фоне базисной терапии сартан (козаар®, Merck Sharp & Dohme B.V., Швейцария) в дозах 50–75 мг в сутки (в среднем  $65,4 \pm 9,6$  мг в сутки) – 47 больных (30,3 % от общего количества больных, включенных в исследование). В третью группу вошли пациенты с декомпенсированным гипертоническим сердцем, развившимся на фоне рефрактерной к лечению артериальной гипертонии с выраженным НДФ ЛЖ при сохраненной контрактильной способности миокарда (ФВ ЛЖ в среднем равнялась  $66,7 \pm 2,03$  %), которые с первого дня госпитализации были разделены на две подгруппы (IIIА и IIIВ). В подгруппе IIIА (35 больных – 59,3 % в данной группе) дополнительно к базисной терапии  $\beta$ -блокатором (беталок-ЗОК в суточной дозе в среднем  $47,5 \pm 3,2$  мг), антагонистом альдостерона (верошпирон  $75,0 \pm 10,2$  мг/сут), диуретиком (диувер в суточной дозе  $9,5 \pm 2,5$  мг) был добавлен алискирен (расилез®, Novartis Rharma, Швейцария) в дозе в среднем  $274,5 \pm 25,5$  мг/сут, а 24 больным (40,7%), составившим подгруппу IIIВ, к перечисленной терапии с первого дня госпитализации подключили алискирен в средней дозе  $276,2 \pm 23,7$  мг/сут в комбинации с лозартаном

(козаар®, Merck Sharp & Dohme B.V., Швейцария)  $59,4 \pm 12,6$  мг/сут. На амбулаторном этапе в течение 12 месяцев прием указанных препаратов был продолжен больными с титрованием их доз под контролем АД, переносимости, выявления побочных эффектов терапии и оценки ФК ХСН по тесту 6-минутной ходьбы, а также контролю за уровнем креатинина крови и расчетной СКФ, записи ЭКГ покоя, которая осуществлялась каждые 3 месяца за период наблюдения в течение года. Результаты оценки диастолической функции ЛЖ, морфометрии левых и правых отделов сердца на вторые, 15–18 сутки госпитализации по поводу обострения ХСН и к концу первого года наблюдения сравнивались между всеми группами.

Верификацию диагноза АГ проводили согласно рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и ВНОК «Диагностика и лечение артериальной гипертонии» третьего пересмотра, 2008 г. [2]. Рефрактерной или резистентной к лечению считали АГ, при которой назначенное лечение – изменение образа жизни и рациональная комбинированная антигипертензивная терапия с применением адекватных доз не менее трех препаратов, включая диуретики, не приводило к достижению его целевого уровня. В соответствии с критериями включения у всех больных в анамнезе была АГ, исходный уровень систолического и диастолического АД в положении сидя равнялся в среднем  $148,6 \pm 16,1$  и  $97,0 \pm 6,2$  мм рт. ст. соответственно. У 61,9 % больных ФВ ЛЖ была  $\leq 40$  %, в среднем  $37,0 \pm 3,5$  % – в группах лечения иАПФ и АРА, у 38,1 % пациентов групп лечения IIIА и IIIВ ФВ ЛЖ превышала 60 % (в среднем  $66,7 \pm 2,03$  %). В ходе исследования ингибиторы АПФ принимали 31,6 %, БРА – 30,3 %, ПИР – 22,3 %, ПИР + АРА – 15,6 % больных. Базисную терапию ( $\beta$ -блокаторы и антагонисты альдостерона) принимали 100 % больных, антиаритмические препараты – 56,1 %, диуретики – 85,8 %, аспирин – 97,4 %.

Статистический анализ проводился с применением пакетов статистических программ SPSS for WINDOWS, версия 11.5. Для выявления различий между средними величинами применялись варианты однофакторного дисперсионного анализа с фиксированными эффектами. Значимость различий при сравнении двух групп оценивали по *t*-критерию Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составил менее 0,05 ( $p < 0,05$ ).

Протокол исследования был обсужден и одобрен на заседании локального этического

го комитета МБУЗ «Новосибирская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 2». Было получено информированное согласие на участие в исследовании у всех обследованных больных.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Завершили исследование по протоколу и были включены в статистическую обработку 144 больных (92,9 %). В группах лечения иАПФ, АРА и расилеза досрочно прекратили применение препаратов 5 (10,2 %), 2 (4,2 %) и 4 (6,8 %) больных соответственно. Смерть была причиной прекращения приема препаратов в группе иАПФ и АРА у трех (6,1 %) и двух (4,2 %) больных соответственно; побочные явления были причиной прекращения лечения в группе иАПФ у двух (4,08 %) больных. В группе алискирена трое больных (8,6 %) и один больной в группе комбинированной терапии ПИР + АРА (4,2 %) нарушили протокол исследования и отказались от продолжения участия в нем. Осложнений медикаментозной терапии в подгруппе лечения ПИР и АРА зарегистрировано не было (табл. 1).

Анализ особенностей клинического течения ХСН на фоне проводимой терапии в сравнении с предшествующим лечением как иАПФ, АРА, так и у пациентов, получающих лечение ПИР

и ПИР + АРА, показал, что за предшествующий аналогичный период наблюдения, составивший 12 месяцев, имело место достоверное уменьшение числа повторных госпитализаций по поводу всех кардиальных причин ( $p = 0,001$ ) наряду с уменьшением прогрессирования ФК тяжести ХСН. Так, в группах лечения иАПФ и АРА данный показатель к концу года составил 10,8 и 3,8 %, а в подгруппах лечения расилезом и в комбинации его с лозартаном 2,35 и 3,9 % соответственно. За весь период наблюдения внезапная смерть имела место у одного больного в группе лечения иАПФ (2,01 %) и у одного больного в группе лечения АРА (2,12 %); остановка кровообращения на фоне прогрессирования ХСН – у двух больных, леченных иАПФ (4,08 %), и одного больного группы лечения АРА (2,12 %); острая сердечно-сосудистая недостаточность, желудочковая тахикардия в группе лечения АРА – у одного больного (2,12 %) и у одного больного в подгруппе лечения алискиреном (2,9 %), преходящее нарушение мозгового кровообращения – у одного больного в подгруппе алискирена (2,9 %), эмболия легочной артерии – у одного больного в группе иАПФ (2,04 %).

Снижение уровня АД в положении больного сидя было различным в группах лечения через год наблюдения. В группе терапии иАПФ отме-

Таблица 1

Клинические характеристики включенных в исследование больных

Показатель	Группы сопоставления (лечения)							
	иАПФ (I группа)		АРА (II группа)		III группа			
	абс.	%	абс.	%	IIA – ПИР (монотерапия)		IIIB – ПИР + АРА	
				абс.	%	абс.	%	
Количество включенных в исследование больных	49	31,6	47	30,3	35	22,3	24	15,6
Количество завершивших исследование больных	44	89,8	45	95,7	32	91,4	23	95,8
Мужчины	27	17,4	15	9,7	13	8,4	9	5,8
Женщины	22	14,2	32	20,6	22	14,2	15	9,7
Закончили исследование досрочно	5	10,2	2	4,6	2	5,7	2	8,3
В том числе:								
случаи смерти от прогрессирования ХСН	2	4,08	1	2,12				
случаи внезапной смерти	1	2,01	1	2,12				
отказ от терапии					3	8,6	1	4,2
побочные эффекты терапии	2	4,02						
Частота госпитализаций исходно за аналогичный период	12	24,4	7	14,9	3	8,6	2	8,3
Частота повторных госпитализаций	6	13,6	5	11,1	2	6,25	1	4,4

чено снижение систолического АД с  $136,4 \pm 7,2$  до  $120,8 \pm 6,7$  мм рт. ст. ( $p = 0,048$ ), в группе лечения АРА – систолического АД от  $152,4 \pm 5,2$  до  $140,8 \pm 6,2$  мм рт. ст. ( $p = 0,036$ ), в подгруппе лечения ПИР – от исходного систолического  $156,6 \pm 7,4$  до  $132,8 \pm 8,9$  мм рт. ст. ( $p = 0,045$ ), а в подгруппе комбинированной терапии ПИР + АРА систолическое АД снизилось в среднем с  $176,4 \pm 9,6$  до  $136,3 \pm 11,9$  мм рт. ст. ( $p = 0,008$ ). Частота сердечных сокращений во всех группах достоверно не изменялась в течение всего периода наблюдения.

К концу 12-го месяца по результатам ЭХО КГ из 144 больных у 47 (32,6 %, при исходных 26,5 %) имел место «аномальный» тип НДФ ЛЖ – среднее значение соотношения Е/А ТМК равнялось  $0,76 \pm 0,03$ , а «псевдонормальный» тип отмечен у 97 больных (67,4 %, при исходных значениях 73,5 %), у которых величина Е/А ТМК была равна  $1,47 \pm 0,011$ ; при этом у двух больных группы лечения иАПФ и одного больного группы лечения АРА к концу исследования имел место «рестриктивный» вариант нарушения диастолического наполнения ЛЖ (величина Е/А ТМК была равна  $2,17 \pm 0,02$ ). Установлено, что на фоне 12-месячной терапии указанными препаратами (иАПФ, АРА, ПИР и комбинированной терапии ПИР + АРА) имело место достоверное уменьшение ряда морфометрических показателей: максимального ( $p < 0,001$ ), продольного ( $p < 0,006$ ) размеров и площади левого предсердия (ЛП) ( $p < 0,007$ ), поперечного размера ( $p < 0,046$ ) и площади правого предсердия (ПП) ( $p < 0,011$ ), наряду с тенденцией к уменьшению продольного размера ПП ( $p > 0,071$ ).

Анализ показателей, характеризующих систолическую функцию левого и правого желудочков сердца, продемонстрировал статистически значимое возрастание ударного объема ЛЖ и ФВ ЛЖ ( $p < 0,001$ ) в сочетании с увеличением максимальной скорости кровотока в легочной артерии у пациентов групп лечения иАПФ и АРА ( $p < 0,042$ ) через один год наблюдения. В подгруппах лечения ПИР и ПИР + АРА (с сохраненной систолической функцией) данный показатель в течение всего периода наблюдения достоверно не изменялся ( $p > 0,084$ ). Оценка параметров ДФ ЛЖ показала достоверное снижение максимальной скорости кровотока в период раннего диастолического наполнения ЛЖ ( $p < 0,001$ ), так же как и значения соотношения пиковых скоростей Е/А ТМК ( $p < 0,001$ ) у пациентов групп лечения иАПФ и АРА через 12 месяцев наблюдения. Изучение показателей, характеризующих ДФ правого желудочка, вы-

явило достоверное увеличение его диастолы ( $p < 0,042$ ), а также тенденцию к снижению продолжительности периода позднего диастолического наполнения правого желудочка в эти же сроки наблюдения ( $p > 0,096$ ) у пациентов групп лечения иАПФ и АРА со сниженной систолической функцией.

Таким образом, на фоне проведения 12-месячной терапии иАПФ и АРА у пациентов с «аномальным» и «псевдонормальным» вариантами НДФ ЛЖ имела место позитивная динамика в состоянии систолической функции левого желудочка в сочетании с тенденцией к повышению инотропной функции как левого, так и правого желудочков сердца, значение которой для оценки прогноза больных с ХСН трудно переоценить, так как в проведенных ранее исследованиях именно величина фракции выброса правого желудочка, а также его диастолическая дисфункция рассматриваются в качестве независимых предикторов не только развития ХСН, но смертности и выживаемости больных с данной патологией [3]. Достоверное уменьшение размеров обоих предсердий к 12-му месяцу наблюдения, вероятно, связано с уменьшением гемодинамической нагрузки на ЛП и ПП в ходе процесса их ремоделирования, что свидетельствует об адаптивном характере этого процесса у пациентов как групп лечения иАПФ и АРА, так у и пациентов, получающих лечение ПИР и ПИР + АРА, и является прогностически благоприятным фактором, так как уменьшение площадей правого желудочка и правого предсердия могут рассматриваться также в качестве предикторов выживаемости и смертности больных ХСН [4].

Несмотря на то что «псевдонормальный» вариант НДФ ЛЖ является наименее благоприятным и рассматривается в качестве гемодинамического маркера развития и прогрессирования ХСН, выявленные в динамике достоверное снижение максимальной скорости кровотока в период раннего диастолического наполнения левого желудочка и соответственно значения Е/А трансмитрального кровотока ( $p < 0,001$ ) через год наблюдения отражают положительную динамику в состоянии параметров диастолической функции левого желудочка, свидетельствующую об уменьшении жесткости стенок и улучшении его наполнения не только в период ранней диастолы, но и в период позднего диастолического наполнения ЛЖ за счет увеличения систолы ЛП и уменьшения явлений «псевдонормализации» ТМК.

Сравнительный анализ динамики состояния НДФ ЛЖ у больных группы лечения ПИР

и комбинированной терапии позволил установить, что на вторые сутки госпитализации «аномальный» вариант НДФ ЛЖ имел место соответственно у 45,8 % больных подгруппы ША ( $p = 0,037$ ) и у 42,9 % больных подгруппы ШВ ( $p = 0,040$ ), тогда как к 15–18 дню госпитализации (перед выпиской) выявлена тенденция к увеличению данной когорты больных в подгруппе лечения расилезом ( $p = 0,058$ ), приобретая статистическую достоверность к 12 месяцу исследуемого периода – в подгруппе терапии ПИР ША количество таких пациентов составляло 59,1 % ( $p = 0,048$ ), в то время как в подгруппе ШВ – 57,7 % ( $p = 0,001$ ). «Псевдонормальный» вариант НДФ ЛЖ был зарегистрирован на вторые сутки госпитализации у 54,7 % больных подгруппы ША и 57,1 % больных подгруппы ШВ соответственно ( $p = 0,889$ ); на 15–18 сутки установлена тенденция к увеличению доли этих больных в подгруппе лечения расилезом (ША) ( $p = 0,081$ ), которая сохранялась через год ( $p = 0,097$ ).

Изучение динамических изменений вариантов НДФ ЛЖ у каждого конкретного больного подгруппы лечения расилезом выявило наличие «аномального» варианта НДФ ЛЖ, стабильно сохранявшегося в указанные сроки исследования у 23 больных (95,8 %), а трансформация «аномального» в «псевдонормальный» произошла только у одного больного (4,2 %) на 15–18 сутки госпитализации и сохранялась в течение года. У шести больных (17,1 %) исходно «псевдонормальный» вариант НДФ ЛЖ на фоне комбинированной терапии ПИР и АРА сменился «аномальным» уже к 15–18 дню госпитализации и сохранялся в течение последующего года. 29 больных (82,9 %) стабильно сохраняли «псевдонормальный» вариант на вторые, 15–18 сутки госпитализации и в течение 12 месяцев периода наблюдения. При изучении ЭХО КГ параметров диастолической функции ЛЖ установлено, что у пациентов обеих подгрупп лечения ША и ШВ с «аномальным» типом НДФ ЛЖ имело место достоверное уменьшение размеров ЛП уже ко второму осмотру ( $p = 0,050$  и  $0,001$  соответственно). Конечно-диастолический объем ЛЖ также более достоверно уменьшался ко второму осмотру в подгруппе комбинированной терапии ( $p = 0,045$ ), а через 12 месяцев наблюдения данный показатель снизился статистически значимо в обеих подгруппах ( $p < 0,050$ ). Такая же динамика в отношении конечно-систолического объема ЛЖ имела место в обеих подгруппах в эти же сроки, но в подгруппе ШВ уменьшение было более существенным ( $p < 0,050$  и  $p = 0,001$  со-

ответственно). Сократительная способность миокарда сохранялась в пределах нормальных значений, внутригрупповые различия были недостоверными. Максимальная скорость транс-аортального кровотока одинаково достоверно снижалась в обеих подгруппах (лечения ПИР и комбинированной терапии ПИР + АРА) уже ко второму осмотру ( $p = 0,044$  и  $0,042$ ) и к концу первого года наблюдения ( $p = 0,001$  и  $0,001$  соответственно). Продолжительность систолы левого желудочка в подгруппах лечения ША и ШВ достоверно сокращалась уже ко второму осмотру ( $p = 0,050$  и  $0,070$  соответственно), но к концу года этот показатель достиг нормальных показателей с одинаковой достоверностью в обеих подгруппах ( $p = 0,036$  и  $0,032$ ). Такие же показатели получены при регистрации продолжительности диастолы левого желудочка и времени изообъемной релаксации ( $p = 0,048$  и  $0,034$  соответственно). Максимальная скорость кровотока в период раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка достоверно уменьшалась в обеих подгруппах ( $p < 0,001$ ), и, соответственно, подобные изменения претерпело соотношение пиковых скоростей трансмитрального кровотока (Е/А), которое также высоко достоверно снижалось в обеих подгруппах лечения ( $p < 0,001$ ).

Анализ ЭХО КГ параметров диастолической функции ЛЖ у пациентов подгруппы лечения с «псевдонормальным» типом НДФ ЛЖ ( $n = 35$ ) показал, что в подгруппе ШВ имеет место достоверное уменьшение всех размеров ЛП уже ко второму осмотру ( $p = 0,042$ ), соответственно, через год эта динамика продолжилась ( $p = 0,001$ ), в то время как в группе монотерапии расилезом данные изменения наблюдались только через 12 месяцев наблюдения ( $p = 0,049$ ). Конечно-диастолический объем ЛЖ в обеих подгруппах статистически значимо уменьшался только через 12 месяцев наблюдения (в подгруппе ША  $p = 0,032$ , ШВ –  $p = 0,001$ ), а конечно-систолический объем ЛЖ в подгруппе ШВ – уже ко второму осмотру и в обеих подгруппах через год наблюдения ( $p = 0,008$  и  $p = 0,001$  соответственно). Сократительная способность миокарда сохранялась в пределах нормальных значений. Внутригрупповых различий показателей максимальной скорости транс-аортального кровотока не выявлено, она достоверно снижалась в обеих подгруппах лечения ПИР ( $p = 0,024$  и  $0,001$  соответственно). Продолжительность систолы левого желудочка в подгруппе лечения ШВ достоверно сокращалась уже ко второму осмотру ( $p = 0,045$ ), но к концу года этот показатель достиг нормаль-

ных показателей в обеих подгруппах ( $p = 0,008$  и  $0,001$  соответственно). Продолжительность диастолы левого желудочка у больных IIIA подгруппы достоверно увеличилась через 12 месяцев наблюдения ( $p = 0,070$  ко второму осмотру, а к концу года наблюдения  $p = 0,001$ ), в то время как исследование этого показателя у больных IIIB подгруппы выявило его повышение уже на момент выписки из стационара ( $p = 0,024$ ) и через год наблюдения ( $p = 0,001$ ). Время изообъемной релаксации сокращалась в обеих подгруппах, причем более высокий уровень значимости различий получен в подгруппе комбинированной терапии IIIB ( $p = 0,008$  ко второму осмотру и  $p = 0,001$  через год наблюдения). Максимальная скорость кровотока в период раннего диастолического наполнения левого желудочка не изменялась в обеих подгруппах в течение года ( $p = 0,145$  и  $0,102$  соответственно), а максимальная скорость кровотока в период позднего диастолического наполнения левого желудочка в обеих подгруппах снижалась через 12 месяцев наблюдения ( $p = 0,002$  и  $0,001$  соответственно). Соотношение пиковых скоростей трансмитрального кровотока (Е/А) высоко достоверно снижалось в обеих подгруппах лечения ( $p = 0,008$  и  $0,002$  соответственно).

Сравнительный динамический анализ основных показателей, характеризующих функциональное состояние правых отделов сердца в подгруппе монотерапии расилезом (IIIA) и комбинированного лечения ПИР + АРА (IIIB), показал достоверное уменьшение продольного, поперечного размеров, а также площади ПП в

обеих подгруппах лечения ( $p < 0,001$  и  $\leq 0,001$ ). Максимальная скорость кровотока в легочной артерии статистически значимо уменьшалась ко второму осмотру ( $p = 0,003$  и  $0,001$ ), к концу первого года наблюдения – высоко достоверно в обеих подгруппах лечения ( $p < 0,001$ ). Продолжительность диастолы правого желудочка имела тенденцию к увеличению на момент выписки из стационара ( $p = 0,173$ ), которая через год наблюдения приобрела статистическую достоверность у больных как подгруппы лечения расилезом, так и подгруппы комбинированной терапии ( $p = 0,042$  и  $0,025$ ). Средние значения соотношения пиковых скоростей Е/А трансмитрального кровотока имели тенденцию к снижению на момент выписки из стационара ( $p = 0,090$  и  $0,060$  соответственно), но через 12 месяцев наблюдения за больными достоверно уменьшились ( $p < 0,001$ ). Размер нижней полой вены и коэффициент ее коллабирования статистически значимо уменьшались в обеих подгруппах лечения уже ко второму осмотру и затем к концу первого года наблюдения ( $p < 0,001$ ) (табл. 2).

Заслуживает внимания выявленная нами динамика КРП в различных группах наблюдения. К моменту выписки (на 15–18 день госпитализации) отмечено максимальное нарастание КРП, измеренной в вертикальном положении, в подгруппе терапии ПИР – на 105,9 % (от исходного  $12,7 \pm 3,9$  до  $26,16 \pm 2,8$  мкМЕд/мл,  $p = 0,001$ , табл. 2). Через 12 месяцев данная закономерность сохранилась, содержание «прямого ренина» превысило исходные значения на

Таблица 2

Распределение вариантов НДФ ЛЖ, полученных исходно и через год наблюдения

Варианты нарушения диастолической функции ЛЖ	Структура заболеваний пациентов, включенных в исследование											
	Органические кардиомиопатии с НСФ ЛЖ (ФВ $\leq 30$ %)		ИБС + ПИКС с НСФ ЛЖ (ФВ 35–40 %)		ИБС + АГ + ПИКС с НДФ ЛЖ (ФВ $\leq 50$ %)		ГБ II–III ст, АГ 2–3 с диастолической дисфункцией ЛЖ (ФВ 50–56 %)		Рефрактерная АГ с диастолической дисфункцией ЛЖ (ФВ $\geq 70$ %)		Всего	
	21	13,6 %	37	23,9 %	45	29,0 %	24	15,4 %	28	18,1 %	155	100 %
«Аномальный», Е/А < 1,0:												
исходно	–	–	6	16,2 %	12	26,7 %	11	45,8 %	12	42,9 %	41	26,5 %
через год наблюдения	–	–	6	17,1 %	13	30,2 %	13	59,1 %	15	57,7 %	47	32,6 %
«Псевдонормальный», Е/А = 1,0–1,6												
исходно	21	100 %	31	83,8 %	33	73,3 %	13	54,7 %	16	57,1 %	114	73,5 %
через год наблюдения	18	100 %	29	82,9 %	30	69,8 %	9	40,9 %	11	42,3 %	97	67,4 %

Таблица 3

Динамика изменения показателей КРП, измеренной в вертикальном положении, МАУ и расчетной СКФ в подгруппах терапии на вторые, пятнадцатые сутки госпитализации и через 12 месяцев периода наблюдения

Показатель	Группы сравнения (лечения)											
	иАПФ (I группа)			АРА (II группа)			III группа					
							IIIА (ПИР)			IIIВ (ПИР +АРА)		
	абс.	%	p	абс.	%	p	абс.	%	p	абс.	%	p
КРП исходно	16,7 ± 4,7			17,2 ± 5,1			12,7 ± 3,9			13,6 ± 3,9		
КРП при выписке из стационара	27,55 ± 3,9	↑ 64,9	0,021	30,96 ± 3,9	↑ 80,0	0,007	26,16 ± 2,8	105,9	0,001	23,12 ± 4,4	↑ 70,0	0,001
КРП через год наблюдения	5,41 ± 0,9	↓ 41,9	0,001	3,96 ± 0,4	↓ 64,6	0,001	41,91 ± 5,3	↑ 20,9	0,048	38,08 ± 5,6	↑ 22,8	0,031
Динамика изменения КРП от исходных значений и через год наблюдения	↓ 67,6 %		<0,001	↓ 77,0 %		<0,001	↑ 230,0 %		<0,001	↑ 180,0 %		<0,001
МАУ исходно	215 ± 10,3			199 ± 12,7			162 ± 9,3			158 ± 13,3		
МАУ при выписке из стационара	191 ± 12,3	↓ 11,2	0,034	172 ± 13,5	↓ 13,6	0,033	137 ± 7,7	↓ 15,4	0,039	123 ± 8,7	↓ 22,2	0,004
МАУ через год наблюдения	149 ± 9,1	↓ 13,4	0,031	116 ± 6,1	↓ 12,8	0,042	91 ± 5,4	↓ 10,8	0,036	81 ± 4,1	↓ 7,9	0,049
Динамика изменений МАУ от исходных значений и через год наблюдения	↓ 30,7 %		0,001	↓ 41,7 %		0,001	↓ 43,8 %		0,001	↓ 48,7 %		0,001
СКФ исходно	69 ± 2,8			68 ± 2,2			74 ± 3,2			72 ± 3,2		
СКФ при выписке из стационара	71 ± 4,6	2,9	0,024	73 ± 1,06	7,4	0,031	78 ± 2,9	5,4	0,042	74 ± 1,8	2,8	0,021
СКФ через год наблюдения	74 ± 1,1	2,8	0,008	79 ± 1,7	1,3	0,037	89 ± 2,3	9,9	0,004	88 ± 3,1	6,6	0,001
Динамика изменения СКФ от исходных значений и через год наблюдения	↑ 7,2 %		0,001	↑ 16,2 %		0,001	↑ 20,3 %		0,001	↑ 22,2 %		0,001

230 % ( $p = 0,001$ ), составив  $41,91 \pm 5,3$  мкМЕд/мл (табл. 3).

Значительный рост КРП зафиксирован также в подгруппе мужчин и женщин, принимающих расилез в комбинации с лозартаном – на 70 % к моменту выписки из стационара ( $13,6 \pm 3,9$  и  $23,12 \pm 4,4$  мкМЕд/мл соответственно,  $p = 0,033$ ) и на 180 % в конечной точке наблюдения ( $38,08 \pm 5,6$  мкМЕд/мл,  $p = 0,001$ ). В отличие от однонаправленных изменений КРП в подгруппах IIIА и IIIВ, в группах терапии иАПФ и сартаном вектор динамики данного показателя изменялся. Так, в первой группе на 15–18 сутки увеличение КРП было менее значимо – на 64,9 % от исходных значений, однако достоверно: от  $16,7 \pm 4,7$  до  $27,55 \pm 3,9$  мкМЕд/мл,  $p = 0,021$ , в то время как через один год содержание «прямого ренина» снизилось на 67,6 % от исходного определения и на 80,1 % от максимального значения при выпис-

ке, составив  $5,41 \pm 0,9$  мкМЕд/мл, что отражает компенсаторное увеличение активности ренина плазмы. Во второй группе в указанные сроки мониторинга КРП увеличилась на 80 %: от  $17,2 \pm 5,1$  до  $30,96 \pm 3,9$  мкМЕд/мл,  $p = 0,007$ , а в последующем снизилась на 90 % от уровня, зафиксированного перед выпиской ( $3,96 \pm 0,4$  мкМЕд/мл), также отражая гиперактивность компонентов РААС, находящихся в начальной части ее каскада. Необходимо отметить, что в группах терапии ренитеком и лозартаном КРП спустя 12 месяцев была высоко достоверно ниже, чем ее уровни, зафиксированные на момент поступления в стационар ( $p < 0,001$ ). Выявленное нами значительное увеличение КРП в подгруппе терапии расилезом говорит о его высокой способности к снижению активации РААС. Умеренное увеличение КРП в подгруппе комбинации расилеза и лозартана, меньшее, чем в подгруппе терапии расилезом, но большее,

чем в группах лечения лозартаном или эналаприлом, где, напротив, отмечается уменьшение уровня «прямого ренина», позволяет сделать вывод, что расилез снижает активность РААС не только в монотерапии, но и в комбинации с сартаном, позволяя нивелировать компенсаторное увеличение активности ренина, ассоциированное с последним, что согласуется с ранее опубликованными данными о ренопротективном и кардиопротективном эффектах, проявляющихся независимо от снижения АД, и имеет благоприятные нейрогуморальные эффекты у пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью [5].

Обнаруженный ренопротективный эффект различных вариантов проводимой терапии подтвердился уменьшением МАУ, наиболее выраженным в процентном отношении в подгруппах пациентов на терапии расилезом и комбинации ПИР + АРА на 43,8 и 48,7 % от исходных значений соответственно ( $p = 0,001$ ), чем при терапии лозартаном (41,7 %;  $p = 0,001$ ) и ренитеком (33,02 %;  $p = 0,001$ ). Подобная динамика обнаружена и при исследовании расчетной СКФ, которая также более высоко достоверно увеличивалась в подгруппе ША – на 22,2 % от исходных данных ( $p = 0,001$ ), в подгруппе ШВ – на 20,3 % ( $p = 0,001$ ), при том что во II группе (терапия АРА) этот показатель составил 16,2 % ( $p = 0,001$ ), а в I группе (терапия иАПФ) – 7,2 % ( $p = 0,001$ ). Это позволяет говорить о большей эффективности расилеза, что отражает роль внутренних качеств антигипертензивных лекарственных средств в редукции величины глобального кардиоваскулярного риска (см. табл. 3).

Полученные нами результаты согласуются с данными исследований ANBP2 (АГ, 6083 больных, 4,1 года, 2003 г.) [6]; RESOLVD / Stage I (хроническая недостаточность кровообращения, 768 больных, 4,5 мес., 2000 г.) [7]; MICROHOPE (сахарный диабет 2-го типа + нефропатия, 3577 больных, 4 года, 2000 г.) [8]; ELITE II (хроническая недостаточность кровообращения, 3152 больных, 1,5 года, 2000 г.) [9]; CALM (АГ + инсулинонезависимый сахарный диабет, 199 больных, 24 нед., 2000 г.) [10]; LIFE (влияние лозартана на гипертрофию ЛЖ, 9193 больных, 5 лет, 2007 г.) [11]; ESPRIT (2003 г.) [12], исследовательской программы ASPIRE HIGHER (8600 больных): AVOID (алискирен в комбинации с лозартаном при диабетической нефропатии, 599 больных, 2008 г.) [13]; ALLAY (алискирен и в комбинации с лозартаном и гипертрофия ЛЖ, 2008 г.); ALOFT (алискирен, АГ и хроническая сердечная недостаточность, 2008 г.) [14]; ALTI-

TUDE (иАПФ, АРА, ПИР и нефропатия при сахарном диабете 2-го типа, 4 года, 2009 г.) [15], оценивших, соответственно, эффекты иАПФ, АРА, ПИР и комбинированной терапии ПИР и АРА, установивших достоверное снижение общей смертности, а также повторных госпитализаций, органопротективный эффект этих препаратов [16], без оценки их влияния на дисфункцию сердца и, прежде всего, варианты нарушения наполнения сердца в диастолу, что и было проведено нами в настоящем исследовании впервые в России.

Следует иметь в виду, что подавляющему большинству больных АГ уже на первом этапе лечения необходима комбинированная антигипертензивная терапия, и, как показано в клинических исследованиях программы ASPIRE HIGHER, в составе комбинаций расилез сохраняет свою эффективность независимо от исходной активности ренина плазмы [17]. Оценка эффективности ПИР у больных ХСН весьма актуальна, поскольку на сегодняшний день нет сомнений в том, что применение сартанов и иАПФ в лечении АГ, а также при ХСН сопровождается увеличением активности ренина плазмы, и зачастую такая монотерапия оставляет высокий остаточный риск сердечно-сосудистых осложнений [18]. Наибольшая эффективность ПИР очевидна при тех вариантах АГ, при которых отмечается тенденция к повышению плазменной активности ренина (эссенциальная АГ, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, хроническая почечная недостаточность).

## ВЫВОДЫ

1. Годичная терапия иАПФ, АРА и ПИР уменьшает выраженность ремоделирования сердца у декомпенсированных пациентов, способствует достоверному уменьшению размеров обоих предсердий к 12-му месяцу наблюдения у пациентов с «аномальным», «псевдонормальным» вариантами нарушения диастолического наполнения ЛЖ, что свидетельствует об адаптивном характере этого лечения.

2. На фоне 12-месячной терапии больных ХСН иАПФ, АРА, ПИР и комбинацией ПИР + АРА имеет место достоверное уменьшение максимального ( $p < 0,001$ ), продольного ( $p < 0,006$ ) размеров ЛП и его площади ( $p < 0,007$ ), поперечного размера ( $p < 0,046$ ) и площади ПП ( $p < 0,011$ ) наряду с тенденцией к уменьшению продольного его размера ( $p < 0,071$ ), что связано с уменьшением гемодинамической нагрузки на ЛП и ПП и свидетельствует об адаптивном характере этого процесса.

3. Анализ показателей, характеризующих ДФ ЛЖ, продемонстрировал уменьшение «псевдонормализации» трансмитрального кровотока, что проявилось достоверным снижением его максимальной скорости в период раннего диастолического наполнения ЛЖ ( $p < 0,001$ ) и уменьшением соотношения пиковых скоростей Е/А ТМК ( $p < 0,001$ ), свидетельствующих, в свою очередь, об уменьшении жесткости ЛЖ и улучшении его наполнения не только в период ранней диастолы, но и в период позднего диастолического наполнения ЛЖ за счет увеличения систолы ЛП.

4. Динамическое наблюдение за больными с прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью на фоне проведения 12-месячной терапии больных иАПФ, АРА, ПИР и комбинации ПИР + АРА выявило достоверное уменьшение частоты повторных госпитализаций по поводу всех кардиальных причин ( $p < 0,001$ ), позитивную динамику течения ХСН в виде достоверного увеличения числа больных, имеющих клинические проявления ХСН I функционального класса (NYHA) ( $p = 0,014$ ).

5. Обнаруженное значительное увеличение концентрации ренина плазмы у больных, леченных алискиреном (подгруппа IIIA), на 105,9 % уже к моменту выписки из стационара и на 230 % через 12 месяцев терапии, а также в подгруппе IIIВ пациентов, принимающих расилез в комбинации с лозартаном (на 70 % к моменту выписки и на 180 % в конечной точке наблюдения), свидетельствует о высокой способности этого препарата к снижению активности РААС в начальной части ее каскада.

6. Менее выраженное увеличение концентрации ренина плазмы в подгруппе IIIВ, чем в подгруппе IIIA, но большее, чем в группах лечения ренинеком или лозартаном, где, наоборот, отмечено уменьшение уровня «прямого ренина», свидетельствует о том, что алискирен нивелирует компенсаторное увеличение активности ренина, имеющее место при лечении иАПФ и сартанами, применение которых, таким образом, способствует сохранению достаточно высокого остаточного сердечно-сосудистого риска.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McMurray J.J., Pfeffer M.A., Swedberg K., Dzau V.J. Which inhibitor of the renin-angiotensin system should be used in chronic heart failure and acute myocardial infarction? // *Circulation*. 2004. 110. 3281–3288.

2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Российские рекомендации РМОАГ и ВНОК (третий пересмотр). М., 2008.

Diagnosis and treatment of hypertension / Russian RMOAG recommendations and GFCF (third revision). М., 2008.

3. Berreklouw S. Диастолическая дисфункция правого желудочка при сердечной недостаточности // *Русский мед. журн.* 1996. 4. <http://www.kuban.su/medicine/shtm/baza/rmj/96-5/card.htm#R5>.

Berreklouw S. Right ventricular diastolic dysfunction in heart failure // *Russkii med. zhurn.* 1996. 4. <http://www.kuban.su/medicine/shtm/baza/rmj/96-5/card.htm#R5>.

4. Мареєв В.Ю. Основные достижения в области понимания, диагностики и лечения ХСН в 2003 году (часть 1) // *Сердечная недостаточность*. 2004. 5. (1). 25–31.

Mareev V.Yu. Major advances in the understanding, diagnosis and treatment of CHF in 2003 (Part 1) // *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2004. 5. (1). 25–31.

5. Pimenta E., Oparil S. Role of aliskiren in cardio-renal protection and use in hipertensives with multiple risk factors // *Vasc. Health Risk. Manag.* 2009. 5. 553–569.

6. Wing L.M.H., Reid C.M., Ryan P. et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly // *N. Engl. J. Med.* 2003. 348. 583–592.

7. The Randomised Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Investigators. Effect of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. The Randomised Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction Pilot Study // *Circulation*. 2000. 101. 378–384.

8. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of HOPE study and MICRO-HOPE substudy // *Lancet*. 2000. 355. 253–259.

9. Appel L.J. The verdict from ALLHAT: thiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension // *JAMA*. 2002. 288. 3039–3042.

10. Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen I. et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria (CALM) study // *BMJ*. 2000. 321. 1440–1444.

11. Wachtell K., Okin P.M., Olsen M.H. et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE Study // *Circulation*. 2007. 116. 700–705.

12. Sharma A.M., Hollander A., Koster J. On behalf of the Efficacy and Safety in Patients with Renal Impairment treated with Telmisartan (ESPRIT) Study Group. Telmisartan in patients with mild/moderate hypertension and chronic kidney disease // *Clin. Nephrol.* 2005. 63. 250–257.
13. Parving H.H., Persson F., Lewis J.B. et al. AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy // *N. Engl. J. Med.* 2008. 358. 2433–2446.
14. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design // *Nephrol. Dial Transplant.* 2009. 24. 1663–1671.
15. Garg R., Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure // *JAMA.* 1995. 273. 1450–1456.
16. Stanton A.V., Dicker P., O'Brien E.T. Aliskiren monotherapy results in the greatest and the least blood pressure lowering in patients with high- and low-baseline PRA levels, respectively // *Am. J. Hypertens.* 2009. 22. 954–959.
17. Арутюнов Г.П. Прямое ингибирование ренина – инновационный подход к блокаде РААС // *Consilium medicum.* 2009. 11. (5). 15–20.
- Arutyunov G.P. Direct renin inhibition – an innovative approach to the blockade of the RAAS // *Consilium medicum.* 2009. 11. (5). 15–20.
18. Wood J.M., Maibaum J., Rahuel J. et al. Structure – based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003. 308. 698–705.

## TRIPLE NEUROHUMORAL BLOCKADE IN THE THERAPY OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE, EFFICACY AND SAFETY

Irina Viktorovna ARUTYUNYAN<sup>1</sup>, Zoya Gennadyevna BONDAREVA<sup>2</sup>,  
Yulia Sergeevna EKIMOVA<sup>3,4</sup>, Oksana Vasil'evna TSYGANKOVA<sup>2</sup>,  
Elena Leonidovna FEDOROVA<sup>3</sup>, Rustem Yusufovich ISLYAMOV<sup>1</sup>,  
Aleksai Veniaminovich PODERGIN<sup>1</sup>, Nina Mikhailovna PAVLOVA<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Municipal Clinical Hospital for Emergency Medical Care № 2  
630054, Novosibirsk, Turgenev str., 155

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University  
630091, Novosibirsk, Krasnyi av., 52

<sup>3</sup> Institute of Internal Medicine SB RAMS  
630117, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

<sup>4</sup> Novosibirsky State University  
630090, Novosibirsk, Pirogov str., 2

The initial parameters of heart morphometry in patients with chronic heart failure (CHF) have been studied by means of echocardiography. The influence of therapy with the inhibitor of angiotensin converting enzyme (iACE) – renitec, sartan (losartan), direct inhibitor of renin (DIR) – rasilezom and combination therapy with DIR + antagonists (blockers) of angiotensin receptors II (ARA and BRA) on indexes of systolic and diastolic heart function has been estimated. The efficacy and safety of the therapy for patients with circulatory decompensation have been evaluated and the kidneys functional ability in the dynamics has been judged. Synchronous and unidirectional changes of the early diastolic period of the right and left ventricles in patients using triple neurohumoral blockade (iACE or ARA, aldosterone and  $\beta$ -blockers antagonists) have been revealed. That contributed to the optimization of systolic and diastolic heart function in the process of forming chronic heart failure, significantly reduced the incidence of exacerbation of CHF symptoms, rehospitalization for heart failure decompensation during the year. Direct renin inhibitors – rasilez both in monotherapy and in combination with losartan provides a hypotensive action and corrects cardiac dysfunction in patients with refractory hypertension and chronic heart failure, and has quite few adverse events.

**Key words:** Chronic heart failure, hypertension, losartan, rasilez, left ventricular diastolic dysfunction.

**Arutyunyan I.V.** – cardiologist the highest category, head of cardiology department, e-mail: cardiac@mbit.ru

**Bondareva Z.G.** – doctor of medical sciences, professor, head of the chair of emergency therapy of faculty for advanced training and postgraduate preparation for physicians, e-mail: elena.fedor@mail.ru

**Ekimova Yu.S.** – researcher, assistant of the chair of fundamental medicine, e-mail: yuliya.ekimova@mail.ru

**Tsygankova O.V.** – candidate of medical sciences, assistant professor of the chair for emergency therapy of faculty for advanced training and postgraduate preparation for physicians, e-mail: oksana\_c.nsk@mail.ru

**Fedorova E.L.** – doctor of medical sciences, researcher, e-mail: elena.fedor@mail.ru

**Islyamov R.Yu.** – physician of the highest category, deputy chief physician of therapeutic hospital, e-mail: bsmp2@mbit.ru

**Podergin A.V.** – candidate of medical sciences, physician of the highest category, the chief physician, e-mail: bsmp2@mbit.ru

**Pavlova N.M.** – cardiologist of the highest category, deputy chief physician for medical expertise, deputy chairman of the local ethics committee, e-mail: bsmp2@mbit.ru