

ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II ЛОЗАРТАНА И ЕГО КОМБИНАЦИИ С ДИУРЕТИКОМ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С ГИПЕРТРОФИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

С.Н. Толпыгина¹, Е.В. Ощепкова², Л.М. Сергакова², А.Н. Рогоза²

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва

² Институт клинической кардиологии им А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росмедтехнологий, Москва

Влияние блокатора рецепторов ангиотензина II лозартана и его комбинации с диуретиком на структурно-функциональное состояние миокарда у больных артериальной гипертонией с гипертрофией левого желудочка

С.Н. Толпыгина¹, Е.В. Ощепкова², Л.М. Сергакова², А.Н. Рогоза²

1 - Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва

2 - Институт клинической кардиологии им А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росмедтехнологий, Москва

Цель. Сравнить влияние длительной терапии лозартаном (одним и в комбинации с гидрохлортиазидом) и амлодипином на структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка (ЛЖ) и уровень артериального давления (АД) у больных артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. В исследование включены 25 женщин и 27 мужчин, больных эссенциальной АГ 1-2 степени (16/36) с гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭХО-КГ). После 3-х нед «отмывочного» периода больные были рандомизированы в группы лозартана и амлодипина. В группу лозартана включены 34 больных, 17 из которых из-за недостаточной эффективности 4-недельной монотерапии лозартаном в дозе 50 или 100 мг/сут были переведены на прием комбинированного препарата, содержащего 50 мг лозартана и 12,5 мг гидрохлортиазид (ГХТ). Группу амлодипина составили 17 больных, у 10 из которых через 4 нед терапии из-за недостаточного гипотензивного эффекта доза амлодипина была увеличена с 5 до 10 мг. Исходно и через 24 нед терапии проводили суточное мониторирование АД (СМАД) и оценивали структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ методом ЭХО-КГ с определением размеров полостей, толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ТЗС) ЛЖ и расчетом индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ).

Результаты. Терапия лозартаном (50мг/сут) в течение 4 нед привела к значимому снижению офисного АД на $14,1 \pm 2,2/8,2 \pm 1,4$ мм рт.ст. ($p < 0,01$), среднесуточных значений систолического АД (САД) на $15,1 \pm 2,4$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), диастолического АД (ДАД) на $8,9 \pm 1,7$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), дневных и ночных средних значений и показателей нагрузки давлением САД и ДАД. Присоединение к терапии ГХТ приводило к дальнейшему снижению средних значений АД в ночное время, величины пульсового АД за сутки и ночью, улучшению суточного ритма АД и увеличило число больных, достигших нормализации АД с 50 до 75%. Монотерапия амлодипином в течение 24 нед (средняя доза 8 мг/сут) у 15 больных обеспечила снижение офисного АД на $24,1 \pm 3,6/15,2 \pm 2,3$ мм рт.ст. ($p < 0,01$). По данным СМАД, выявлено достоверное снижение САД и ДАД и показателей нагрузки давлением. Терапия амлодипином не изменяла выраженность суточного ритма АД и степень ночного снижения САД и в целом по группе оставалась недостаточной. Сравнительная оценка показала сходную антигипертензивную эффективность двух типов терапии. Терапия лозартаном и его комбинацией с ГХТ привела к регрессу ГЛЖ у всех больных, нормализации геометрии ЛЖ у 33% больных, улучшению диастолической функции ЛЖ у 88,2%. Снижение ИММЛЖ (на 12,8%) происходило за счёт уменьшения как ТЗС ЛЖ, так и ТМЖП. Сравнительный анализ показал, что терапия лозартаном и его комбинация с ГХТ в большей степени, чем терапия амлодипином, уменьшала ИММЛЖ (12,0% против 6,7% $p < 0,01$), относительную толщину стенок и улучшала показатели диастолической функции.

Заключение. При сопоставимом антигипертензивном эффекте терапия лозартаном и его комбинацией с ГХТ превосходит амлодипин в отношении регресса гипертрофии, улучшении геометрии и диастолической функции ЛЖ, что подтверждает наличие у лозартана дополнительных кардиопротективных свойств.

Ключевые слова: артериальная гипертония, гипертрофия левого желудочка, сравнительное исследование, блокаторы рецепторов к ангиотензину, антагонисты кальция, лозартан, амлодипин.

РФК 2008;1:67-75

Effect of angiotensin-II receptor antagonist losartan and its combination with diuretics on myocardial morpho-functional conditions in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy

S.N. Tolpygina¹, E.V. Oshepkova², L.M. Sergakova², A.N. Rogozha²

1 - State Research Center of Preventive Medicine of Rosmedtechnology, Moscow

2 - Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Russian Cardiological Research Complex of Rosmedtechnology, Moscow

Aim. To compare the effects of long-term therapy with angiotensin-II receptor antagonist losartan, alone or in combination with hydrochlorothiazide, and amlodipine treatment on left ventricular morpho-functional variables and blood pressure (BP) in hypertensive patients.

Material and methods. 25 women and 27 men (average age $52,7 \pm 1,2$ y.o.) with essential hypertension (1-2 grade) and left ventricular hypertrophy (LVH) were included into the study. After 3 week washout period the patients were randomized in 2:1 fashion to receive either losartan ($n=34$) or amlodipine ($n=17$). In 17 patients with insufficient response to losartan monotherapy (50-100mg/day) hydrochlorothiazide (12,5mg) was added to losartan (50mg) 4 weeks later. The daily dose of amlodipine was increased from 5 to 10 mg in 10 patients. At baseline and after 24 weeks of treatment 24-h BP monitoring and echocardiography (with evaluation of cardiac chamber dimensions, inter-ventricular septal and posterior wall thickness, left ventricular mass index -LVMI) were performed.

Results. 4-week losartan treatment significantly decreased clinic BP ($-14,1 \pm 2,2/8,2 \pm 1,4$ mm Hg, $p < 0,01$), mean daily systolic and diastolic BP ($-15,1 \pm 2,4$ mm Hg and $-8,9 \pm 1,7$ mm Hg, $p < 0,001$), mean day-time and night-time BP and systolic and diastolic BP load in 34 patients. Addition of hydrochlorothiazide induced a further decrease of mean night-time BP, pulse BP, improved circadian rhythm and normalized BP in 75% of patients compared with 50% in losartan alone. Significant decrease of clinic BP ($-24,1 \pm 3,6/15,2 \pm 2,3$, $p < 0,01$), mean daily systolic and diastolic BP and BP load were noticed at 24 week of amlodipine treatment. Circadian BP rhythm didn't change; night-time decrease of BP was insufficient. Antihypertensive efficacy was similar in both groups. Losartan, alone or combined with hydrochlorothiazide, caused regression of LVH in all patients, normalized geometry of left ventricle in 33% of patients and improved left ventricular diastolic function in 88,2% of patients. LVMI decreased due to reduction of wall thickness. Changes in LVMI, relative wall thickness and diastolic function in losartan group were greater than those obtained in amlodipine group.

Conclusion. Losartan, administered alone or combined with hydrochlorothiazide, has the greater effect on LVH, geometry and diastolic function of left ventricle compared with amlodipine. These results give evidence that losartan has cardioprotective and possibly other pleiotropic effects.

Key words: arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, comparative study, angiotensin-II receptor antagonists, calcium channel blockers, losartan, amlodipine

Rational Pharmacother. Card. 2008;1:67-75

Артериальная гипертония (АГ) – одно из самых распространенных заболеваний в мире [1] и ведущая причина смертности и инвалидности среди населения – от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Больные АГ имеют в 2-3 раза более высокий уровень ССЗ офисного АД (инсульт, ИБС) и смертности, чем люди, не страдающие АГ [2]. Абсолютный риск развития ССЗ у лиц, страдающих АГ, определяется не только и не столько уровнем АД, но и наличием поражения органов-мишеней (ПОМ), таких как гипертрофия миокарда ЛЖ (ГЛЖ), поражение почек, атеросклероз сосудов, а также ассоциированных клинических состояний (установленные ССЗ, сахарный диабет) и факторов риска ССЗ. Своевременное и адекватное лечение ССЗ способно улучшить прогноз жизни и снизить риск развития осложнений. Хотя первичной целью лечения больных АГ является адекватный контроль АД, медикаментозное лечение призвано, в конечном итоге, снижать заболеваемость и смертность.

Широкое использование антигипертензивных средств привело за последние десятилетия к значительному снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [3], однако их уровень всё ещё остаётся высоким. Снижение распространенности ССЗ, связанное с лечением АГ, произошло, в основном, за счёт уменьшения частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта, тогда как частота развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) продолжает расти [4]. В половине случаев ХСН развивается вследствие диастолической дисфункции гипертрофированного ЛЖ (ЛЖ) при его нормальной фракции выброса. [4]. Регресс гипертрофии ЛЖ на фоне лечения АГ может способствовать не только предотвращению развития ХСН, но и, как показало недавно отметившее свой 5-летний юбилей самое крупномасштабное исследование, LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension), снижению комбинированного риска сердечно-сосудистых событий (инфарктов, инсультов и смерти от сердечно-сосудистых причин) [5]. Исследование LIFE впервые продемонстрировало превосходство одного гипотензивного препарата над другим гипотензивным препаратом в отношении снижения комбинированного риска сердечно-сосудистых осложнений: лозартан (антагонист рецепторов ангиотензина II) снижал комбинированный риск таких осложнений на 13% больше, чем β -блокатор атенолол. Эти данные чрезвычайно важны, поскольку до сих пор снижение АД β -блокаторами и диуретиками считается лечением первой линии.

Современные требования к антигипертензивной терапии включают в себя не только нормализацию АД, но и обеспечение органопротективного действия за счет влияния на нейро-гуморальные системы (симпато-адреналовую, ренин-ангиотензиновую и т.д.) [6-8]. Способность воздействовать на нейро-гуморальное звено патогенеза поражения органов-мишеней доказана

для ингибиторов АПФ (иАПФ) и антагонистов АТ1 рецепторов ангиотензина II (АРА). Однако предполагается, что АРА обеспечивают более выраженное органопротективное действие [9-11].

В последних Европейских рекомендациях по АГ [12] указано, что иАПФ и АРА, возможно, более эффективны в отношении регресса ГЛЖ [13], в том числе за счет воздействия на развитие миокардиального фиброза [14,15]. АРА прочно заняли свое место среди основных классов антигипертензивных препаратов. Для них введены новые дополнительные показания – метаболический синдром и фибрилляция предсердий (то же касается иАПФ). Таким образом, в показаниях к предпочтительному назначению данной группы препаратов при АГ значатся: ХСН, перенесенный инфаркт миокарда, диабетическая и недиабетическая нефропатия, ГЛЖ, фибрилляция предсердий, метаболический синдром.

Антагонисты кальция (АК) являются одной из самых хорошо изученных групп антигипертензивных препаратов. Для дигидропиридиновых АК в последних рекомендациях сохранились все показания (изолированная систолическая АГ, пожилой возраст, стенокардия, атеросклероз периферических артерий, беременность) и добавилось новое – ГЛЖ. При наличии у больного ГЛЖ врач с равным основанием может выбрать и назначить иАПФ, АРА и дигидропиридиновые антагонисты кальция.

Поводом для внесения ГЛЖ в перечень показаний к назначению АК послужили данные ряда крупных исследований, показавших равную с иАПФ (лизиноприл, эналаприл, фозиноприл) эффективность ряда препаратов данной группы (амлодипин, нифедипин) в отношении регресса ГЛЖ [16-18]. Однако в настоящее время нет данных крупных сравнительных исследований о влиянии АРА и АК на регресс ГЛЖ.

Амлодипин – дигидропиридиновый АК второго поколения. Высокая эффективность и хорошая переносимость этого препарата, а также удобство назначения (1 раз в день) способствовали тому, что амлодипин использовался в качестве стандарта АК в многочисленных контролируемых исследованиях по длительному лечению АГ и ИБС [16,19-21].

Планируя данное исследование мы предполагали, что включение амлодипина как препарата сравнения позволит оценить антигипертензивную эффективность лозартана (блокатора рецепторов АII) и выявить наличие или отсутствие у него дополнительного влияния на регресс ГЛЖ, не связанного со снижением АД.

Цель исследования – изучить влияние длительной терапии блокатором рецепторов ангиотензина II лозартаном (Козаар, MSD) и его комбинации с гидрохлортиазидом (Гизаар, MSD) в сравнении с амлодипином (Норваск, Pfizer) на структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ у больных АГ.

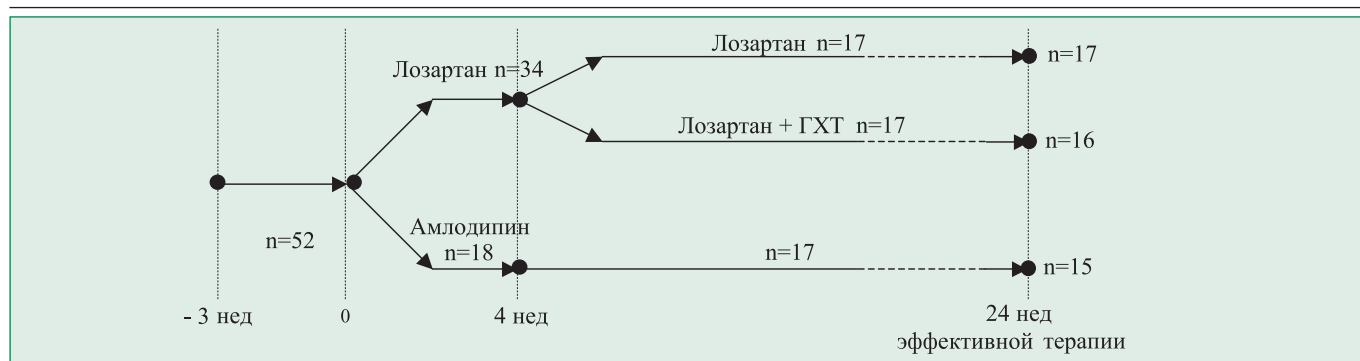


Рисунок 1. Дизайн исследования

Материал и методы

В исследование были включены больные с АГ с ГЛЖ по данным ЭХО-КГ. Диагноз АГ был верифицирован при клиническом обследовании по двухэтапной схеме в НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова [22]. Критериями исключения были: вторичные формы АГ, эндокринные заболевания, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), ИБС, сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца (частая экстрасистолия, мерцательная аритмия), заболевания почек, наличие двустороннего стеноза почечных артерий, нарушение функции печени (уровни билирубина и/или печёночных ферментов в 2 и более раза больше нормы), ангионевротический отек в анамнезе.

В исследование вошли 52 больных АГ I-II ст. (I ст. – 16 больных, II ст. – 36 больных), среди которых было 25 женщин и 27 мужчин в возрасте 35-65 лет (средний возраст $52,7 \pm 1,2$ года), средняя длительность АГ составила $15,3 \pm 1,2$ лет, средний индекс массы тела (ИМТ) – $29,5 \pm 0,5$ кг/м², АД – $159,7 \pm 2,6/101,1 \pm 1,5$ мм рт.ст.

После 3-недельного «отмывочного» периода больные были рандомизированы в группы лозартана и амлодипина. В группу лозартана вошли 34 больных, 17 из которых из-за недостаточной эффективности монотерапии лозартаном в дозе 50 или 100 мг/сут в течение

4-х нед были переведены на прием комбинированного препарата, содержащего 50 мг лозартана и 12,5 мг гидрохлортиазида (ГХТ). Группу амлодипина составили 18 больных, десяти из которых через 4 нед терапии из-за недостаточного гипотензивного эффекта доза амлодипина была увеличена с 5 до 10 мг. Исследуемые препараты пациенты принимали утром в одно и то же время (рис. 1).

Группы больных оказались сопоставимы по большинству исходных показателей (табл. 1).

Из 52 больных досрочно из исследования выбыло 4: один – из-за нарушения протокола, двое – из-за отсутствия гипотензивного эффекта (1-лозартан+ГХТ, 1-амлодипин), один – из-за развития отеков на фоне терапии амлодипином.

У всех больных определялся суточный профиль АД с помощью неинвазивного монитора "SpaceLabs 90207" (США), который автоматически измерял и сохранял в памяти величины АД на протяжении 24-26 ч с интервалами 15-30 мин днём (с 6 до 23 ч) и 30-60 мин ночью (с 23 до 6 ч). Исследование начиналось в 9-12 ч утра и продолжалось не менее 26 ч, так как первые 2 ч в анализ не включались. Обработку данных производили по специальным программам, созданным в отделе НМДИ НИИ кардиологии РКНПК Росмедтехнологий.

В суточном профиле АД (СПАД) рассчитывали ус-

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика больных АГ (М±m)

Показатель	1 гр. (лозартан)	2 гр. (лозартан+ГХТ)	1 гр.+ 2 гр. (лозартан+ГХТ)	3 гр. (амлодипин)
Число больных	17	17	34	17
мужчины/женщины	4 / 13	10 / 7	14/20	12 / 5
Возраст, годы	$52,9 \pm 2,2$	$52,9 \pm 2,0$	$52,9 \pm 1,5$	$52,3 \pm 2,3$
Длительность АГ, годы	$13,2 \pm 2,6$	$16,8 \pm 2,1$	$14,8 \pm 1,6$	$16,2 \pm 1,7$
Ст. тяжести 1/2	5/12	6/11	11/23	5/12
САД кл., мм рт.ст.	$155,2 \pm 2,8$	$160,6 \pm 5,3$	$157,9 \pm 3,0$	$163,3 \pm 4,9$
ДАД кл., мм рт.ст.	$97,5 \pm 2,2$	$100,9 \pm 2,1$	$99,2 \pm 1,5$	$104,9 \pm 3,1$
ИММЛЖ, г/м ²	$124,1 \pm 5,9^*$	$137,8 \pm 4,1$	$130,9 \pm 3,7$	$133,1 \pm 3,0$
ОТС	$0,454 \pm 0,01$	$0,472 \pm 0,007$	$0,463 \pm 0,006$	$0,461 \pm 0,01$
Е/А	$0,79 \pm 0,06$	$0,79 \pm 0,06$	$0,79 \pm 0,04$	$0,79 \pm 0,06$
Время замедления Е, с	$0,160 \pm 0,01$	$0,185 \pm 0,01$	$0,171 \pm 0,007$	$0,164 \pm 0,01$
ПИР, с	$0,107 \pm 0,005$	$0,107 \pm 0,004$	$0,107 \pm 0,003$	$0,104 \pm 0,006$
САД кл. и ДАД кл. – офисные значения САД и ДАД				

реднённые по времени значения САД и ДАД за три временных промежутка - 24 часа, день и ночь; пульсовое АД (ПАД) рассчитывали как разницу САД и ДАД (повышенным считали ПАД > 53 мм рт.ст.). "Нагрузку давлением" для САД и ДАД (за 24 ч., день, ночь) оценивали по двум показателям: индексу времени (ИВ) и нормированному индексу площади (НИП) АД.

Выраженность суточного ритма АД оценивали по степени ночного снижения (СНС) САД и ДАД, рассчитанной по разнице между средними величинами АД за день и ночь, соотносённую со средними дневными величинами АД (в %).

Оценка структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ проводилась методом эхокардиографии (Эхо-КГ) с определением размеров полостей, толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ТЗС) ЛЖ. Массу миокарда ЛЖ рассчитывали по формуле [23] и индексировали к площади поверхности тела (ИММЛЖ, г/м²). За ГЛЖ принимались ИММЛЖ > 100 г/м² у женщин и > 120 г/м² у мужчин. Ремоделирование ЛЖ оценивали по относительной толщине стенок (ОТС) ЛЖ - отношению суммы ТМЖП и ТЗС к конечно - диастолическому размеру ЛЖ. За норму считали показатель ОТС $< 0,45$. Выделяли следующие виды ремоделирования: 1) концентрическое ремоделирование: нормальный индекс ИММЛЖ и ОТС $> 0,45$; 2) концентрическая гипертрофия: увеличение ИММЛЖ и ОТС $> 0,45$; 3) эксцентрическая гипертрофия: увеличение ИММЛЖ при нормальной ОТС ($< 0,45$). Исследование диастолической функции ЛЖ проводилось методом доплер-кардиографии (ДП-КГ) в импульсном режиме в 4-камерном сечении из апикального доступа. Определялись значения пиковых скоростей (см/с) раннего (Е) и позднего (А) наполнения ЛЖ и их соотношение (Е/А), измерялось время замедления (Вр. Зам, с) пика раннего диастолического наполнения (Е) и продолжительность периода изоволюмического расслабления (ПИР, с) - времени между окончанием кровотока в выносящем тракте ЛЖ и началом кровотока в приносящем. При оценке диастолической функции методом ДП-КГ за норму считали соотношение Е/А > 1 и ПИР < 100 мс.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета компьютерных программ Statistica 5.5 for Windows. При проведении параметрического анализа использовались парный и непарный t-критерии Стьюдента. Для оценки достоверности межгрупповых различий применяли непарный непараметрический метод анализа Манна-Уитни. Оценка динамики на фоне лечения проводилась с применением парного непараметрического метода анализа по Вилкоксоу. Для выявления взаимосвязи между показателями суточного профиля АД и структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ применяли метод линей-

ного корреляционного анализа по Спирману и множественный регрессионный анализ. Для выявления различий в частоте встречаемости определённого признака между различными выборками больных использовался точный тест Фишера. Использовались общепринятые критерии достоверности различий. Результаты представлены в виде $M \pm m$, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе исходного СПАД было выявлено повышение всех показателей, отражающих прессорную нагрузку АД (средние значения, ИВ и НИП), недостаточное ночное снижение САД и повышенное ПАД. При индивидуальном анализе показателей СПАД величина ПАД превышала норму у 31 больного (64,6%). Нарушение суточного ритма АД по СНС САД выявлено более чем у половины больных (52,1%), а по СНС ДАД – у 35,4% больных.

Средний ИММЛЖ исходно составлял $124,3 \pm 3,4$ г/м² у женщин и $139,5 \pm 4,0$ г/м² у мужчин, доля концентрической гипертрофии ЛЖ составила 35%, эксцентрической - 65%, нарушение диастолической функции по отношению $E/A < 1$ обнаружено у 86%, а ПИР > 100 мс – у 61% больных.

Таким образом, в данное исследование вошли больные АГ с ГЛЖ и, следовательно, с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [12].

Влияние 24-недельной терапии лозартаном, комбинацией лозартана с ГХТ и монотерапии амлодипином на суточный профиль АД у больных АГ

При анализе влияния 4-недельной монотерапии лозартаном в дозе 50 мг/сут на уровень АД и суточный профиль АД выявлено статистически значимое снижение АД на $14,1 \pm 2,2 / -8,2 \pm 1,4$ мм рт.ст. ($p < 0,01$), среднесуточных значений АД САД(24) на $15,1 \pm 2,4$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), ДАД(24) на $8,9 \pm 1,7$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), дневных и ночных средних значений и показателей "нагрузки давлением" САД и ДАД. Вариабельность АД и исходно нормальный суточный ритм на фоне лечения не менялись. Нормализация АД произошла у 17 (50%) больных, а по данным СПАД – у 44,1% больных в дневные часы и 29,4% – в ночные.

В группе больных, не достигших целевого уровня Офисного АД на фоне 4-недельной монотерапии лозартаном, тем не менее, отмечалось снижение средних значений САД и ДАД, а также нагрузки систолическим АД в дневные часы, однако отсутствовала достоверная динамика показателей "прессорной нагрузки" в ночные часы. Исходно группы значимо не различались по возрасту, степени тяжести, длительности АГ, среднегрупповым уровням Офисного АД, параметрам СПАД и

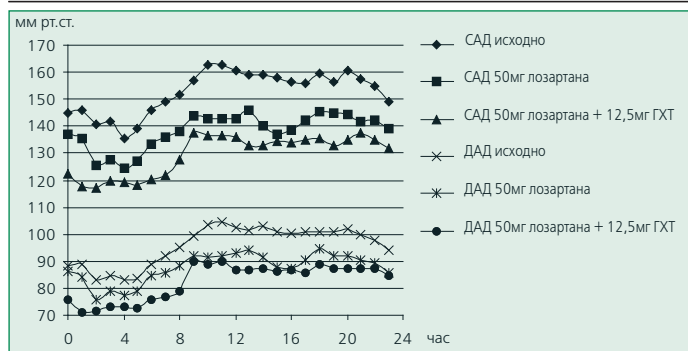


Рисунок 2. Динамика суточного профиля АД на фоне 24 нед терапии лозартаном и его комбинации с ГХТ (n=34)

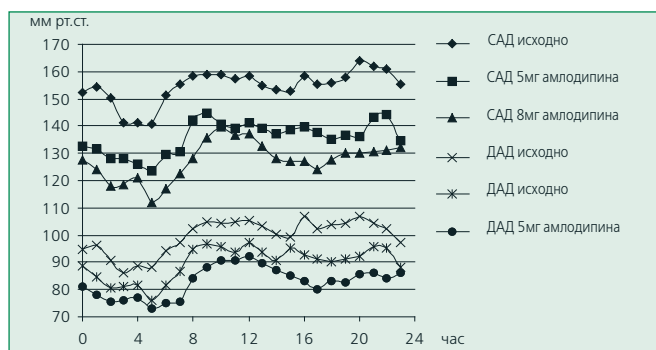


Рисунок 3. Динамика суточного профиля АД на фоне 24 нед терапии амлодипином (n=15)

ИММЛЖ (с поправкой на пол больных) (см. табл. 1), однако группа больных, не достигших целевого АД, характеризовалась более частой встречаемостью concentric (93,7%) ЛЖ – наиболее прогностически неблагоприятного типа.

Комбинированная терапия лозартаном с ГХТ была проведена у 17 больных, не достигших нормализации АД на фоне 4-недельной монотерапии лозартаном (рис. 2). Добавление ГХТ приводило через 4 нед к дальнейшему снижению средних значений АД в ночное время, ПАД за сутки и ночь, улучшению суточного ритма АД и сохранению нормальной степени ночного снижения АД, причём к 24-й неделе происходило дальнейшее снижение ДАД в ночные часы и пульсового АД. "Нагрузка давлением" значительно уменьшилась для САД и ДАД в течение суток.

Таблица 2. Влияние монотерапии лозартаном и его комбинации с ГХТ на структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ у больных АГ, n=33 (M+m)

Показатель	Исходно	6 мес. терапии	Дельта %	p
ТМЖП, см	1,22±0,02	1,15±0,02	-5,4±0,9	<0,001
ТЗС, см	1,15±0,02	1,08±0,02	-6,3±1,2	<0,001
КДР, см	5,11±0,08	4,97±0,07	-2,6±0,7	<0,001
ИММЛЖ, г/м ²	124,1±5,9	108,2±5,4	-12,8±1,0	<0,001
ОТС	0,46±0,01	0,44±0,01	-4,5±2,0	<0,001
Е/А	0,79±0,04	0,91±0,05	18,2±6,2	<0,05
Время замедления Е, с	0,17±0,01	0,16±0,01	-6,1±4,7	<0,05
ПИР, с	0,107±0,003	0,087±0,003	-17,7±3,0	<0,001

Таким образом, длительная терапия лозартаном оказала корригирующее влияние на СПАД, снижая САД, ДАД и ПАД (с нормализацией уровня АД у 50% больных), а также нагрузку давлением. При недостаточном снижении АД на фоне монотерапии лозартаном антигипертензивный эффект последнего усиливался при добавлении ГХТ, что обеспечило дополнительное снижение нагрузки давлением (преимущественно в ночные часы), улучшило суточный ритм АД и увеличило число больных, достигших нормализации АД с 50 до 75%.

Анализ влияния 24-недельной монотерапии амлодипином (средняя доза которого составила 8 мг/сут) у 15 больных выявил снижение АД на 24,1±3,6/ 15,2±2,3 мм рт.ст., (p<0,01) и его нормализацию у 9 из 15 больных (60%). По данным СМАД, выявлено значимое снижение САД и ДАД в течение 24 ч, в равной степени выраженное в дневное и ночное время (рис. 3). Целевой уровень 24-часового АД достигнут у 6 (40%) больных. Показатели "нагрузки давлением" САД и ДАД значительно уменьшились за сутки, дневное и ночное время (p<0,001). Вариабельность САД и ДАД на фоне терапии амлодипином не изменялась. Терапия амлодипином не изменяла суточного ритма АД и СНС САД и в целом по группе оставалась недостаточной.

Таким образом, под действием монотерапии лозартаном, его комбинации с ГХТ и монотерапии амлодипином произошло существенное снижение как усреднённых по времени значений САД, ДАД и ПАД, так и "нагрузки давлением". Сравнительная оценка показала сходную антигипертензивную эффективность двух типов терапии.

Оценка влияния 24-недельной терапии лозартаном, амлодипином и комбинацией лозартана с гидрохлортиазидом на структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ у больных АГ

Исходно группы больных, получивших в дальнейшем лозартан+ГХТ и амлодипин, не различались ни по ИММЛЖ (130,9±3,9 и 134,0±3,3 г/м² соответственно), ни по 5 показателям, характеризующим диастолическую функцию (ДФ) (см. табл. 1). Анализ геометрии ЛЖ выявил наличие 2-х типов нарушения – concentric-

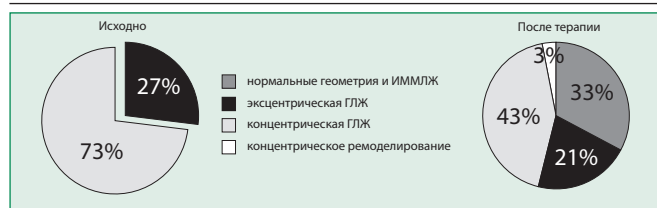


Рисунок 4. Динамика геометрии ЛЖ на фоне терапии лозартаном и его комбинации с ГХТ

ческую и эксцентрическую ГЛЖ. Соотношение этих форм ГЛЖ в группе лозартана+ГХТ было 71 и 29%, а в группе амлодипина – 53 и 47%.

При анализе взаимосвязей исходных характеристик больных оказалось, что выраженность ГЛЖ зависит от длительности АГ ($r=0,37$ $p<0,01$), пола больных ($r=0,39$ $p<0,01$) и нагрузки систолическим АД за сутки и за день по ИВ ($r=0,32$ $p<0,05$). Больные с повышенным ПАД имели значимо более высокий ИММЛЖ. Из показателей ДФ Е/А коррелировало с возрастом больных ($r=-0,39$ $p<0,01$), а ПИР – с ИММЛЖ ($r=0,39$ $p<0,01$), показателями "прессорной нагрузки" в ночные часы ($r=0,39$ $p<0,01$), длительностью АГ ($r=0,30$ $p<0,05$) и возрастом больных ($r=0,37$ $p<0,05$). Множественный регрессионный анализ выявил независимость корреляции ПИР с ИММЛЖ от возраста, длительности АГ и прессорной нагрузки.

Оценка влияния терапии лозартаном и его комбинации с ГХТ на структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ

Монотерапия лозартаном и его комбинацией с ГХТ привела к достоверному уменьшению ИММЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ТЗС) ЛЖ, конечно-диастолического размера ЛЖ, что сопровождалось уменьшением ОТС ЛЖ и улучшением его геометрии. Снижение ИММЛЖ происходило за счёт уменьшения толщины как задней стенки ЛЖ ($r=0,52$ $p<0,01$), так и межжелудочковой перегородки ($r=0,44$ $p<0,05$; данные представлены в табл. 2). В целом, по группе было обнаружено достоверное изменение 3-х показателей, характеризующих ДФ: увеличение соотношения Е/А, уменьшение ПИР и времени замедления пика Е.

Таким образом, терапия лозартаном и его комбинацией с ГХТ привела к регрессу ГЛЖ у всех больных,

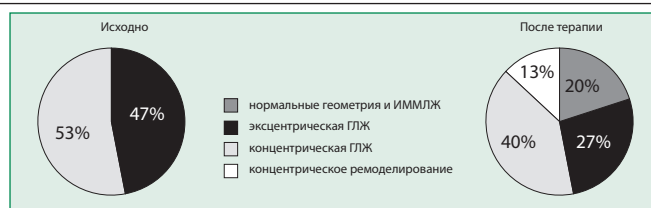


Рисунок 5. Динамика геометрии ЛЖ на фоне терапии амлодипином

нормализации геометрии ЛЖ – у 33% больных, улучшению диастолической функции ЛЖ – у 88,2%. Из 24 больных с концентрической ГЛЖ у 6 (25%) произошла нормализация ИММЛЖ и геометрии ЛЖ, у 4 (17%) больных ГЛЖ стала эксцентрической, у 1 (4%) – перешла в концентрическое ремоделирование, у 10 (54%) – осталась без изменений. Из 9 больных с исходной эксцентрической ГЛЖ у 5 (56%) произошла нормализация ИММЛЖ и геометрии ЛЖ, у 1 (11%) перешла в концентрическое ремоделирование, у 3 (33%) – осталась без изменений (рис. 4).

При изучении связи между динамикой структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ и показателей СПАД на фоне терапии лозартаном не было выявлено зависимости между уменьшением ИММЛЖ и снижением АД. Из показателей ДФ только увеличение соотношения Е/А коррелировало с уменьшением прессорной нагрузки в ночные часы: $r=-0,58$ $p<0,001$ для ИВ САД(н) и $r=-0,36$ $p<0,05$ для ИВ ДАД(н).

Оценка влияния терапии амлодипином на структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ

Терапия амлодипином привела к достоверному уменьшению толщины задней стенки и ИММЛЖ. Уменьшение ИММЛЖ произошло у 13 больных (86,7%), из них у 26,7% – более чем на 10% (преимущественно за счёт уменьшения КДР) (табл. 3). Уменьшение ОТС выявлено у 10 (66,7%) больных, увеличение – у 5 больных, нормализация ИММЛЖ и геометрии ЛЖ – у 3 (20%). Динамика геометрии ЛЖ на фоне терапии амлодипином представлена на рис. 5. Ни один из показателей ДФ в целом по группе достоверно не изменялся.

При корреляционном анализе динамики ИММЛЖ на фоне терапии амлодипином выявлена её связь с

Таблица 3. Влияние терапии амлодипином на структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ, n=15 (М+м)

Показатель	Исходно	24 нед терапии	Дельта %	p
ТМЖП, мм	1,23±0,02	1,22±0,03	-1,6±1,3	нд
ТЗС, мм	1,19±0,02	1,14±0,02	-5,1±0,8	<0,001
КДР, см	5,29±0,1	5,2±0,1	-1,4±1,6	нд
ИММЛЖ, г/м ²	133,1±3,0	124,7±3,8	-6,7±2,4	<0,05
ОТС	0,46±0,01	0,45±0,01	-1,5±2,2	нд
Е/А	0,79±0,06	0,85±0,06	9,2±5,6	нд
Время замедления Е, с	0,164±0,01	0,17±0,01	10,6±6,5	нд
ПИР, с	0,104±0,006	0,098±0,005	-2,8±6,0	нд

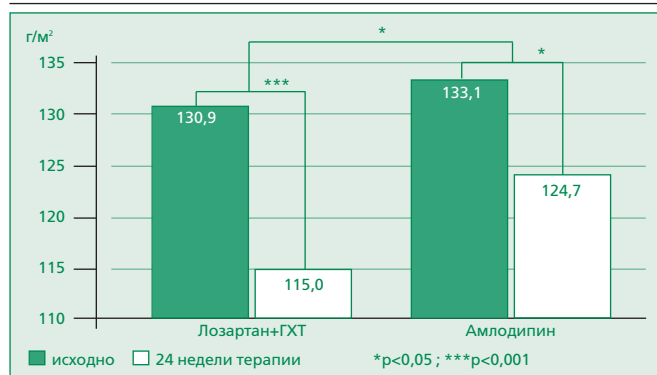


Рисунок 6. Динамика ИММЛЖ на фоне терапии

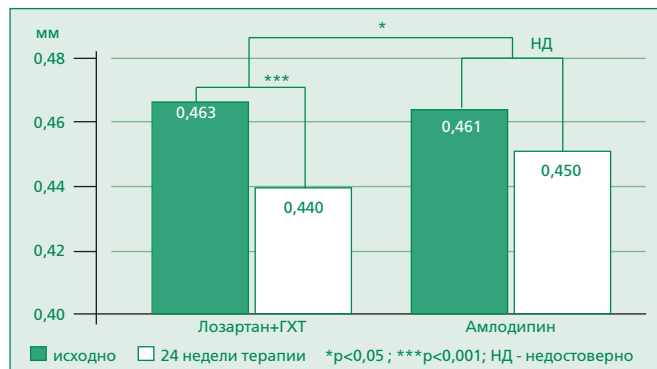


Рисунок 7. Динамика относительной толщины стенок ЛЖ на фоне терапии

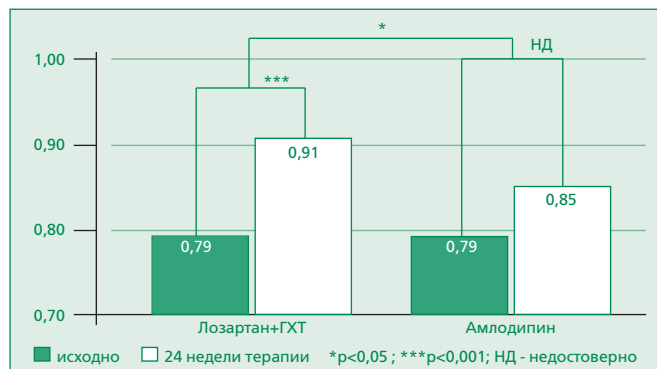


Рисунок 8. Динамика отношения Е/А на фоне терапии

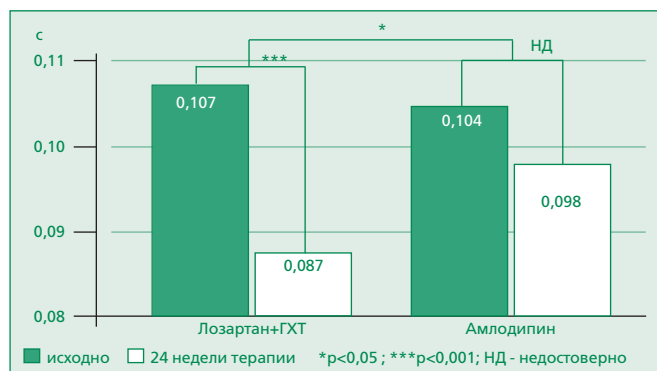


Рисунок 9. Динамика ПИР на фоне терапии

уменьшением КДР ($r=0,85$; $p<0,0001$). Таким образом, терапия амлодипином привела к регрессу ГЛЖ преимущественно за счёт уменьшения КДР, что не сопровож-

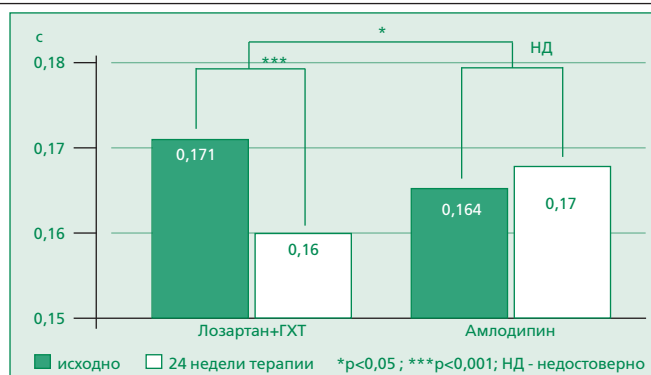


Рисунок 10. Динамика времени замедления пика Е на фоне терапии

ждалось улучшением диастолической функции ЛЖ и нормализацией геометрии ЛЖ.

Сравнительный анализ структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ на фоне терапии лозартаном и амлодипином

При сравнительном анализе структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ на фоне различных типов терапии было выявлено, что терапия лозартаном и его комбинация с ГХТ в большей степени уменьшали ИММЛЖ (12,0% против 6,7%; $p<0,01$), относительную толщину стенок и улучшали показатели диастолической функции, чем терапия амлодипином (рис. 6-10). Таким образом, терапия лозартаном оказывала более выраженный кардиопротективный эффект, чем терапия амлодипином.

Переносимость терапии

Единственный побочный эффект, потребовавший отмены препарата, состоял в появлении выраженных отеков голеней и кожного зуда на 8-й день приёма 5 мг амлодипина. У другого больного отмечалось появление слабости, чувства жара и головной боли через 2 ч после приёма амлодипина в течение 3-х недель, которые постепенно уменьшались и не требовали прекращения терапии. На фоне приёма лозартана и комбинации лозартана с ГХТ побочных эффектов не наблюдалось.

Обсуждение

В данном исследовании была выявлена сходная антигипертензивная эффективность лозартана в комбинации с ГХТ и амлодипина, что согласуется с литературными данными [24-27], однако переносимость лозартана была лучше.

Результаты ряда небольших исследований влияния препаратов группы АРА на структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ показали, что они уменьшают степень ГЛЖ и улучшают диастолическую функцию ЛЖ при достаточно длительном применении (более 6 мес) [26,28-32]. Данные об отсутствии регресса ГЛЖ на фоне терапии АРА [33,34] были получены в корот-

ких (менее 18 нед) исследованиях, что недостаточно для обратного развития ГЛЖ, и исследованиях, включавших малое число пациентов (12-19 человек).

Завершившееся в 2002 г исследование LIFE, продолжавшееся около 5 лет, убедительно показало, что лозартан вызывает более выраженный регресс гипертрофии миокарда ЛЖ при длительном приеме, чем атенолол, хотя снижение уровня АД было сопоставимым. Регресс ГЛЖ сопровождался уменьшением частоты ремоделирования концентрического типа при меньшем влиянии лозартана на конечно-диастолический размер ЛЖ по сравнению с атенололом [35].

В нашем исследовании терапия лозартаном и его комбинацией с ГХТ привела к уменьшению ИММЛЖ, что сопровождалось улучшением геометрии у 85% больных и ДФ ЛЖ у 88% больных. Уменьшение ИММЛЖ происходило за счёт уменьшения толщины задней стенки ЛЖ и КДР ЛЖ как при концентрической, так и эксцентрической ГЛЖ, что согласуется с данными целого ряда исследований [26,28,30-32].

Как показано при дополнительном анализе результатов исследования LIFE, уменьшение ЭКГ-признаков ГЛЖ за время лечения (более 4 лет) ассоциировалось с 28%-ным снижением риска внезапной коронарной смерти независимо от характера терапии, снижения АД, наличия ИБС и других факторов риска [36].

В нашем исследовании амлодипин существенно уменьшал ИММЛЖ (преимущественно у больных с эксцентрической ГЛЖ за счёт уменьшения КДР), что согласуется с данными многих исследователей [16-18,37-39]. В то же время в ряде исследований не было выявлено положительного влияния антагонистов кальция на ГЛЖ и ДФ [40,41]. Мы не выявили достоверного уменьшения относительной толщины стенок ЛЖ, поскольку у части больных произошло её уменьшение, а у части - увеличение, в результате чего доля больных с концентрическим типом ремоделирования миокарда ЛЖ не изменилась. Таким образом, терапия амлодипином привела к регрессу ГЛЖ преимущественно за счёт уменьшения КДР у больных с эксцентрической ГЛЖ, что не сопровождалось улучшением диастолической функции ЛЖ и геометрии ЛЖ. Полученные нами данные согласуются с данными ряда исследований, в котором было показано снижение ИММЛЖ через 24 нед терапии амлодипином только при эксцентрическом типе ГЛЖ, а также исследований, в которых не было выявлено достоверной динамики исходно нарушенной ДФ ЛЖ на фоне длительной терапии амлодипином при значимом уменьшении ИММЛЖ [42,43].

При сравнительном анализе структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ было обнаружено, что лозартан и его комбинация с ГХТ в большей степени, чем амлодипин уменьшали ИММЛЖ, улучшали геометрию ЛЖ и его ДФ, что свидетельствует о более вы-

раженном кардиопротективном эффекте этого препарата. По некоторым литературным данным, АРА превосходили АК по способности вызывать регресс ГЛЖ [26]; по другим данным, уменьшение ГЛЖ на фоне терапии АРА, иАПФ и антагонистами кальция было сопоставимым [43-45].

Отсутствие прямой зависимости регресса ГЛЖ от гипотензивного эффекта терапии – в том числе для иАПФ, которые способны вызывать регресс ГЛЖ при применении в дозах, не приводящих к снижению АД [46-49], и АРА [30,50] – может быть связано с прямым действием препаратов на нейро-гуморальные системы. В исследовании I. Malaia и соавт. [50] также не было обнаружено зависимости между улучшением ДФ и гипотензивным эффектом антагониста АТ1 рецепторов Алирбесартана. В исследовании LIFE более выраженный регресс ГЛЖ на фоне применения лозартана не был напрямую связан со снижением АД, так как гипотензивный эффект лозартана и атенолола был одинаков. Особенно яркие результаты получены в подгруппе больных с сахарным диабетом, среди которых суммарный риск сердечно-сосудистой смерти, инсульта и ИМ на фоне АГ с ГЛЖ был на 24% ниже, чем при лечении атенололом ($p=0,031$). Кроме того, у больных группы лозартана выявлено статистически значимое снижение относительного риска сердечно-сосудистой (на 37%; $p=0,028$) и общей смертности (на 39%; $p=0,002$), а также частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (на 41%; $p=0,019$).

Отсутствие корреляционной зависимости между регрессом ГЛЖ и динамикой АД в нашем исследовании позволяет сделать вывод, что лозартан специфически воздействует на факторы, участвующие в развитии ремоделирования сердца при АГ, в том числе на его нейро-гуморальное звено. Это совпадает с мнением экспертов исследования LIFE. Сопредседатель исследования проф. R. Devereux заявил, что блокада неблагоприятных эффектов ангиотензина II снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений у пациентов как имеющих, так и не имеющих риск ССЗ. В исследовании LIFE польза для сердечно-сосудистой системы могла быть обусловлена более сильной защитой от негативных эффектов ангиотензина II или же особым действием Козаара.

Заключение

При сопоставимом антигипертензивном эффекте терапия лозартаном и его комбинацией с ГХТ превосходит амлодипин в отношении регресса гипертрофии, улучшения геометрии и диастолической функции ЛЖ, что подтверждает наличие у лозартана дополнительных кардиопротективных свойств за счет блокады активности ренин - ангиотензиновой системы и, возможно, других эффектов.

Литература

- 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. J Hypertens 1999;17:151-83.
- Терапевтический справочник Вашингтонского университета. М.: Практика, 1995
- Burt VL, Cutler JA, Higgins M. et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the adult US population. Data from the Health examination surveys, 1960 to 1991. Hypertension. 1995;26:60-9.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М.: Медиа Медика, 2000.
- Dahlof B., Devereux R., Kjeldsen S. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet. 2002;359:995-1003.
- Devereux RB, Okin PM, Roman MJ. Pre-clinical cardiovascular disease and surrogate end-points in hypertension: does race influence target organ damage independent of blood pressure? Ethn Dis 1998;8:138-48.
- Pearson AC, Pasierski T, Labovits AJ. Left ventricular hypertrophy, diagnosis, prognosis, and management. Am Heart J. 1991;121(1 Pt 1): 148-57.
- Parving HH Microalbuminuria in essential hypertension and diabetes mellitus. J Hypertens Suppl. 1996;14:S89-94.
- Yamazaki T, Komuro I, Yazaki Y Role of renin-angiotensin system in cardiac hypertrophy. Am J Cardiol 1999;83:53-7.
- Weinberg MS, Weinberg AJ, Zappe DH. Effectively targeting the RAAS in cardiovascular and renal disease: rational for using angiotensin II receptor blockers in combination with angiotensin-converting enzyme inhibitors. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2000;1(3):217-33.
- Сидоренко Б.А., Иосава И.К., Киктев В.Г., Преображенский Д.В. Блокаторы АТ1 - ангиотензиновых рецепторов как новая группа антигипертензивных препаратов. Клин фармакол тер. 1999;(8):38-45.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines of the management of Arterial Hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the ESH and ESC. J Hypertens 2007; 25:1105-87.
- Klingbeil AU, Schneider M, Martus P et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. Am J Med 2003;115:41-6.
- Ciulla MM, Paliotti R, Esposito A et al. Effect of the angiotensin receptor antagonist candesartan and the ACE inhibitor enalapril on ultrasound markers of myocardial fibrosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy [abstract]. J Hypertens. 2005;23 (suppl 20):S381.
- Ciulla MM., Paliotti R., Esposito A. et al. Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis: results of a randomized trial. Circulation 2004;110:552-7.
- Terpstra WF, May JF, Smit AJ et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on LVM and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: The ELVERA trial. J Hypertens 2001;19:303-9.
- Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N. et al. Effects of once-daily ACE inhibitor and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on LVH and diastolic filling in hypertension. The Prospective Randomised Enalapril Study Evaluating Regression of Left ventricular Enlargement (PRESERVE) trial. Circulation 2001;106:1248-54.
- Zanchetti A, Ruilope LM, Cuspidi C et al. Comparative effects of the ACE inhibitor fosinopril and the calcium antagonist amlodipine on LVH and urinary albumin excretion in hypertensive patients. Results of EOAM, a multicenter European study [abstract]. J Hypertens 2001;19 (suppl 2):S92.
- Zanchetti A, Bond MG, Henning N et al. European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. Circulation 2002;106:2422-7.
- Zanchetti A, Agabiti Rosei E, Dal Palu C et al. Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlortalidone on carotid intima-media thickness. J Hypertens 1998;16:1667-76.
- Simon A, Gariepy J, Moyses D., Levenson JI. Differential effects of nifedipine and co-amilofide on the progression of early carotid wall changes. Circulation 2001;103:2949-54.
- Арабидзе Г.Г. Гипертоническая болезнь. В кн.: Руководство по кардиологии под ред. Е.И. Чазова. М.: Медицина, 1992; Т.3. С. 147-195.
- Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. Circulation 1977;55:613-8.
- Goldberg A, Dunlay MC, Sweet CS. Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER and ACE inhibitors for the treatment of systemic hypertension. Am J Cardiol 1995;75:793-95.
- Моисеев В.С., Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. и др. Клинико-генетические аспекты гипотензивного ответа и обратного развития гипертрофии ЛЖ у больных артериальной гипертензией. Тер арх 2002;74(10):30-7.
- Cuspidi C, Lonati L, Sampieri L et al. Effects of losartan on blood pressure and LV mass in essential hypertension. High Blood Press. 1998;7:75-9.
- Critchley JA, Chan J, Lappe JT et al. Antihypertensive and antialbuminuric effects and tolerability of losartan potassium compared to felodipine-ER in elderly hypertensive patients. High Blood Press. 1998;7:19-20.
- Bignotti M. Effects of chronic treatment with the AII antagonist losartan on LV anatomy and function and microalbuminuria in hypertensives [abstract]. Eighth European Meeting on Hypertension Milan 13-16 June 1997. P32.
- Конради А.О., Захаров Д.В., Галевич А.С. Влияние лозартана на показатели вариабельности сердечного ритма и гипертрофию ЛЖ у больных гипертонической болезнью. 1-й конгресс кардиологов СНГ. Тезисы. С. 207.
- Muller-Brunotte, Eddner M, Malmqvist K et al. Reduced diastolic function in hypertensive left ventricular hypertrophy: improvement by AT1-blockade and beta-blockade [abstract]. J Hypertens 1999;17:3:192.
- Tedesco M.A. Effects of losartan on hypertension and left ventricular mass. A long-term study [abstract]/ 17th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Amsterdam 7-11 June 1998. P.1535.
- Конради А.О., Захаров Д.В., Галевич А.С. Влияние лозартана на показатели вариабельности сердечного ритма и гипертрофию ЛЖ у больных гипертонической болезнью. Тезисы 1-го конгресса Ассоциации кардиологов СНГ 21-23 мая 1997. С. 207.
- Himmelman A., Svensson A., et al. Losartan in essential hypertension: effects on BP and left ventricular mass. High Blood Press. 1995;4:242-248.
- Maiorano G. et al. Evaluation of antihypertensive efficacy of losartan assessed by ABPM, hand grip test and echocardiographic study [abstract]. Glasgow. 23-27 June 1996. P.1198.
- Devereux RB, Dahlof B, Gerdts E et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) trial. Circulation 2004;110:1456-62.
- Wachtell K, Okin PM, Olsen MH, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death. Circulation 2007; 116: 700-5.
- Малышева Е.А., Леонова М.В., Прошин А.Ю. и соавт. Влияние амлодипина на массу миокарда ЛЖ и показатели центральной гемодинамики у больных с артериальной гипертензией и атеросклерозом сонных артерий. Клин фармакол тер 1997;6(3):29-32.
- Agabiti-Rosei E. Evaluation of cardiac effects of antihypertensive agents. J of Cardiovascular Pharmacology. 1994;23 Suppl.5:S42-48.
- Dahlof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. Am J Hypertens 1992;5:95-110.
- Шляхто Е.В., Конради А.О., Захаров Д.В., Рудоманов О.Г. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью. Кардиология 1999,(2):49-55.
- Schulman DS, Flores AR, Tugoen J, Dianzumba S, Reichel N. Antihypertensive treatment in hypertensive patients with normal left ventricular mass is associated with left ventricular remodeling and improved diastolic function. Am J Cardiol 1996;78:56-60.
- Witkowska M, Spring A, Kosmala et al. The effect of amlodipine on structure and function of the heart and exercise in patients with hypertension. Polskie Archiwum medycyny wewnietrznej 1997;40:333-42.
- Beltman F, Heesen W, Smit A. Two-year follow-up study to evaluate the reduction of left ventricular mass and diastolic function in mild to moderate diastolic hypertensive patients. J Hypertens 1998;16:15-9.
- Мартынов А.И., Степура О.Б., Иванова С.В. и др. Ремоделирование и диастолическая функция ЛЖ сердца у больных с артериальной гипертензией (по материалам XVII-XXI конгрессов Европейского общества кардиологов) Кардиология 2001;(7):67-70.
- Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Relationships between changes in left ventricular mass and in clinic and ambulatory blood pressure in response to antihypertensive therapy. J Hypertens 1997; 15:1493-502.
- Linz W, Scholkens BA, Ganten D: Converting enzyme inhibition specifically prevents the development and induces regression of cardiac hypertrophy in rats. Clin Exp Hypertens A. 1989;11(7):1325-50.
- Grandi A.M., Gaudio G., Fachinetti A. et al. Left ventricular diastolic function in lean and obese hypertensives: influence of hyperinsulinaemia and family history of hypertension. XVIII Congress of the European Society of Cardiology. August, 25-29, 1996. Birmingham, UK. CD Conifer Information System. P.1886
- Franz I-W, Tonnesmann U, Muller JF. Time course of complete regression of left ventricular hypertrophy during long-term antihypertensive therapy with ACE inhibitors. 8-th European Meeting on Hypertension. 1997; P. 100
- Милягин В.А., И.В.Милягина, Н.Ю. Хозяинова. Влияние эналаприла на суточный профиль артериального давления и морфофункциональные показатели сердца у больных с семейной и несемейной формами артериальной гипертензии. Кардиология 1999;39(11):22-6.
- Malaia I, Tkhostova E, Belousov Y. The influence of angiotensin II receptor antagonist irbesartan on endothelial function and diastolic function of left ventricle in patients with mild-to-moderate hypertension [abstract]. J Hypertens 1999;17:254.