

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
ОРЕНБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

БОБЫЛЕВ Владимир Вениаминович

ВЛИЯНИЕ КАПТОПРИЛА НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ И ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ
ГЕМОДИНАМИКУ И КИСЛОРОДНЫЙ РЕЖИМ ТКАНЕЙ У БОЛЬНЫХ
С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Кардиология (14.00.06)

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель -
доктор медицинских наук,
профессор Я. И. Коц

Оренбург - 1992 г.

О Г Л А В Л Е Н И Е

стр.

ВВЕДЕНИЕ.....	4
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	8
1.1 Роль ангиотензинпревращающего фермента в регуляции сосудистого тонуса.....	8
1.2 Гуморальные эффекты блокады ангиотензинпревращаю- щего фермента.....	13
1.3 Клинические и гемодинамические эффекты лечения хро- ической сердечной недостаточности каптоприлом.....	17
2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	28
2.1 Клиническая характеристика больных.....	28
2.2 Методы клинического исследования.....	32
3. КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ КАПТОПРИЛА.....	39
3.1 Терапевтическая эффективность каптоприла.....	39
3.2 Влияние каптоприла на компоненты ренин-ангиотензин- альдостероновой системы у больных с хронической сер- дечной недостаточностью.....	42
4. ВЛИЯНИЕ КАПТОПРИЛА НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.....	48
4.1 Влияние каптоприла на показатели центральной гемоди- намики у больных с хронической сердечной недостаточ- ностью в покое.....	48
4.2 Влияние каптоприла на кардиогемодинамику и сократи- тельную способность миокарда при проведении функци- ональных проб.....	57
5. ВЛИЯНИЕ КАПТОПРИЛА НА ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ ГЕМОДИНАМИКУ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ...	68

5.1	Влияние каптоприла на сосудистый тонус.....	54
5.2	Влияние каптоприла на мозговой кровоток.....	72
6.	ВЛИЯНИЕ КАПТОПРИЛА НА КИСЛОРОДНЫЙ РЕЖИМ ТКАНЕЙ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.....	75
7.	ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	84
	ВЫВОДЫ.....	93
	УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ.....	94
	ПРИЛОЖЕНИЯ.....	123

Введение

Актуальность лечения хронической сердечной недостаточности диктуется высокой летальностью при этой патологии, превышающей 50% при 5-летнем наблюдении (Kannel W. B., 1987). ХСН является терминальной стадией большинства заболеваний сердца. В США 2 миллиона больных с застойной сердечной недостаточностью и 400 000 диагностируется ежегодно. По данным Фремингемского исследования годовая заболеваемость ХСН увеличивается от 3 на 1000 человек в возрасте 35 - 64 года до 10 на 1000 в возрасте 65 лет - 94 года. Смертность составляет около 10% в год, но у рефрактерных к гликозидам и мочегонным 40 - 50%. Внезапная смерть у больных с ХСН наступает в 9 раз чаще, чем в среднем в популяции (Braunwald E. et al., 1983; Gillum R. F., 1987; Packer M. et al., 1987).

Проспективные исследования показывают (Furberg C. D., Guouf S., 1985), что лечение ХСН с применением сердечных гликозидов, диуретиков и вазодилататоров, улучшая "качество жизни" больных, не приводит к увеличению продолжительности жизни (Asseman P. et al., 1988; Holtz J., 1983; Vacheron A., 1986).

Некоторого снижения летальности у больных с ХСН удалось добиться при включении в комплекс лечения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (Furberg C. D., Guouf S., 1985; Levine T. B. et al., 1986; Cody R. J., 1987; Amsterdam E. A., 1989). Эффективность препаратов этой группы связана с целым рядом факторов. Это и значительное улучшение гемодинамики с повы-

шением фракции выброса, и снижение давления в легочной артерии, увеличение толерантности к физической нагрузке (Cody R. J., 1987). Известно также (Parmley W. W., Chatterjee K., 1986), что снижение выживаемости у больных с ХСН связано с наличием аритмий, в то время как все препараты, применяемые для лечения ХСН, оказывают потенциальное аритмогенное действие. А для ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента характерно снижение числа аритмий при длительном приеме, что связано с устранением гипокалиемии, вызванной диуретиками, а также снижением уровня катехоламинов (Amsterdam E. A., 1989). Кроме того, эти препараты снижают повышенную у больных ХСН концентрацию альдостерона в плазме, восстанавливают плотность бета-адренорецепторов, сниженную у больных с тяжелой сердечной недостаточностью на 40% по сравнению со здоровыми (Horn E. M. et al., 1988).

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в качестве вазодилатора позволяет добиться и гипотензивного эффекта (70% больных ХСН имеют артериальную гипертензию Kannel W. B. 1987), что позволяет избежать дополнительного назначения гипотензивных препаратов.

Показано (Amsterdam E. A., 1989), что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента способны предотвращать прогрессирующее ухудшение функции и структуры левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда.

Таким образом, высокая клиническая эффективность, патогенетическая целесообразность использования и хорошая переносимость при длительном лечении делают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента средством выбора в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью.

Первым пероральным препаратом этой группы, нашедшим ши-

рокое клиническое применение стал каптоприл. Тщательное изучение его действия показало, что не все стороны его действия можно объяснить только блокадой ангиотензинконвертирующего фермента.

Лишь единичные работы посвящены изучению влияния каптоприла на кислородный транспорт и потребление кислорода. Кроме того, практически абсолютное большинство работ по изучению влияния каптоприла проводилось лишь у больных с тяжелой застойной сердечной недостаточностью.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния каптоприла на центральную и периферическую гемодинамику, некоторые механизмы регуляции мозгового кровотока и кислородный режим тканей у больных как с тяжелой сердечной недостаточностью, так и с начальными клиническими проявлениями этого синдрома.

При этом основными задачами были: 1. Изучение влияния каптоприла на кардиогемодинамику, состояние артерий, артериол и вен у больных с различными стадиями хронической сердечной недостаточности.

2. Изучить влияние каптоприла у больных с ХСН на активность ренина плазмы, концентрацию ангиотензина 1, альдостерона и кортизола в плазме.

3. Исследовать влияние каптоприла на микроциркуляторное русло, а также доставку кислорода периферическим тканям у больных с хронической сердечной недостаточностью разной степени выраженности.

Работа состоит из обзора литературы, пяти глав собственных исследований, обсуждения результатов и списка литературы.

Работа выполнялась на клинических базах кафедры внутрен-

них болезней N 1 Оренбургского медицинского института. Ради-
оиммунологическое определение уровня гормонов в плазме крови
проводилось на базе 1 Московского медицинского института
старшим научным сотрудником НИО "Клиническая фармакология"
Б. П. Ваговским.

Использовался препарат "Тензиомин" производства Вен-
герской Народной республики, содержащий 25 мг каптоприла.

Глава 1

Обзор литературы

В последнее время лечение хронической сердечной недостаточности стало включать, наряду с сердечными гликозидами и мочегонными, периферические вазодилататоры с различными механизмами действия (Мухарлямов Н. М., 1986; Ольбинская Л. И., Литвицкий П. Ф., 1986; Жукова И. М., 1983; Just H., 1987). Это вызвано тем, что, увеличивая "пред-" и "послеагрузку" на миокард, констрикция артериол и венул при хронической сердечной недостаточности становится самостоятельным звеном патогенеза и усугубляет декомпенсацию сердечной деятельности.

Реализация периферической вазоконстрикции осуществляется несколькими механизмами, наиболее значимыми из которых являются:

- повышение активности симпато-адреналовой системы;
- повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;
- накопление натрия в сосудистой стенке с последующим увеличением чувствительности рецепторов ко всем эндогенным и экзогенным вазопрессорам;
- отек окружающих сосуды тканей, препятствующий вазодилатации.

Ведущая роль среди этих факторов принадлежит ренин-ангиотензин-альдостероновой системе.

Ренин образуется преимущественно в юстагломерулярном аппарате почек. Являясь протеолитическим ферментом, ренин

РЕНИН - АНГИОТЕНЗИН - АЛЬДОСТЕРОНОВАЯ СИСТЕМА

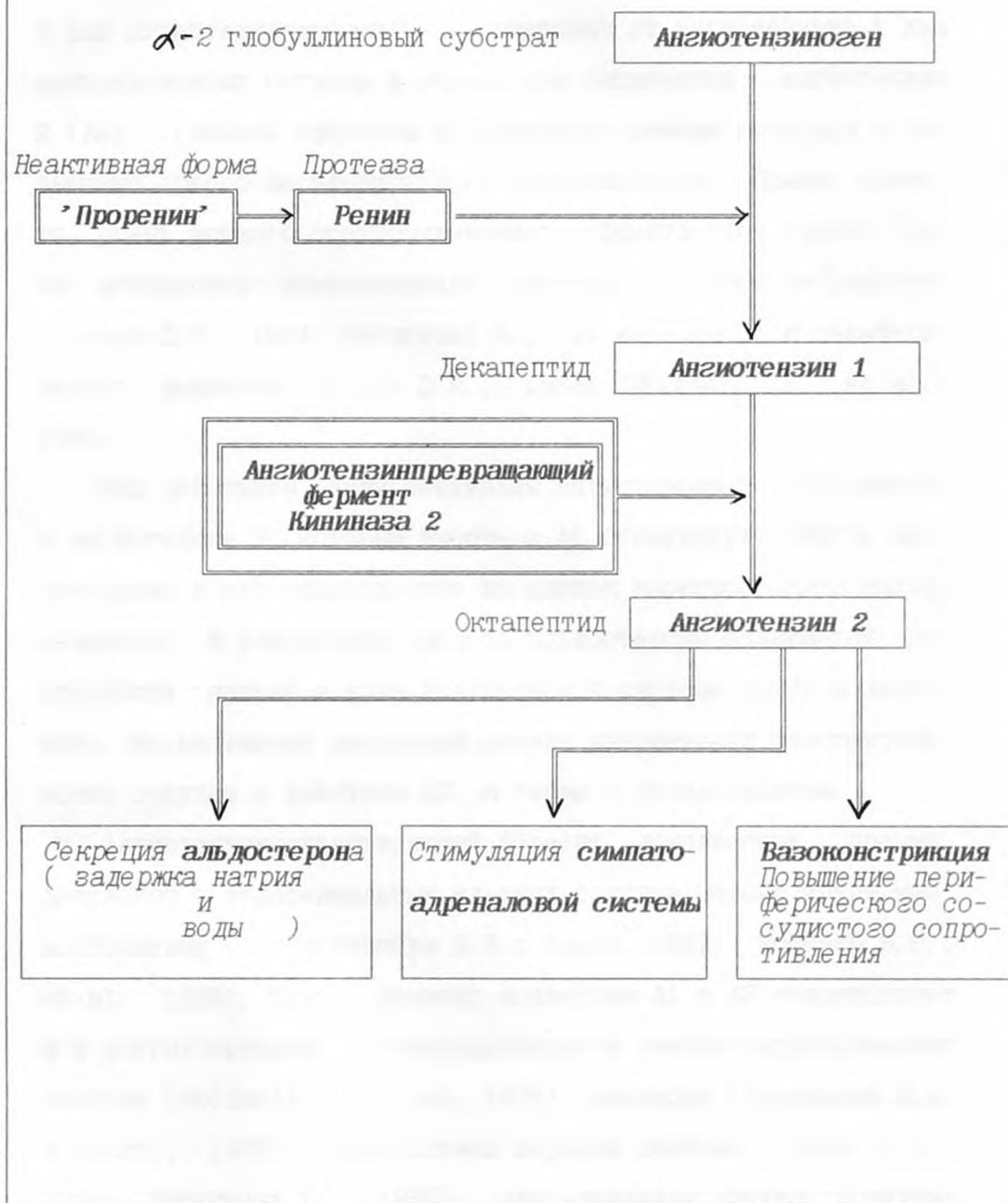


Рис. N 1 Ренин - ангиотензин - альдостероновая система.

отщепляет от ангиотензина (белка из фракции α_2 глобуллинов, синтезирующегося в печени) декапептид - ангиотензин 1, который обладает минимальным самостоятельным физиологическим действием. Затем ангиотензинконвертирующий фермент (кининаза 2 или дипептидилдипептидаза) отщепляет от ангиотензина 1 два аминокислотных остатка и образуется октапептид - ангиотензин 2 (A2). Главным эффектом A2 является сужение артериол и повышение общего периферического сопротивления. Помимо прямого, очень мощного сосудосуживающего эффекта этот гормон также активирует симпатическую систему за счет центрального (Clough D. P., 1984; Osterziel K. J. et al., 1988) и периферического действия (Clough D. P., 1984; McGrath B. P., et al., 1986).

Под действием ангиотензины ангиотензин 2 превращается в ангиотензин 3, который вместе с A2 стимулирует синтез альдостерона и его освобождение из клеток коркового слоя надпочечников. В результате выброса альдостерона повышается реабсорбция натрия и воды в тубулярной системе почек и кишечнике. Возрастающий натриевый резерв увеличивает чувствительность сосудов к действию A2, а также к катехоламинам.

Ангиотензинконвертирующий фермент локализован, преимущественно в эндотелиальных клетках сосудов малого круга кровообращения (Сыромятникова Н. В. с соавт., 1987; McGrath B. P., et al., 1986). Однако фермент конверсии A1 в A2 присутствует и в других органах: непосредственно в стенке периферических сосудов (Coldwell P. et al, 1976), миокарде (Гончарова В. А. и соавт., 1979), центральной нервной системе (Dzau V. J., 1988; Fyhrquist F., 1988), эпителиальных клетках почечных канальцев (Shasby D. et al., 1981), эпителии бронхов и слизистой кишечника (Ward P. et al., 1980; Ward P., Sheridan H.,

1982). Низкая активность фермента обнаружена в плазме и других биожидкостях (Beaumont D. et al., 1982).

В настоящее время не вполне ясна физиологическая роль регионарной продукции А2.

Пептидилпептидазу чаще называют киназой II или ангиотензинпревращающим ферментом. Фермент активен в присутствии ионов хлора (Keung W. et al., 1980) и является мембраносвязанным (Ward P. Sheridan M., 1982) цинкосодержащим гликопротеидом. Самая высокая активность ангиотензинпревращающего фермента обнаружена в легких, где она в 10-16 раз превышает пептидилпептидазную активность миокарда (Гончарова В. А. и соавт. 1979; Чекунова Л. Ф. и соавт. 1979). Легкие способны превращать ангиотензин I в ангиотензин 2 в огромных количествах. Даже при введении в легочную артерию А1 в концентрации в 10000 раз превышающей физиологическую, более половины этого количества превращается в А2 за первую циркуляцию. Другими эндогенными субстратами для киназы II являются брадикинины, энкефалины, инсулин (Benucr M. et al., 1981). Известно, что до 80% брадикинина, введенного в легочную циркуляцию, исчезает при однократном прохождении крови через легкие по сравнению с другими органами, при прохождении через которые инактивируется только 30%.

Кининаза 2, кроме конверсии А1 в А2, представляет собой фермент одного из путей деградации брадикинина. Ингибирование этого фермента, таким образом, приводит к накоплению кининов, обладающих сосудорасширяющим действием (Сыромятникова Н. В. и др., 1987).

Ангиотензин 2 оказывает свое влияние на центральную нервную систему через симпатическую нервную активность, увеличение потребления воды, через секрецию АДГ, АКТГ, измене-

ние барорефлекторной чувствительности, уменьшение вагусной активности, изменение рефлекторного ответа на отрицательное давление в нижней половине тела. Все эти действия могут прямо или косвенно способствовать повышению АД путем влияния на все эти сложные пути (Clough D. P., 1984; Osterziel K. J. et al., 1988).

A2 оказывает свое влияние и через периферическую нервную систему посредством увеличения высвобождения норадреналина в симпатических нервных окончаниях, облегчения трансмиссии в симпатических ганглиях, ингибирования повторного захвата норадреналина, увеличения биосинтеза норадреналина, высвобождения катехоламинов из мозгового слоя надпочечников, усиления постсинаптического действия норадреналина. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), ингибируя превращение A1 в A2, уменьшают тем самым симпатическую активность (Clough D. P., 1984; McGrath B. P. et al., 1986).

Считают, что ИАПФ оказывают стимулирующее влияние на парасимпатическую нервную систему за счет устранения ингибирования этой системы, опосредуемого в частности A2. Именно этим некоторые объясняют отсутствие рефлекторной тахикардии и увеличение сердечного выброса при лечении ИАПФ (Campbell B. C. et al., 1985; Cleland J. G. F. et al., 1984; Gomez H. I. et al., 1985; Hansson L., 1985).

Физиологическим антагонизмом к ренин-ангиотензин-альдостероновой системе обладает система предсердных натрийуретических пептидов. Появились первые сообщения о новой стороне действия ИАПФ - через предсердный натрийуретический гормон. Они основаны на данных, касающихся связи предсердных натрийуретических пептидов с РААС (De Bold A. J., 1986; Nicholls M. G., 1985; Richards A. M., 1988). У человека из-

вестны 3 таких биологически активных пептида. Они высвобождаются из сердца в кровь в ответ на нагрузку объемом и растяжение предсердий. При инъекции человеку и животному эти пептиды дают мощный диуретический и натрийуретический эффект, снижают АД и ингибируют секрецию ренина и альдостерона. Взаимодействие предсердного натрийуретического гормона с РААС может осуществляться на уровне почек и системного кровообращения. В эксперименте (Wang S. L., et al., 1985) показано, что ИАПФ влияют на метаболизм предсердных пептидов. Актуальным является решение вопроса о том, могут ли ИАПФ замедлять деградацию натрийуретических пептидов у человека. При положительном ответе этот механизм может участвовать в действии ИАПФ (Nicholls M. G., 1985; Richards A. M., 1988).

Обследование здоровых добровольцев показало, что небольшие дозы предсердного натрийуретического гормона подавляют активность РААС. Механизм этого депрессивного действия очевидно сложен и пока остается неизученным (Richards A. M., 1988). Вся имеющаяся сейчас информация является предварительной и получена в основном в эксперименте. Нужны исследования с целью оценки значимости взаимосвязи между предсердными пептидами и РААС у человека, а также фармакологических взаимодействий ИАПФ с этими пептидами.

Как известно, АПФ (киназа II) действует не только на РААС, но и на калликреин-кининовую систему (ККС). Данные литературы относительно роли ККС в гипотензивном действии ИАПФ немногочисленны и разноречивы. Предполагают, что ИАПФ могут оказывать прямое гипотензивное влияние, препятствуя катаболизму кининов, являющихся сильными вазодилататорами, и косвенное - посредством стимуляции продукции простагландинов (ПГ), особенно ПГЕ₂, для которого характерно сосудорасширяю-

щее действие (Druck M. N., 1987).

Эндогенными субстратами для кининазы 2 являются также энкефалин и инсулин (Сыромятникова Н. В. с соавт., 1987).

Взаимодействие АII и ПГ может влиять не только на системное кровообращение, но и на функцию почек. Вазоконстрикторному действию АII противостоит действие сосудорасширяющих ПГ - ПГЕ2 и ПГ12. В одном из недавно опубликованных обзоров рассмотрены биохимические, физиологические и патофизиологические аспекты этих взаимодействий (Dunn M. J., 1989). Установлено, что АII стимулирует синтез ПГЕ2 и ПГ12 в микрососудах и в клубочках, тогда как ПГЕ2 и ПГ12 ослабляют вазоконстрикторное действие АII, а препараты, являющиеся ингибиторами ПГ (например, нестероидные противовоспалительные средства), усиливают сосудосуживающее действие АII на уровне почечной микроциркуляции и уменьшают площадь поверхности, на которой осуществляются процессы клубочковой фильтрации. Это последнее действие позволяет объяснить обратимость почечной недостаточности, вызванной ингибиторами ПГ.

Почти не изучен вопрос о связи АПФ со свертывающей системой крови и о действии ИАПФ на эту систему. Недавно опубликованы данные о связи фактора активации тромбоцитов (ФАТ) с РААС через АПФ (Vandongen R., 1988). В настоящее время ФАТ считается самым мощным агрегантом тромбоцитов, но он обладает и другими свойствами, в частности, вазодепрессорным. Действие ФАТ связано с метаболизмом липопротеинов, внутриклеточного кальция, простагландинов. Тот факт, что брадикинин стимулирует образование ФАТ, говорит о возможности влияния ИАПФ, которые уменьшают деградацию кининов, на продукцию ФАТ. Пока мы располагаем слишком малым объемом данных, не позволяющим комментировать биологическое и тера-

пептическое значение взаимодействия АПФ и свертывающей системы крови.

Таким образом, АПФ является ключевым ферментом большого ряда прессорных и депрессорных систем организма. Ингибирование этого фермента приводит к угнетению прессорных систем и повышению активности депрессорных (брадикинин, простагландины, эндогенные опиаты, парасимпатическая нервная система, предсердный натрийуретический фактор) Системная вазодилатация таким образом, вызывается целым спектром механизмов, выраженность каждого из которых может значительно колебаться в зависимости от этиологической причины вазоконстрикции индивидуальных особенностей гемодинамической ситуации у каждого конкретного больного.

Первоначально блокирование пептидилпептидазы было достигнуто при добавлении в перфузат брадикининпотенцирующего фактора, полученного из яда змеи *Bothrops jararaca* (Vane J., 1980). Было очищено 9 пептидов, ответственных за биологическую активность брадикининпотенцирующего фактора. Довольно сильными ингибиторами пептидилпептидазы оказались сульфгидрильные соединения. Исследования в этих направлениях завершились синтезом каптоприла, содержащего SH - группы и являющегося производным N-ацилпролина.

Препарат был синтезирован в США (капотен) и впервые был применен в клинике в 1977 году. Каптоприл быстро всасывается и обнаруживается в крови уже через 15 минут после приема внутрь, пик концентрации достигается через 1 час, но этот срок может меняться в зависимости от дозы. Абсолютная биоусвояемость каптоприла натошак - 60 - 70%, во время приема пищи - ниже. Связывание с белками составляет около 30%.

В организме каптоприл трансформируется в метаболиты -

дисульфиды каптоприла, комплексы каптоприла с эндогенными соединениями, имеющими сульфгидрильные группы, а также с аминокислотами - цистеином и глутатионом. Через 1 час после приема в крови содержится 52% неизмененного каптоприла и 15% его метаболитов. Период полувыведения от 45 мин. до 2 часов, метаболитов - от 9 до 12 часов. Выведение каптоприла главным образом почечное (75%), 25% препарата выводится с калом и желчью. В суточной моче содержится 38% неизмененного каптоприла и 62% метаболитов (Richer C., Giudicelli J.F., 1983).

Фармакодинамика каптоприла заключается в ингибировании ангиотензинпревращающего фермента, биологическим последствием является уменьшение содержания в плазме крови А2 и альдостерона, увеличение активности ренина плазмы. Максимум ингибирования АПФ отмечен через 0,5 - 1 час после приема каптоприла внутрь.

5051
Снижение содержания в крови А2 приводит к уменьшению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПС) за счет устранения стимулирующего влияния А2 на рецепторы гладких мышц сосудов к А2. Вторым по значимости действием большинства исследователей считают не прямое действие ИАПФ - за счет устранения действия А2 на симпатическую нервную систему, что приводит к подавлению адренергической активности. Кроме того, ИАПФ препятствуют распаду кининов (вследствие торможения АПФ), приводит к увеличению содержания брадикинина в крови. Но несмотря на то, что это действие было известно с самых первых шагов по созданию и применению ИАПФ в клинике, его истинная значимость в гипотензивном эффекте ИАПФ остается неуточненной (Johnston C. I., 1984; Moncloa F. et al., 1985; Richer C., Giudicelli J.F., 1983; Zanchetti A., 1984).

Основные фармакотерапевтические эффекты ИАПФ - это снижение АД, обусловленное уменьшением ОПС, уменьшение рабочей нагрузки на сердце за счет уменьшения пред- и посленагрузки, улучшение функции сердца (Bayliss J. et al., 1985; Druck M.N., 1987; Gomez H.J. et al., 1985; Guyatt G.H., 1986; Hansson L., 1985; Moncloa F. et al., 1985; Pfeffer J.M., 1985; Riley C. et al., 1985).

На основании исследований в настоящее время можно выделить три основных потенциально полезных влияния каптоприла на сердце. Это: влияние на структуру сердца (предотвращение дилатации с улучшением его насосной деятельности, обратное развитие гипертрофии миокарда, восстановление инотропной реактивности на адренергические стимулы). Второе - это увеличение коронарного кровотока (предотвращение опосредуемой А2 вазоконстрикции). Третье - предотвращение сердечных аритмий, связанных с гипокалиемией и гипертрофией желудочков, а также обусловленных избытком катехоламинов (Nicholls M.G., 1985; Pfeffer J.M., 1985; Safar M.E., 1986; Strossi C. et al., 1987; Swales J.D., 1983; Webster M.W. et al., 1985).

С благоприятным влиянием каптоприла на сердце связывают и повышение физической работоспособности, увеличение ожидаемой продолжительности жизни, "качества жизни" при лечении больных с сердечной недостаточностью. Имеются также данные о влиянии каптоприла на частоту "коронарных эпизодов" у больных с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью (Ball S.G., 1987; Daly P. et al., 1985; Weinberger M., 1987). Считают, что каптоприл не меняет к худшему баланс между потреблением кислорода миокардом и его доставкой (Nicholls M.G., 1987; Strozzi C. et al., 1987).

Действие каптоприла на почки может затрагивать сосуды,

почечные клубочки, юктагломерулярный аппарат, почечные канальцы, мозговое вещество (Brunner H. R. et al., 1988; Hollenberg N. K., 1988; Johnston C. I., 1986). У больных, получающих каптоприл, наблюдается увеличение диуреза и натрийуреза, что объясняют снижением содержания альдостерона в плазме и прекращением антидиуретического и антинатрийуретического действия А2 (Druck M. N., 1987; Sanchez R. A. et al., 1985). При лечении больных сердечной недостаточностью каптоприлом отмечали увеличение скорости клубочковой фильтрации, увеличение почечного кровотока и плазмотока (Gomez H. J. et al., 1985; Nicholls M. G., 1987; Riley L. J. et al., 1985).

Лечение каптоприлом может приводить к увеличению содержания калия в крови (Nicholls M. G., 1987) и не приводит к гипокалиемии при одновременном назначении тиазидовых диуретиков.

Объем циркулирующей крови и объем плазмы при лечении каптоприлом, как правило, не изменяется.

С самого начала внедрения каптоприла в клиническую практику отмечалось отсутствие неблагоприятного действия на мозговое кровообращение как у больных с артериальной гипертонией, так и с сердечной недостаточностью. Мозговой кровоток поддерживается на достаточном уровне даже при значительном снижении АД (Frei A., et al., 1986; Hansson L., 1985; Rajagopalan B. et al., 1988; Strandgaard S., 1987). Гематоэнцефалический барьер практически непроницаем для каптоприла и, следовательно, ингибирование локальной РААС мозга не влияет на общий мозговой кровоток. В связи с этим считают, что действие ИАПФ на регуляцию мозгового кровотока объясняется ингибированием АПФ на поверхности сосудистой стенки в просвете мозговых сосудов (Hansson L., 1985). ИАПФ повышают

толерантность головного мозга к ишемии и, в отличие от бета-блокаторов, благоприятно действуют на ауторегуляцию мозгового кровообращения, хотя обе группы препаратов блокируют РААС.

К числу положительных свойств ИАПФ относят то, что они не только не вызывают нежелательных метаболических изменений, но и способны уменьшить или предотвратить нежелательные побочные эффекты диуретиков - гипокалиемию, гиперурикемию, гиперхолестеринемию, гипергликемию (Gomez H. J. et al., 1985; Johnston C. I., 1984; Weinberger M. H., 1988).

Важно, что АД при лечении каптоприлом не повышается сразу после отмены препарата, отсутствует так называемая рикошетная гипертензия, не развивается "синдром отмены" (Gomez H. J. et al., 1987; Ikram H., 1984).

При лечении каптоприлом дозы препарата подбирают индивидуально. Наиболее оптимальной чаще всего оказывается доза 25 мг 3 раза в день (Guyatt G. H., 1986). Используются дозы в диапазоне от 6,25 до 150 мг 3 раза в день (Richer C. et al., 1983).

Абсолютных противопоказаний к назначению каптоприла пока не установлено, относительными противопоказаниями к назначению могут служить наличие хронической почечной недостаточности у больных реноваскулярной гипертензией (Houston M. C., 1989), развитие тяжелых побочных действий в процессе лечения. К числу относительных противопоказаний принадлежат и стенотические пороки клапанов сердца при резкой степени стеноза клапанного отверстия (Nicholls M. G. et al., 1987).

ИАПФ применяют для лечения больных с сердечной недостаточностью, развившейся на фоне различных заболеваний - артериальной гипертензии, идиопатической застойной кардиомиопатии,

ИБС, пороков сердца.

При развитии сердечной недостаточности создается способствующий постоянной активации РААС порочный круг, в который вовлечены повреждения миокарда с ухудшением сократительной функции желудочков, нейрогуморальные факторы, в том числе повышение симпатической активности и активности РААС, способствующие задержке воды и вазоконстрикции, что в свою очередь отрицательно влияет на структуру и функцию сердца (Drexler H. et al., 1989; Ikram H., 1984). К этому добавляется стимулирующее РААС влияние таких препаратов, как диуретики и вазодилататоры.

В первые годы клинического применения каптоприл назначали при тяжелой, рефрактерной к лечению сердечными гликозидами и диуретиками сердечной недостаточности (Brunner H. R., 1984; Druck M. N., 1987; Gomez H. J. et al., 1985; Guyatt G. H., 1986; Julian D. G., 1986; Moncloa F. et al., 1985; Nicholls M. G., 1985; Riley C. et al., 1983).

В настоящее ^{ВРЕМЯ} ИАПФ зарекомендовали себя как эффективное, хорошо переносимое средство и стали широко распространенным средством при лечении сердечной недостаточности. Каптоприл используется или в виде монотерапии или, чаще в сочетании с другими лекарственными препаратами (Nicholls M. G. et al., 1987).

При лечении каптоприлом отмечается значительное клиническое улучшение, уменьшается одышка, снижается выраженность отечного синдрома и размеры печени, увеличивается диурез. При курсовом лечении возрастает толерантность к физической нагрузке (Хемптон Д. Р., 1983; Bayliss J. et al., 1985; Druck M. N., 1987). Возрастает работоспособность и настроение больных. Все это способствует улучшению так называемого качества

жизни больных (Swales J. D., 1987; Williams G. H., Testa M. H., 1988).

Очень актуальны данные о повышении выживаемости и уменьшении летальности при лечении сердечной недостаточности каптоприлом, что было показано в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (Druck M. N., 19887; Newman Th. J. et al., 1988).

Толерантность к каптоприлу при длительном лечении не была отмечена ни в одном исследовании, в отличие от других вазодилататоров. В большинстве исследований отмечают нарастание вазодилатирующего эффекта при длительной терапии.

Больные с ХСН в целом очень хорошо переносят лечение каптоприлом. Процент отмены при длительном лечении не превышает 20.

Из побочных эффектов отмечают до 0,2% случаев выраженную гипотонию (для купирования которой достаточно внутривенного введения раствора хлористого натрия) (Moncloa F. et al., 1985). Самыми частыми и самыми легкими (от 1 до 10%) считаются кожные высыпания и нарушения вкуса от 0,5 до 7% (Ayers C. R. et al., 1985; Dzau V. J., 1988; Riley L. J. et al., 1985). К числу редких (0,1%) относят ухудшение функции почек разной степени тяжести. Описаны единичные случаи панцитопении, агранулоцитоза, лейкопении, эозинофилии (Gomez H. J. et al., 1985; Richer C. et al., 1986).

Блокада АПФ приводит к снижению уровня ангиотензина 2 в сыворотке крови (Бруннер Г. Р. и соавт., 1983; Жукова И. М., 1983). Это в свою очередь приводит к снижению концентрации альдостерона в плазме (КАП) и вазопрессина (Устинова С. Е. и соавт., 1983; Мареев В. Ю., 1982). Поскольку секреция ренина регулируется кроме других факторов и уровнем А2 по принципу

обратной связи, при лечении каптоприлом АРП возрастает, причем степень этого прироста пропорциональна исходной АРП (Ольбинская Л. И., 1984; Levine T. B. et al., 1986). Прирост АРП наиболее выражен при приеме первой дозы препарата. В дальнейшем при курсовом лечении АРП снижается и к концу 3 месяца лечения практически возвращается к исходному уровню (Brunner H. R. et al., 1987; Levine T. B. et al., 1986).

Концентрация альдостерона плазмы (КАП) снижается уже после первой дозы каптоприла и остается сниженной при длительном лечении, даже в том случае, когда АРП возвращается к исходному уровню. КАП не увеличивается даже при дополнительном назначении к каптоприлу тиазидовых диуретиков (Мареев В. Ю., 1982; Dargie H. J. et al., 1983). Уменьшение КАП приводит к усилению выделения с мочой натрия и воды при уменьшении экскреции калия. При длительной терапии каптоприлом без сопутствующего назначения диуретиков содержание калия увеличивается и может достигать верхней границы нормы, что следует учитывать у больных с почечной недостаточностью (Reisch Chr. und and., 1987).

Концентрация адреналина и норадреналина снижается при приеме каптоприла не только в покое, но и при провоцировании холодовой пробой (Polonia J. J. et al., 1988).

Каптоприл при сердечной недостаточности уменьшает преднагрузку, благодаря снижению содержания в циркулирующей крови А2 и альдостерона, что приводит к выведению избыточного количества натрия и воды и тем самым - к уменьшению венозного возврата и объема желудочков. Кроме того, благодаря понижению уровня А2 и, вероятно, симпатической активности, уменьшаются тонус венозных сосудов и венозное давление вследствие венодилатации. В сосудорасширяющем действии

участвует также увеличение содержания в тканях сосудорасширяющих кининов и простагландинов и уменьшение содержания в циркулирующей крови вазопрессина (Ikram H., 1988).

Снижение артериального тонуса, приводящее к снижению ОПС, дает уменьшение уровня АД, по мнению большинства исследователей прямо пропорциональное активности ренина плазмы крови (АРП). Предложена проба для выделения больных с высокой АРП по степени снижения систолического АД после приема первой дозы каптоприла (Anderson G.H. et al., 1980; Jenkins A.C., et al., 1979; Laragh J.H., 1978). Снижение систолического АД не менее чем на 25 мм рт. ст. через 1 - 1,5 часа после приема 25 мг каптоприла происходит у больных с высокой АРП. При нормо- и гипоренинемии АД снижается в меньшей степени. Снижение АД коррелирует с исходной АРП только после приема первой дозы каптоприла, при дальнейшем лечении АД несколько повышается (на 3 - 5 день), а затем вновь снижается ниже исходных значений в течение всего периода лечения (Сумароков А. В. и соавт., 1983).

Следует отметить, что у больных с ХСН снижение АД при лечении вазодилататорами менее выражено, чем у больных с гипертонической болезнью, что связывают с более высоким сосудистым тонусом при ХСН, а также с ограничением резерва вазодилатации (Ribner H.S. et al., 1982).

При курсовом лечении каптоприл снижает АД не только у больных с высокой АРП, но при низкой и даже "нулевой" АРП. Это объясняют накоплением брадикинина, простагландинов (преимущественно E₂). В пользу такого объяснения говорит уменьшение гипотензивного эффекта при блокаде синтеза простагландинов индометацином (Bogaert M.G., 1986; Grants F.R. et al., 1979; Greenberg R. et al., 1979; Murthy V.S. et al., 1978;

Olsen V. B. et al., 1979).

Снижение пред- и посленагрузки приводит при терапии каптоприлом к уменьшению диастолического и систолического размеров сердца (Ольбинская Л. И. и соавт., 1984; Greminger P. et al., 1987). В большинстве работ отмечается увеличение ударного и минутного объемов сердца, увеличение фракции выброса и скорости циркулярного укорочения волокон миокарда (Горб Ю. Г., 1983; Ольбинская Л. И., 1986;). Однако в некоторых исследованиях не найдено достоверных изменений объемов сердца и сердечного выброса (Жукова И. М., 1983; Лордкипанидзе Н. Л., 1985). В исследованиях (Устинова С. Е. и соавт., 1986) отмечено увеличение конечного диастолического размера левого желудочка при лечении каптоприлом.

Мирани Р. М. (1986) отмечает увеличение фракции выброса и ударного объемов при лечении каптоприлом, но отсутствие увеличения минутного объема, вследствие урежения частоты сердечных сокращений. В единичных исследованиях показана возможность снижения минутного объема при лечении каптоприлом у больных с начальными стадиями хронической сердечной недостаточности (Шагако Е. В., 1987). Кукес В. Г. и соавт. отмечают увеличение МОК у больных с ХСН 2Б - 3 стадий и снижение при 2А.

При длительном лечении каптоприлом у больных сердечной недостаточностью уменьшается давление заклинивания в легочных капиллярах, давление в правом предсердии (Жукова И. М., 1982; Мареев В. Ю., 1982; Brunner H. R. und and., 1987; Greminger P. et al., 1987; Dargie H. J. et al., 1983).

В отношении периферической перфузии отмечают, что каптоприл не влияет на коронарный кровоток, увеличивает почечный кровоток.

Мышечный кровоток у больных с ХСН под влиянием каптоприла увеличивается (Ахмед Х., 1986;), по данным (Richer C. et al., 1983) не изменяется, Хемптон Д. Р., (1983) считает, что происходит перераспределение кровотока в пользу работающих мышц.

При исследовании венозного тонуса плетизмографическим методом в некоторых исследованиях отмечено его снижение уже после приема первой дозы каптоприла (Ольбинская Л. И. и соавт., 1986), в других только к концу первой недели лечения (Хемптон Д. Р., 1983).

Часть авторов не находят изменения тонуса вен конечностей при лечении каптоприлом (Устинова С. Е., 1983).

На уровне микроциркуляции увеличение функционирующих капилляров при курсовом лечении каптоприлом обнаружено Ахмед Х., 1986.

Известно, что падение минутной производительности сердца и периферическая вазоконстрикция при ХСН, направленная на перераспределение крови, приводят к развитию хронической циркуляторной гипоксии, как минимум периферических "нежизненно важных" органов и тканей. Эта циркуляторная гипоксия усугубляется при ХСН гипоксической гипоксией, вследствие застойных явлений в малом круге кровообращения, нарушений вентиляционно-перфузионных соотношений в легких, повышения ригидности легких, нарушения функции внешнего дыхания (Ирани Р. М., 1986).

Длительное существование циркуляторной и гипоксической гипоксий должно приводить к развитию гистотоксической гипоксии (Кочинская А. З., 1981).

Системная вазодилатация под влиянием каптоприла теоретически должна способствовать уменьшению по крайней мере

первых двух вариантов гипоксии. Так, снижение давления в легочной артерии уменьшает ригидность легких, нормализует вентиляционно-перфузионные соотношения в легких и тем самым способствует уменьшению гипоксической гипоксии. Об улучшении функции внешнего дыхания при приеме каптоприла сообщает Ирани Р. М. (1986).

Увеличение минутного объема крови, наряду с уменьшением тонуса артериол, должно приводить к повышению перфузии периферических тканей и, следовательно, к уменьшению выраженности циркуляторной гипоксии. О способности каптоприла повышать парциальное напряжение кислорода в коже сообщают Хасан Ахмед (1986).

Другим механизмом компенсации гипоксии может быть уменьшение метаболического запроса организма или отдельных тканей (находящихся в наиболее неблагоприятных условиях перфузии) и, следовательно, снижение потребности в кислороде, либо переход на анаэробные пути метаболизма. С этой точки зрения заслуживает внимания вопрос о влиянии каптоприла на метаболизм тканей. С учетом снижения под влиянием каптоприла активности симпатoadреналовой системы можно ожидать, что каптоприл будет снижать потребность тканей в кислороде. В некоторых исследованиях это удалось выявить (Алмазов И. И., 1980). Другие авторы этого не обнаружили (Шагако Е. В., 1980).

Суммируя вышеизложенное, можно отметить, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента являются вазодилаторами с уникальным фармакологическим механизмом действия. Каптоприл хорошо переносится, обладает высокой эффективностью при лечении хронической сердечной недостаточности. Необходимо дальнейшее изучение новых возможностей использования каптоприла.

рила в кардиологической практике, в том числе при ранних проявлениях хронической сердечной недостаточности.

Показатель	Уровень	Среднее значение	Среднее значение
Среднее значение
Среднее значение
Среднее значение
Среднее значение

Выводы: ...

Список литературы: ...

Глава 2

Материал и методы исследования

Клиническая характеристика больных

Всего было обследовано 104 больных ревматическими пороками сердца, дилатационной кардиомиопатией и ишемической болезнью сердца с различной выраженностью хронической сердечной недостаточности. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц соответствующего возраста и пола без признаков заболевания сердца.

Данные о возрастном-половом составе приведены в таблице 2.1.

Таблица 2.1

Распределение больных по полу и возрасту

Причина сердечной недостаточности	Количество больных			Средний возраст больных		
	мужчин	женщин	всего	мужчин	женщин	всего
Ишемическая болезнь сердца	26	29	55	56,5	65,4	60,4
Ревматические пороки сердца	12	30	42	48,1	47,9	48,0
Дилатационная кардиомиопатия	3	4	7	42,7	51,5	47,7
И Т О Г О	41	63	104	53,1	54,9	54,1

Из 42 больных с ревматическими пороками сердца мужчин было 12, женщин - 30 человек. В возрасте 20 - 39 лет было 9, от 40 до 60 лет - 25, 60 и более лет - 8 человек.

Выраженность хронической сердечной недостаточности оценивали по классификации Н. Д. Стражеско и В. Х. Василенко (В. Х. Василенко, 1940). Больных с признаками 1 стадии недостаточности было 10, со 2А - 11, со 2Б - 15, с 3 - 6 человек.

Сводные данные о больных ревматическими пороками сердца и выраженности хронической сердечной недостаточности приведены

в таблице 2.2.

Таблица 2.2

Распределение больных ревматическими пороками сердца по стадиям хронической сердечной недостаточности

Пол	Стадия сердечной недостаточности				Всего
	Н1	Н2А	Н2Б	Н3	
Мужчин	4	2	4	2	12
Женщин	6	9	11	4	30
Итого	10	11	15	6	42

Диагноз ревматического порока сердца, помимо клинических, подтверждался фонокардиографическими, рентгенологическими и эхокардиографическими данными.

У 31 больного имелись митральные пороки, у 4 больных диагностированы аортальные пороки, поражения аортального и митрального клапанов одновременно выявлено у 7 больных. У 1 больного был протезирован митральный клапан, у 6 больных в анамнезе комиссуротомия.

Нарушения ритма по типу мерцательной аритмии зарегистрированы у 17 больных, экстрасистолия у 10.

С ишемической болезнью сердца обследовано 55 человек. Мужчин было 26, женщин - 29 человек. В возрасте 40 - 59 лет обследовано 14, свыше 60 лет - 31 человек. Первая стадия (Н1) была у 23 больных, Н2А - у 18, Н2Б - у 11, Н3 - у 3 больных. В обследование включены больные с постинфарктным кардиосклерозом (давность перенесенного инфаркта миокарда не менее 2 месяцев) и стабильной стенокардией напряжения не выше второго функционального класса. Использовали классифика-

цию ишемической болезни сердца, разработанную сотрудниками ВКНЦ АМН СССР на основе предложений комитета экспертов ВОЗ (1984). Сводные данные об обследованных больных ишемической болезнью сердца приведены в таблице 2.3.

Таблица 2.3

Распределение больных ишемической болезнью сердца по стадиям хронической сердечной недостаточности

Пол	Стадия сердечной недостаточности				
	Н1	Н2А	Н2Б	Н3	Всего
Мужчин	7	13	6	-	26
Женщин	16	5	5	3	29
И Т О Г О	23	18	11	3	55

Диагноз ишемической болезни сердца подтверждался достоверным анамнезом (выписка из истории болезни о перенесенном инфаркте миокарда), наличием типичных приступов стенокардии, общеклиническими методами исследования (электрокардиография, уровень холестерина и бета-липопротеидов крови). В сомнительных случаях проводилась велоэргометрия или проба на скрытую коронарную недостаточность методом учащающей чреспищеводной электрокардиостимуляции. Рентгенологически выявлялись, в ряде случаев, выбухания на контуре левого желудочка с парадоксальной пульсацией. Эхокардиографически регистрировались участки гипокинезии и дискинезии задней стенки левого желудочка.

Нарушения ритма по типу мерцательной аритмии зарегистрированы у 10 больных, экстрасистолия - у 8, полная атриовентрикулярная блокада - у 2, блокады ножек пучка Гиса - у 4. У 3 больных выявлена аневризма сердца, связанная с перенесен-

ным инфарктом миокарда. Сопутствующая гипертоническая болезнь отмечена у 14 больных. Трое больных страдали сахарным диабетом легкой и средней степени тяжести.

С дилатационной кардиомиопатией обследовано 7 человек, из них трое мужчин и четверо женщин. У трех больных были признаки хронической сердечной недостаточности 2А стадии, у трех - Н2Б, у 1 больного третьей стадии недостаточности. У всех больных практически отсутствовал эффект от применения сердечных гликозидов, регистрировалось увеличение полостей сердца при отсутствии выраженной гипертрофии стенок. Эхокардиографически выявлялись низкая фракция выброса, резкое снижение амплитуды движения межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка. У 3 больных в анамнезе отмечены тромбозы в системе легочной артерии. У трех больных регистрировалась полная блокада левой ножки пучка Гиса, экстрасистолия наблюдалась у 6 больных. У одного больного отмечено наличие синдрома Вольф-Паркинсон-Уайта с частыми приступами пароксизмальной тахикардии.

Всем больным была проведена острая фармакологическая проба с 25 мг каптоприла. Все исследования проводились до приема препарата и через 1,5 часа после перорального приема. Больные с Н1 не получали перед началом лечения каптоприлом активной терапии, направленной на уменьшение степени выраженности сердечной недостаточности. Больным с Н2А - Н3 продолжали давать прежние дозы сердечных гликозидов и диуретиков. Все вазодилататоры отменялись не менее, чем за 24 часа до начала исследования, исключая прием нитроглицерина при приступах стенокардии. В дальнейшем 85 больных получали каптоприл в дозе 50 - 150 мг в сутки не менее 14 дней.

Результаты лечения оценивались по комплексу клинико-инструментальных показателей. Для оценки клинического эф-

фекта пользовались балльной шкалой тяжести сердечной недостаточности, предложенной T. Ishiyama et al. (1976). Параметры центральной гемодинамики определялись при помощи эхокардиографии и тетраполярной грудной реографии, периферическая гемодинамика оценивалась методами окклюзионной плетизмографии и реографии. Кислородный баланс тканей оценивался чрескожным полярографическим методом с применением функциональных проб. Исследования проводились до начала лечения каптоприлом, через 1,5 часа после приема первой дозы препарата и через 14 дней после начала лечения.

Методы клинического исследования

Всем больным проводилось общепринятое клиническое обследование, включающее общие анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, электрокардиографию, рентгенологическое исследование, эхокардиографию. Для оценки состояния больных с подтвержденным диагнозом хронической сердечной недостаточности, а также оценки эффективности проводимого лечения пользовались балльной шкалой оценки, предложенной T. Ishiyama et al. (1976), приведенной в таблице 2.4.

Согласно этому методу, каждый из клинических симптомов сердечной недостаточности оценивался в зависимости от его выраженности. Затем каждому из симптомов присваивалось определенное количество баллов. Тяжесть хронической сердечной недостаточности в каждом случае выражали в виде суммарного балла.

Оценка состояния кардиогемодинамики проводилась методами тетраполярной реографии и эхокардиографии. Эхокардиография проводилась в М-режиме на эхокардиографе "Toshiba - 40" (Япо-

Таблица 2.4

Оценка тяжести хронической сердечной недостаточности в баллах (T. Ishiyama et al., 1976)

Симптом и его выраженность	Количество баллов
Одышка	
Ортопноэ	5
Одышка в покое	4
Приступообразная одышка	3
Одышка при физической нагрузке	2
Учащение дыхания при нагрузке	1
Влажные хрипы в легких	
По всем легочным полям	3
С двух сторон в нижних отделах	2
Единичные в нижних отделах	1
Отеки	
Отеки на ногах с асцитом и/или плевральным выпотом	3
Отеки на ногах	2
Пастозность голеней	1
Увеличение печени	1 балл=количеству пальцев (1 палец= 2 см)

ния). Расчет конечного диастолического и конечного систолического объемов проводился по формуле L. Teichholz с соавт. (1972). Вычислялись также ударный и минутный объемы сердца, фракция выброса, скорость укорочения передне-заднего размера миокарда, скорость укорочения циркулярных волокон миокарда.

В качестве функциональной пробы при проведении эхокардиографии использовали ступенчатое увеличение частоты сердечных сокращений с помощью чреспищеводной электрокардиостимуляции. Эта нагрузочная проба, являясь кардиоселективной, исключает влияние экстракардиальных факторов на показатели кардиогемодинамики. Кроме того, она позволяет получать качественную эхокардиографическую запись во время нагрузки, что далеко не всегда удается при использовании в качестве

нагрузки при эхокардиографии велоэргометрической пробы. Чреспищеводная электрокардиостимуляция осуществлялась электрокардиостимулятором "ЭКСК-04" и "ЭКСП-Д" с частотой 100, 120 и 140 импульсов в 1 минуту по 30 секунд с перерывом в 2 минуты. Запись эхокардиограмм во время стимуляции осуществлялась на видеокассету с последующей обработкой полученных результатов.

Запись тетраполярной реограммы осуществлялась по методике Kubisek в модификации Ю. Т. Пушкря и соавт. (1977) с использованием реоплетизмографа "РПП-2-02" и регистратора "6-НЕК"(ГДР). В качестве электродов использовалась алюминиевая фольга, фиксируемая клейкой лентой (Н. А. Елизарова и соавт., 1981).

Ударный объем сердца определяли

по формуле:

$$УОС = \frac{150 \cdot L^2 \cdot A \cdot T}{Z^2}$$

где:

150 - удельное сопротивление крови, L - расстояние между измерительными электродами, Z - базовый импеданс, A - амплитуда дифференциальной кривой, T - время изгнания крови. Минутный объем (МО) рассчитывался как произведение ударного объема на частоту сердечных сокращений (ЧСС). Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПС) определялось по формуле Франка-Пуазейля. Внешняя работа сердца вычислялась как произведение минутного объема на среднее артериальное давление.

Для оценки мозгового кровотока, вместе с тетраполярной грудной реограммой, проводилась запись мозговой реограммы по методике, описанной Н. Р. Палеевым и И. М. Каевицером (1980).

Периферическая гемодинамика исследовалась с помощью окклюзионной плетизмографии на плетизмографе "Fluvoskript-forte"

(ГДР). Оценивались: кровоток в покое, максимальный кровоток после двухминутной артериальной окклюзии, венозная емкость (ВЕ) в миллилитрах на 100 г ткани и регионарное сосудистое сопротивление (РСС) по методике, описанной Н. М. Мухарлямовым (1981).

Изучение транспорта кислорода на микроциркуляторном уровне обычно осуществляется полярографическим методом с помощью внутрикожного или внутримышечного определения парциального напряжения кислорода при применении функциональных проб: ингаляции 100% кислорода и пробы с регионарной окклюзией сосудов конечности (Березовский В. А. и Полишко В. К., 1970; Алмазов И. И., 1980; Ачиллов А. А. и соавт., 1984; Хасан Ахмед и соавт., 1986; Айюб Хоссейн и др., 1987). Однако прямому полярографическому определению парциального напряжения кислорода в тканях присущ целый ряд недостатков: травматизация ткани, микрокровоизлияния, неизвестность расстояния от электрода до кровеносного капилляра и др. (Галенок И. А. и Диккер В. Е., 1985; Klinowski J. et al., 1980; Lund N. et al., 1980). Этих недостатков лишен чрескожный метод определения парциального напряжения кислорода с помощью электрода Кларка (G. Bahne et al., 1982). Об информативности чрескожного определения pO_2 в выявлении нарушений кровообращения сообщают Б. Г. Кобулия с соавт., (1979); В. Г. Цапаев и Н. Е. Полтавская, (1989); P. Jaszczfr et J. Poulson, (1981).

В работе использовался аппарат ТСМ-2 фирмы Radiometr (Дания). Электрод для определения trO_2 накладывался и фиксировался на коже внутренней поверхности средней трети предплечья, подэлектродный участок кожи нагревался до 45 С. По величине теплоотдачи (в милливаттах), необходимой для поддержания этой температуры, судили о величине кожного кровотока. Перед исследованием электрод калибровался по pO_2 атмосферно-

го воздуха, рассчитанного, исходя из величины атмосферного давления, и по "нулевому" раствору.

Для определения параметров кислородного режима кожи применяли пробы с ингаляцией 100% кислорода и регионарной окклюзией сосудов конечности. Определяли длительность латентного периода (L_1) - время от момента первого вдоха кислорода до начала повышения trO_2 , скорость повышения trO_2 (V_1) во время ингаляции кислорода. При пробе с регионарной окклюзией на плечо накладывали манжету от аппарата Рива-Роччи и нагнетали в ней давление до 220 мм.рт.ст. с целью прекращения кровотока в исследуемой области. При понижении trO_2 до половины от исходного уровня манжету снимали. Вычисляли скорость уменьшения trO_2 за первые 20 секунд падения (V_2) и скорость повышения trO_2 за первые 30 секунд декомпрессии (V_3). Считается, что время от первого вдоха ингалируемого кислорода до повышения trO_2 (L_1) отражает суммарное состояние доставки кислорода (Хасан Ахмед и соавт., 1986., Айюб Хоссейн и соавтор., 1987), поскольку включает в себя время, затраченное на оксигенацию крови в легких, ее транспорт к коже и время диффузии кислорода из капилляров в ткань. Скорость повышения trO_2 при ингаляции кислорода (V_1) расценивается как показатель транспорта кислорода на микроциркуляторном уровне (Хасан Ахмед и соавт., 1986) или даже как скорость диффузии кислорода из капилляров в ткань (Айюб Хоссейн и соавт., 1987).

Скорость снижения trO_2 во время окклюзии сосудов (V_2) отражает скорость утилизации кислорода тканями на фоне прекращения его доставки с кровью.

Скорость повышения trO_2 после прекращения окклюзии (V_3) отражает резервные возможности микроциркуляторного русла,

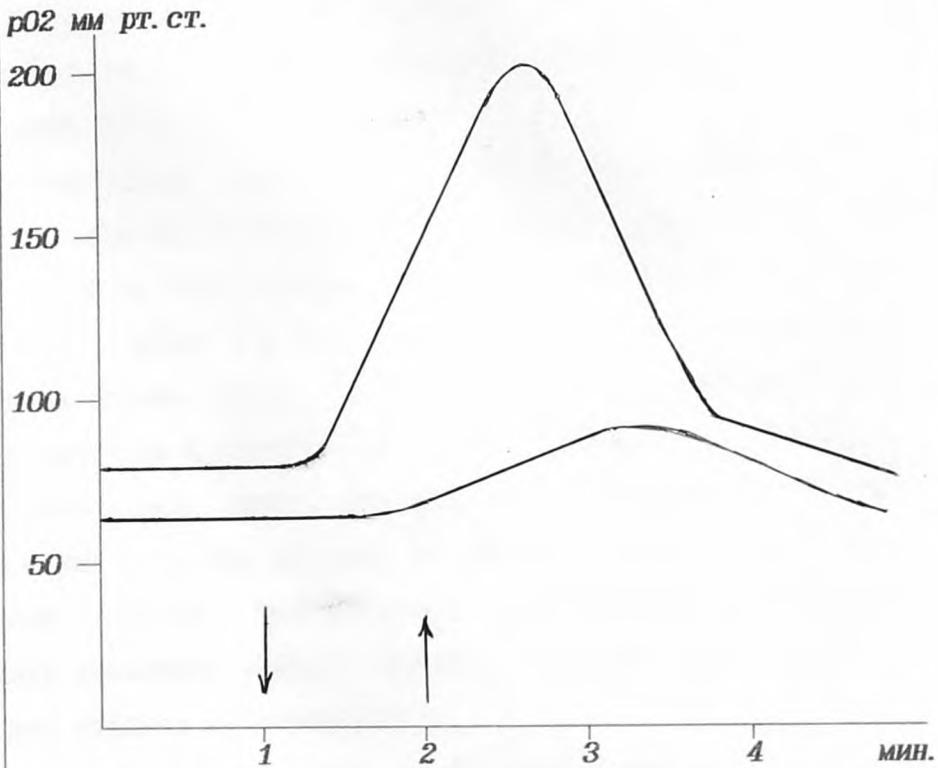


Рис. 2а. Проба с ингаляцией кислорода.

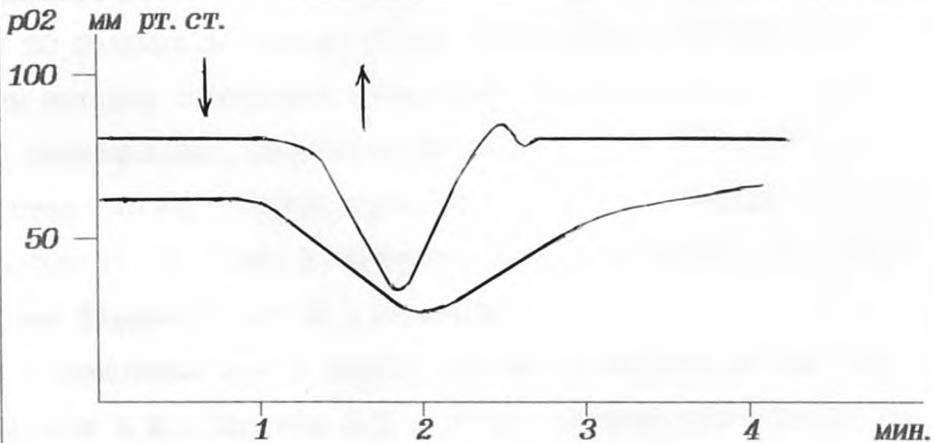


Рис. 2б. Проба с ишемией

Рис. 2. Общий вид полярограммы здорового человека (верхняя кривая и больного с сердечной недостаточностью (нижняя кривая) при пробе с ингаляцией кислорода (рис. 2а) и ишемией (рис. 2б) Усл. обозначения: ↓ - начало ингаляции (ишемии) ↑ - конец ингаляции (ишемии)

т. е. возможность раскрытия имеющихся резервных капилляров для восполнения дефицита кислорода (Хасан Ахмед и соавт., 1986. Айюб Хоссейн и соавт., 1987).

На наш взгляд, учитывая, что главным лимитирующим звеном во всей цепи транспорта кислорода является скорость его диффузии в тканях (Коваленко Е. А., 1973, Галенок В. А. и Диккер В. Е., 1985), можно считать скорость V_1 скоростью доставки кислорода тканям, т. к. скорость доставки лимитирована скоростью диффузии в тканях и не может ее превышать. Исходя из этого положения, можно рассматривать отношение V_1/V_2 как соотношение скорости доставки кислорода к скорости его потребления тканями. Таким образом, соотношение V_1/V_2 должно выявлять возможное наличие гипоксии и количественно характеризовать степень ее выраженности.

Кроме вышеперечисленных показателей определяли начальную величину парциального напряжения кислорода в коже и степень ее прироста после ингаляции 100% кислорода в течении 1 минуты. У 20 больных до приема 25 мг каптоприла радиоиммунологическим методом определяли содержание ангиотензина 1, активность ренина плазмы, концентрацию альдостерона и кортизола в сыворотке крови. Определение проводилось с помощью наборов фирмы "Oris" (Франция) старшим научным сотрудником НПО "Клиническая фармакология" Б. П. Баговским.

Все представленные в работе данные обработаны статистически (Мерков А. М., Поляков Л. Е., 1974), включая разностный метод вариационной статистики (Ойвин А. И., 1960) и непараметрические критерии (Гублер Е. В., Генкин А. А., 1973).

Глава 3

Клинический эффект каптоприла

Уже через 1 час после приема 25 мг каптоприла 42 больных (41,5 %) отметили существенное улучшение самочувствия, которое проявлялось уменьшением одышки. При длительном приеме клиническое улучшение состояния отмечено у 64 больных из 85 (75,3%). Это проявлялось уменьшением одышки, исчезновением приступов сердечной астмы, уменьшением или исчезновением отеков, возможностью проходить большее расстояние без возникновения одышки, уменьшением размеров печени. 15 больных отметили уменьшение чувства жажды, несмотря на прием прежних доз диуретиков. Отмечено увеличение суточного диуреза, которое привело к снижению массы тела к концу второй недели на 1,5-5,5 кг. У 2 больных с сопутствующим сахарным диабетом, получавших прежние дозы инсулина отмечено снижение уровня сахара в крови. Для количественной оценки клинической эффективности проводимой терапии в настоящей работе использовали оценку тяжести декомпенсации кровообращения в баллах, предложенную T. Ishiyama et al. (1976).

Как видно из рис. 3.1, у больных с сердечной недостаточностью 1 стадии средний балл составил $2,04 \pm 0,15$. Через две недели лечения каптоприлом он снизился до $0,41 \pm 0,07$. При 2А стадии недостаточности исходная оценка составила 5,47 балла. После лечения этот показатель снизился до $1,65 \pm 0,21$. При сердечной недостаточности 2Б стадии, лечение каптоприлом снижало тяжесть с $10,2 \pm 0,68$ до $4,31 \pm 0,89$ балла (рис. 3.2). При

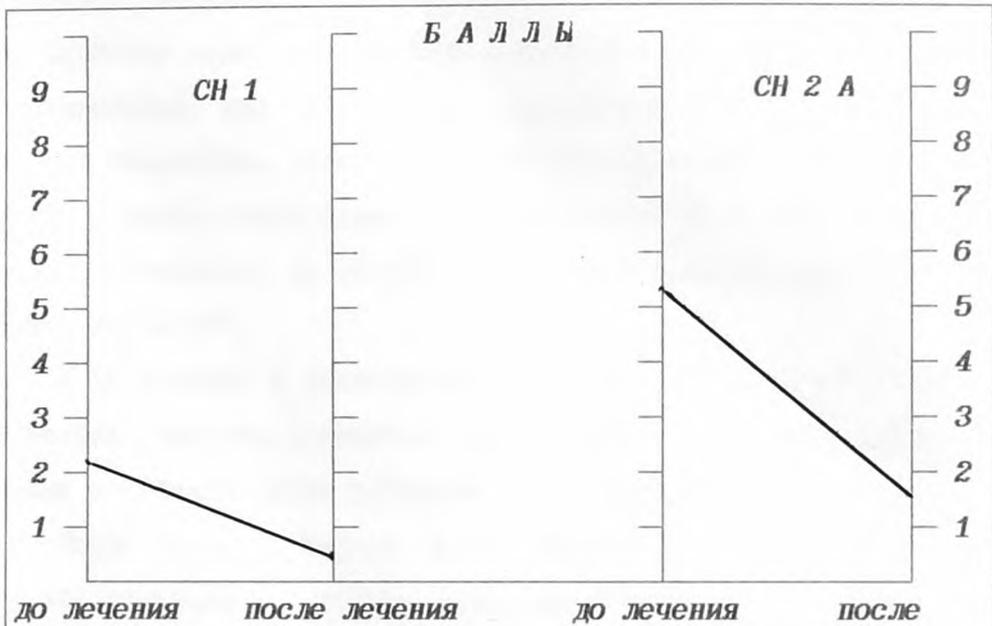


Рис. 3.1 Влияние каптоприла на тяжесть сердечной недостаточности у больных с ранними стадиями

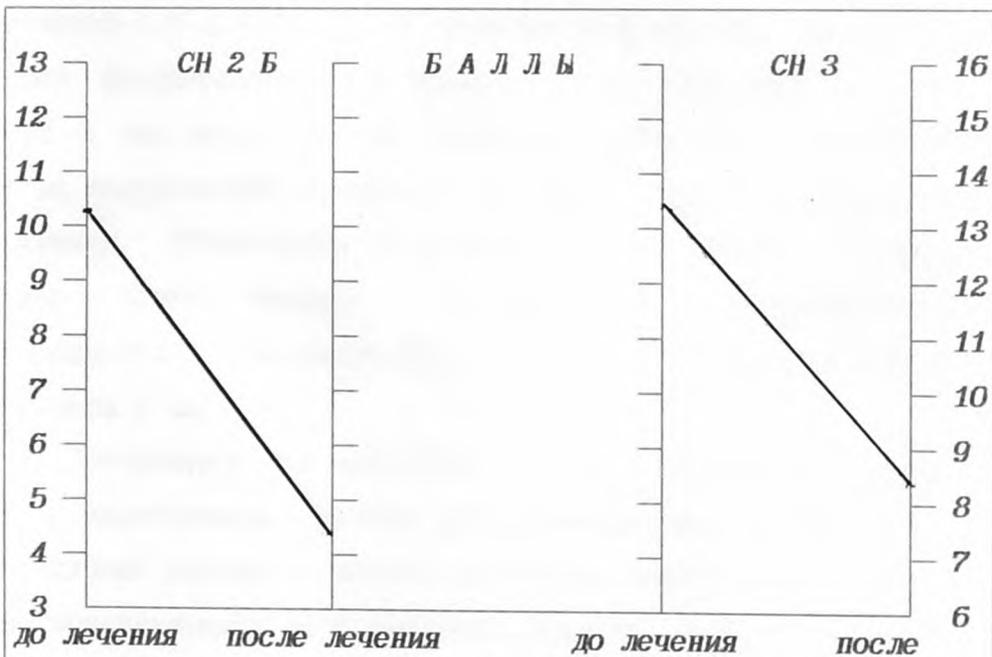


Рис. 3.2 Влияние каптоприла на тяжесть сердечной недостаточности у больных с СН 2 Б - 3 стадиями

сердечной недостаточности 3 стадии, степень выраженности сердечной декомпенсации снизилась с $13,3 \pm 0,88$ до $8,37 \pm 0,77$ балла. Снижение тяжести сердечной недостаточности было наиболее показательным при клинически выраженных 2А и 2Б стадиях. У больных отмечалось уменьшение застойных явлений в легких на 72-90%, заметное уменьшение размеров печени на 53-92%, отечный синдром уменьшился на 89-95%. В меньшей степени уменьшилась одышка на 44-57%.

У 10 больных с ишемической болезнью сердца из 40 (25%) снизилась частота приступов стенокардии и количество принимаемых в течении суток таблеток нитроглицерина.

После приема первой дозы каптоприла у 15 больных (14,4%) отмечались: головная боль, головокружение. У 3 больных (2,9%) эти явления сопровождались тошнотой, чувством жара, гиперемией лица. Специального лечения ни в одном случае не проводилось, все перечисленные симптомы исчезали самостоятельно в течении 1,5-2,5 часов. У четверых больных при проведении острой фармакологической пробы с 25 мг каптоприла через 45 минут - 1 час после приема препарата отмечалось появление частых желудочковых экстрасистол, в двух случаях по типу тригеминии. Субъективно появление экстрасистолии ощущала только одна больная. Максимальная продолжительность экстрасистолии была равна двум часам, у трех больных она не превышала 1 часа.

Ортостатических коллапсов ни при проведении острых проб с каптоприлом, ни при длительном лечении не было, хотя в 5 случаях больные отмечали выраженную слабость при снижении артериального систолического давления до 85 - 80 мм рт. ст.. В течение двухнедельного лечения у двух больных появились нарушения вкуса, исчезнувшие потом при снижении дозы

Таблица 3.1

Влияние каптоприла на концентрацию ангиотензина I и активность ренина плазмы у больных с хронической сердечной недостаточностью

Стадия недостаточности	Ангиотензин I нг/мл			Активность ренина плазмы нг/мл/час		
	1	2	3	1	2	3
Контроль				0.2-2.7		
Все больные n=20 M ±m	0.43 ±0.099	1.24 ±0.45	+163.1 ±48.5 p<0.01	2.75 ±0.73	7.33 ±2.5	+231.3 ±113.98 p<0.05
H1 n=9 M ±m	0.47 ±0.183	1.29 ±0.876	+85.7 ±31.6 p<0.05	2.73 ±1.23	6.4 ±3.7	+106.9 ±45.3 p<0.05
H2A n=8 M ±m	0.33 ±0.093	0.78 ±0.30	+159.6 ±73.66	2.05 ±0.87	5.56 ±3.29	+380.8 ±267.3
H2B n=3 M ±m	0.57 ±0.33	2.3 ±1.55	+385.7 ±199.3	4.63 ±2.50	14.47 ±9.79	+154.3 ±51.3 0.1>p>0.05

Условные обозначения: 1 - значение показателя в абсолютных величинах до приема каптоприла; 2 - значение показателя в абсолютных величинах через 1 час после приема 25 мг каптоприла; 3 - изменение показателя под влиянием каптоприла в процентах от исходной величины.

Таблица 3.2

Влияние каптоприла на концентрацию альдостерона и кортизола в плазме крови больных с хронической сердечной недостаточностью.

Стадия недостаточности	Альдостерон пг/мл			Кортизол нмоль/л		
	1	2	3	1	2	3
Контроль	12-125			230-750		
H1 n=9 M ±m	175.6 ±39.4	139.6 ±40.3	-31.7 ±8.04 p<0.01	588 ±45.8	580 ±105.5	-3.7 ±17.7
H2A n=8 M ±m	174.4 ±57.2	98.8 ±29.6	-22.2 ±18.2	513 ±112.2	563 ±76.6	+30.9 ±24.9
H2B n=3 M ±m	143.3 ±24.89	81.7 ±34.2	-47.1 ±13.09 0.1>p>0,05	610 ±87.6	662 ±33.2	+12.3 ±13.5
Все больные n=20 M ±m	170.3 ±28.2	112.1 ±21.4	-30.1 ±8.47 p<0.01	539 ±48.8	570 ±54.7	+14.6 ±13.1

препарата.

У 8 больных на 3 - 5 день лечения отмечалась повышенная раздражительность, необычная для этих больных эмоциональная лабильность, негативизм, бессонница. Все эти явления самостоятельно проходили в течение 2 -3 дней, несмотря на продолжавшуюся терапию каптоприлом в прежних дозах.

Из 25 больных, получавших каптоприл в течение 3 - 6 месяцев в дозах 50-75 мг в сутки, у троих появился кожный зуд, сопровождавшийся появлением гиперемированных папулезных высыпаний на коже туловища и разгибательных поверхностях конечностей. У одной больной, параллельно кожным проявлениям, отмечена преходящая умеренная протеинурия до 0,066%, исчезнувшая через 1,5 месяца после отмены каптоприла.

Из данных литературы известно, что клинический и гемодинамический эффект каптоприла проявляется как у больных с высокой, так и с нормальной и даже низкой активностью ренина плазмы (Жукова И. М., 1983.; Вахляев В. Д. и др., 1986.; Fohad F. M. et al., 1980), однако выраженность гемодинамического эффекта при однократном приеме препарата должна быть выше у больных с высокой активностью ренина плазмы (Рудольф В. и др., 1982.; Мареев В. Ю., 1982; Cody R. J. et al., 1982).

В настоящем исследовании радиоиммунологическим методом определялась активность ренина плазмы и концентрация ангиотензина 1 до лечения каптоприлом и 1 час после приема 25 мг каптоприла (во время ожидаемого максимума действия). Полученные результаты представлены в таблице 3.1. Как видно из полученных данных, под влиянием каптоприла достоверно увеличивается концентрация ангиотензина 1, в среднем с $0,43 \pm 0,099$ до $1,24 \pm 0,45$ нанограмм/миллилитр; активность ренина плазмы возрастала еще более значительно: с $2,75 \pm 0,73$ до $7,33 \pm 2,5$

нанограмм/миллилитр/час. Увеличение активности ренина плазмы при блокаде ангиотензинпревращающего фермента каптоприлом связано с тем, что регуляция синтеза ренина находится в зависимости от концентрации ангиотензина 2, при повышении которой происходит снижение синтеза ренина в юкстагломерулярном аппарате почек, а в случае снижения концентрации ангиотензина 2, вследствие невозможности ферментативного образования из ангиотензина 1, происходит рост активности ренина плазмы. Полученные результаты полностью совпадают с многочисленными данными литературы о влиянии каптоприла на активность ренина плазмы не только у больных с гипертонической болезнью и симптоматическими почечными гипертониями (Мареев В. Ю., 1982; Мак Грегор и др., 1983; Waeber B. et al., 1978; Laragh J. H. M., 1982; Niarehas A. P., 1979; Matthews J. G., Johnston C. J., 1980).

Связь активности ренина плазмы со степенью выраженности сердечной недостаточности в настоящее время, не может считаться полностью выясненной, несмотря на значительное количество исследований, посвященных этому вопросу. Некоторые авторы (Шагако Е. В., 1987) считают, что активность ренина плазмы нарастает параллельно тяжести декомпенсации кровообращения. Другие (Убранцев В. А., 1983) находят значительное увеличение активности ренина плазмы при 1-2Б стадиях недостаточности, и снижение при 3 дистрофической стадии сердечной недостаточности. Наконец, многие исследователи (Горб Ю. Г., 1984; Устинова С. Е. и соавт., 1986; Герчак Д., 1986) находят, что высокая активность ренина плазмы может встречаться у пациентов с разной степенью выраженности декомпенсации кровообращения от начальной до дистрофической, и при любой выраженности клинических проявлений сердечной не-

достаточности у каждого конкретного больного может оказаться высокая, нормальная, низкая и даже нулевая активность ренина плазмы.

Среди обследованных нами больных высокая активность ренина плазмы выявлена у 6 человек, из них у двоих была хроническая сердечная недостаточность 2Б стадии, у двоих - 2А, и у двоих - 1 стадии. Низкая активность ренина плазмы была найдена у двух больных со 2А стадией сердечной недостаточности. У остальных 12 больных, среди которых было 7 больных с Н1, 4 - с Н2А и 1 - с Н2Б была обнаружена нормальная активность ренина плазмы.

Таким образом, наши данные свидетельствуют об отсутствии прямой жесткой зависимости между степенью выраженности клинических проявлений хронической сердечной недостаточности и активностью ренина плазмы.

Степень прироста активности ренина плазмы в нашем исследовании под влиянием приема каптоприла коррелировала с исходной величиной активности ренина плазмы ($r=0,854$; $t=6,766$). Это объясняется компенсаторным увеличением синтеза ренина, направленным на восстановление исходного уровня ангиотензина 2.

Альдостерон вызывает увеличение реабсорбции натрия в почечных канальцах и играет важную роль в развитии отечного синдрома при хронической сердечной недостаточности. Кроме того, задержка натрия приводит к повышению чувствительности рецепторов сосудистой стенки ко всем вазопрессорным агентам (Andersen M. C., Kunze D. L., 1987), что наряду с отеком сосудистой стенки и периваскулярным отеком, приводит к уменьшению просвета сосудов на уровне прекапилляров, артериол и венул. Это в свою очередь ведет к росту общего периферического



Рис. 3.3 Изменение уровня гормонов у больных с сердечной недостаточностью под влиянием каптоприла (в % от исходного уровня)

сопротивления, и таким образом к увеличению постнагрузки на миокард. Увеличение венозного тонуса (т. е. уменьшение емкости венозной части русла) наряду с увеличением объема циркулирующей крови, вызывает значительное увеличение венозного возврата, и следовательно, увеличение постнагрузки.

Одним из физиологических механизмов повышения уровня концентрации альдостерона в плазме является увеличение уровня ангиотензина 2. Естественно, при уменьшении образования последнего происходит снижение концентрации альдостерона в сыворотке.

Из полученных нами данных (таблица 3.2) видно, что при всех стадиях хронической сердечной недостаточности концентрация альдостерона превышала нормальные величины. Под влиянием каптоприла концентрация альдостерона достоверно снижалась. Это согласуется с данными литературы (Попович М. И. и др., 1983; Druck M. N., 1987; Nicholls M. G., 1987; Richer C. et al., 1983).

Концентрация другого гормона коры надпочечников-кортизола была в пределах нормы и достоверно не изменялась ни при одной стадии сердечной недостаточности под влиянием каптоприла.

Глава 4

Влияние каптоприла на центральную гемодинамику у больных с хронической сердечной недостаточностью.

После однократного приема 25 мг каптоприла у всех групп больных достоверно урежается частота сердечных сокращений и снижается артериальное давление. В таблице 4.1 представлены изменения величины ЧСС и АД под влиянием однократного приема каптоприла и при курсовом лечении в течение 14 дней.

Как видно из полученных данных, достоверное урежение частоты сердечных сокращений, наступающее уже через 1 час после приема первой дозы каптоприла, сохраняется и при курсовом лечении. При I стадии сердечной недостаточности ЧСС уредилось в среднем на $9,6 \pm 2,9\%$, при 2А стадии - на $12,5 \pm 2,9\%$, при 2Б-3 стадии - на $11,9 \pm 3,1\%$. Аналогичное урежение ЧСС отмечают большинство исследователей (Жукова Н. М., 1982; Riley L. J. et al., 1985; Druck M. N., 1987). Механизм этого влияния каптоприла до настоящего времени остается неясным.

При проведении острой лекарственной пробы отмечено достоверное снижение как систолического, так и диастолического артериального давления. При сопоставлении степени снижения артериального давления и активности ренина плазмы отмечено, что у всех шести из двадцати больных с высокой активностью ренина плазмы систолическое артериальное давление снизилось не менее, чем на 25 мм. рт. ст. Максимальное сниже-

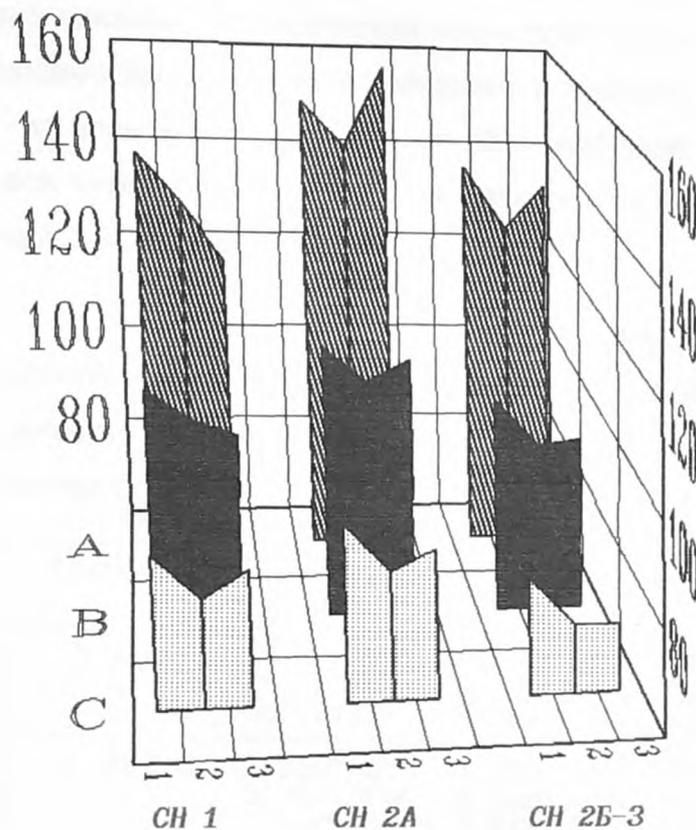
ние АД отмечено у больного Ч. с исходной активностью ренина плазмы 5,3 нг/мл/час. на 70 мм.рт.ст. Степень снижения АД в этой группе в среднем составила 43,8 мм.рт.ст. Ни у одного больного с исходно нормальной или низкой активностью ренина плазмы систолическое АД не снизилось более чем на 10 мм.рт.ст. Степень снижения артериального давления не зависела от исходной величины АД, от наличия в анамнезе гипертонической болезни и от стадии сердечной недостаточности.

Таблица 4.1

Влияние каптоприла на частоту сердечных сокращений и артериальное давление у больных с хронической сердечной недостаточностью ($M \pm m$).

Показатели		Стадия сердечной недостаточности		
		СН 1	СН 2 А	СН 2Б-3
Частота сердечных сокращений в 1 мин.	1	73,2±4,9	89,5±4,2	100,2±2,1
	2	64,7±5,1*	81,1±5,8*	89,1±1,9*
	3	66,8±4,3*	80,8±6,1*	89,7±3,3*
Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	1	141,7±4,0	152,9±5,5	139,7±4,7
	2	131,7±5,4*	143,7±5,7*	126,8±5,4*
	3	119,2±6,3*	159,3±9,9	135,8±6,0
Диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	1	88,0±2,1	93,3±3,6	82,3±3,7
	2	80,9±3,4*	84,3±4,4*	73,8±4,0*
	3	85,0±4,3	88,7±5,2	73,3±4,3*
Среднее артериальное давление (мм рт. ст.)	1	105,5±3,5	113,4±6,5	102,0±6,3
	2	99,2±3,2*	106,3±6,3*	93,1±6,4*
	3	96,5±5,4*	110,0±6,4	94,9±2,6*

Примечание: 1 - показатель до лечения; 2 - показатель через 1,5 часа после приема 25 мг каптоприла; 3 - показатель через 14 дней лечения;
* - достоверность изменения показателя от исходного уровня (P_{T} - Вилкоксона < 0,05).



A - Систолическое артериальное давление
B - Среднее артериальное давление
C - Диастолическое артериальное давление

1 - до лечения; 2 - через 1,5 часа после приема первой дозы каптоприла; 3 - через 14 дней лечения каптоприлом

Рис. 4.1 Влияние каптоприла на артериальное давление у больных с хронической сердечной недостаточностью

При курсовом лечении степень выраженности гипотензивной реакции уменьшилась. Об отсутствии корреляции между гипотензивной реакцией на первую дозу препарата и курсовое лечение, а также на возможность возвращения АД к исходному уровню к концу первой недели лечения сообщают (Atkinson A. B. et al., 1982; Laragh L. H. et al., 1981).

Таблица 4.2

Влияние каптоприла на показатели центральной гемодинамики у больных с хронической сердечной недостаточностью ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	Стадия сердечной недостаточности			
		СН 1	СН 2 А	СН 2Б-3	
Ударный объем (мл)	1	71,4 \pm 4,7	57,8 \pm 6,9	51,6 \pm 10,5	31,5 \pm 5,7*
	2		58,5 \pm 7,1	51,2 \pm 10,2	39,2 \pm 5,8#
	3		60,6 \pm 8,2	48,8 \pm 8,3	41,5 \pm 6,5#
Минутный объем (л/мин)	1	5,40 \pm 0,38	4,12 \pm 0,42	4,49 \pm 0,55	3,01 \pm 0,54*
	2		3,76 \pm 0,47#	3,83 \pm 0,69#	3,48 \pm 0,48#
	3		3,94 \pm 0,59	3,94 \pm 0,59	3,64 \pm 0,57#
ОПС дин с*см ⁻⁵	1	1493 \pm 100	2416 \pm 327	2269 \pm 248*	3812 \pm 632*
	2		2556 \pm 450	2831 \pm 197#	2667 \pm 370#
	3		1938 \pm 384	2234 \pm 460	2164 \pm 612#
ВНС (усл. ед.)	1	491 \pm 41,7	409 \pm 56,0	565 \pm 79,1	289 \pm 53,7*
	2		349 \pm 61,7#	382 \pm 77,4#	335 \pm 57,4
	3		385 \pm 69,3	400 \pm 80,1	341 \pm 68,9

Примечание: ОПС - общее периферическое сосудистое сопротивление; ВНС - внешняя работа сердца; 1 - значение показателя до лечения; 2 - значение показателя через 1,5 часа после приема 25 мг каптоприла; 3 - значение показателя через 14 дней лечения; * - достоверность отличия показателя от контрольной группы ($P < 0,05$); # - достоверность изменения показателя под влиянием каптоприла ($P_{\text{Т}} - \text{Вилкоксона} < 0,05$).

Исследование показателей центральной гемодинамики у больных с сердечной недостаточностью методом тетраполярной реографии выявило закономерные изменения. Как видно из полученных данных (таб. 4.2), появление и нарастание сердечной недостаточности сопровождается прогрессивным падением ударного и минутного объемов сердца. Параллельно этому отмечается нарастание общего периферического сосудистого сопротивления, выполняющее компенсаторную функцию при ранних стадиях СН, и превращающееся в один из патологических механизмов при развитии застойных явлений, увеличивая "постнагрузку".

Внешняя работа сердца, характеризующая энергозатраты миокарда, по нашим данным оказалась достоверно сниженной только у больных с застойной сердечной недостаточностью.

После приема 25 мг каптоприла ударный объем сердца достоверно увеличивался только у больных со 2Б-3 стадией недостаточности с $31,5 \pm 5,7$ до $39,2 \pm 5,8$ мл на $49,5 \pm 20,9\%$ ($p < 0,05$). Минутный объем в этой группе больных вырос с $3,01 \pm 0,54$ до $3,48 \pm 0,48$ л/мин. на $31,1 \pm 13,3\%$ ($p < 0,05$). У больных с 1 и 2А стадиями сердечной недостаточности ударный объем практически не изменился после приема каптоприла. При этом, за счет урежения ЧСС, у них минутный объем снизился на $8,2 \pm 5,07\%$ и $20,5 \pm 8,02\%$ ($p < 0,02$).

По данным литературы большинство исследователей отмечают увеличение сердечного выброса у больных с сердечной недостаточностью под влиянием каптоприла (Вахляев В. Д. и соавт., 1986; Жукова И. М., 1983; Мареев В. Д., 1982). Правда большинство авторов применяли каптоприл у больных с выраженной

сердечной недостаточностью, соответствующих по классификации В. Х. Образцова и Н. Д. Стражеско 2Б-3 стадиям. Наши данные с этим полностью согласуются. Сообщение о результатах применения каптоприла у больных с ранними стадиями сердечной недостаточности противоречивы. Ольбинская Л. И. с соавт., (1987) сообщают об увеличении сердечного выброса, в то же время Кулес В. Г. с соавт., (1987) указывают на снижение минутного объема у больных со 2А стадией хронической сердечной недостаточности при приеме каптоприла.

Снижение минутного объема под влиянием каптоприла можно объяснить снижением венозного возврата к сердцу, вследствие венозной вазоделатации и депонирования крови, что отмечается при применении преимущественно венозных вазодилататоров у больных с ранними стадиями хронической сердечной недостаточности (Гусев А. Т. и соавт., 1984; Лебедева О. И. и соавт., 1986).

Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПС) под влиянием каптоприла достоверно снижалось у больных с тяжелой сердечной недостаточностью на $23,8 \pm 6,8\%$ ($p < 0,05$). Это снижение является проявлением непосредственного артериолдилатирующего эффекта препарата. У больных с 1 и 2 А стадиями при острой фармакологической пробе отмечено умеренное повышение ОПС. Это можно объяснить либо тем, что каптоприл у этой группы больных оказывает относительно большее влияние на венозную часть сосудистого русла, либо тем, что расчет ОПС производился косвенным методом, исходя из величины минутного объема крови, которое снижалось.

Курсовое лечение каптоприлом приводило к нарастанию вазодилатирующего эффекта, что сопровождалось прогрессивным снижением ОПС у больных с тяжелой сердечной недостаточ-

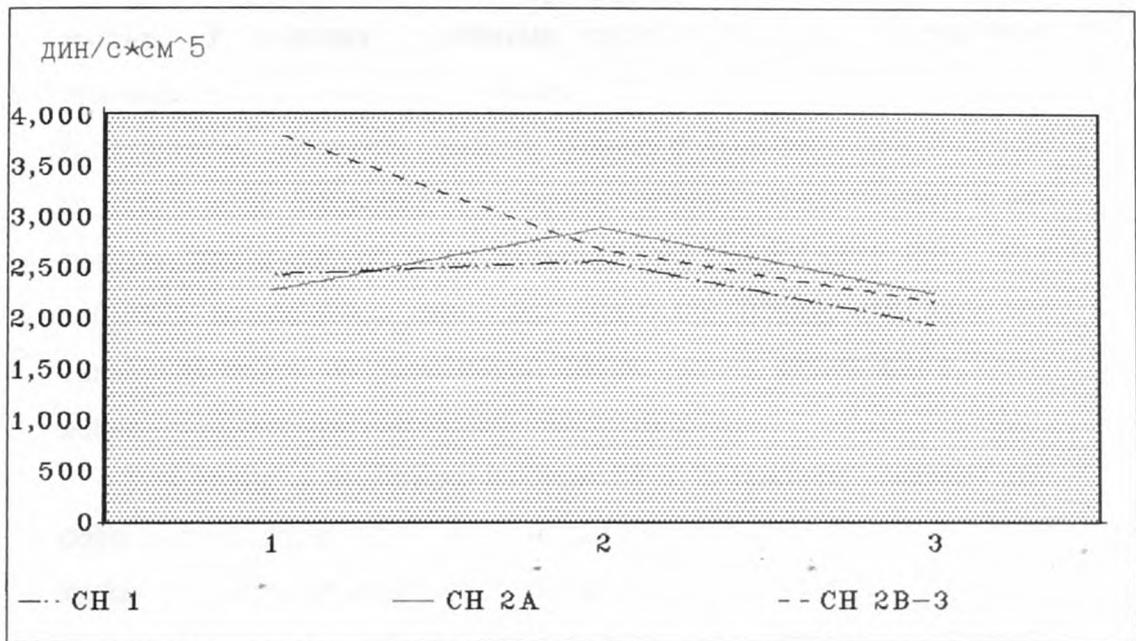


Рис. 4.4 Изменение общего периферического сопротивления у больных с сердечной недостаточностью под влиянием каптоприла
1 - до лечения; 2 - после первой дозы; 3 - на курсе

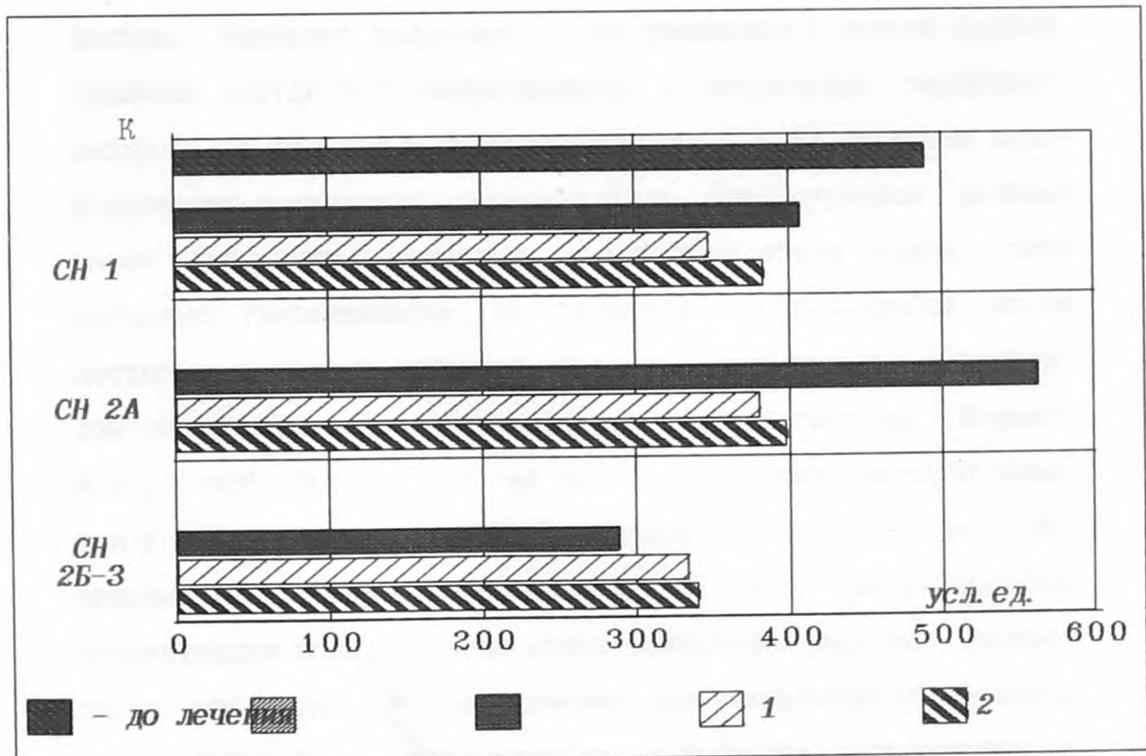


Рис. 4.5 Изменение Внешней работы сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью под влиянием каптоприла
1 - после приема первой дозы; 2 - через 14 дней лечения

ностью. У больных с ранними стадиями недостаточности тоже отмечалась тенденция к снижению ОПС при курсовом лечении каптоприлом. Внешняя работа сердца у больных с недостаточностью 1 - 2А стадиями во время острой пробы достоверно уменьшалась с $409 \pm 56,0$ до $349 \pm 61,7$ усл. ед. ($p < 0,05$), и с $565 \pm 79,1$ до $382 \pm 77,4$ усл. ед. ($p < 0,05$) соответственно. Это свидетельствует об уменьшении энергозатрат миокардом и, возможно, о снижении метаболического запроса.

У больных с недостаточностью 2Б - 3 стадиями внешняя работа сердца достоверно не изменилась. Таким образом, увеличение ударного и минутного объемов у этих больных обусловлено влиянием каптоприла исключительно через изменение "пред"- и "постнагрузки", а не вследствие положительного инотропного эффекта.

Курсовое лечение каптоприлом больных с застойной сердечной недостаточностью, наряду с положительным клиническим эффектом, вызывает дальнейшее, по сравнению с острой пробой, снижение сосудистого сопротивления и увеличение сердечного выброса. У больных с недостаточностью 1 - 2А стадиями периферическое сосудистое сопротивление при курсовом лечении имеет тенденцию к снижению, а минутный объем сердца, хотя несколько увеличивается, по сравнению с острой пробой, но не достигает исходных значений. Известно, что терапия каптоприлом снижает активность симпато-адреналовой системы (Bogaert M. G., 1986; Polonia J. J. et al., 1988), тонус которой повышен у больных с хронической сердечной недостаточностью (Лещинский Л. А., 1983; Забиров М. Р., 1986). Однако снижение концентрации норадреналина может привести к падению инотропизма миокарда. Это же возможно при уменьшении образования ангиотензина 2 и, как следствие, к дефициту ангиотензина 3,

обладающего положительным инотропным эффектом.

В нашем исследовании было выявлено снижение минутного объема сердца у больных с ранними стадиями сердечной недостаточности. В связи с этим возник вопрос о возможности проявления отрицательного инотропного эффекта терапии каптоприлом у этой группы больных.

Изучение сократимости миокарда в клинике представляет достаточно сложную задачу. Известно, что сократимость тесно связана с диастолическим растяжением (гетерометрическая регуляция) и с частотой сердечных сокращений (ритмоинотропная зависимость или гомеометрическая регуляция). Каптоприл влияет и на диастолическое растяжение миокарда через величину венозного возврата и на частоту сердечных сокращений. Кроме того, желательно в ходе исследования избегать изменений "пред"- и "постнагрузки". Этого не удастся добиться при велоэргометрии, так как достижение субмаксимальной ЧСС при этой пробе сопровождается значительными изменениями сосудистого тонуса и величины венозного возврата.

С нашей точки зрения вышеперечисленным требованиям в большей степени, соответствует проба со ступенчатым увеличением частоты сердечных сокращений во время эхокардиографии. С помощью чреспищеводной электрокардиостимуляции пациентам навязывали ритм с частотой 100, 120 и 140 в 1 минуту по 30 секунд с интервалом в 2 минуты. Одновременно с этим эхокардиографически определялись размеры и объемы левого желудочка в систолу и в конце диастолы, по которым рассчитывался ударный и минутный объемы, фракция выброса, степень укорочения передне-заднего размера миокарда, скорость циркулярного укорочения волокон миокарда, в конце каждого тридцатисекундного периода стимуляции. Об информативности подобной пробы в

оценке сократительной способности миокарда сообщают Бунин Ю. А. с соавт., (1982); Яновский В. Г. с соавт., (1986).

В контрольной группе из 12 человек (таб. 4.3) сам факт проведения электрокардиостимуляции не вызывал никаких достоверных изменений размеров сердца и его сократимости. Это подтверждается отсутствием разницы между этими показателями в покое и при навязывании ритма с частотой 100 в 1 минуту. Дальнейшее увеличение частоты сердечных сокращений до 140 в 1 минуту приводило к достоверному уменьшению конечного диастолического объема (КДО) на $13,5 \pm 5,33\%$ ($p < 0,001$). Это обусловлено неизменившимся венозным возвратом. Соответственно и минутный объем сердца значительно не увеличился, вследствие уменьшения ударного объема на $26,6 \pm 7,74\%$ ($p < 0,02$).

Фракция выброса (ФВ) и степень укорочения передне-заднего размера миокарда (ΔS) не изменились. А скорость циркулярного увеличения волокон миокарда (V_{cf}) и скорость расслабления задней стенки левого желудочка (V_2) возросли соответственно на $28 \pm 10,5\%$ ($p < 0,02$) и $43,1 \pm 11,1\%$ ($p < 0,01$).

Более выраженному приросту сократимости при увеличении частоты сердечных сокращений (согласно ритмо-инотропной зависимости) препятствует уменьшение диастолического наполнения, что согласно механизму Франка - Старлинга приводит к снижению сократительности при меньшей исходной длине миокардиальных волокон. Полученные нами данные согласуются с данными Яновского В. Г., 1986 с соавтор. (1986) о том, что увеличение ЧСС при отсутствии миокардиальной недостаточности, ведет к достоверному уменьшению КСО и возрастанию V_{cf} при отсутствии изменений ФВ и ΔS .

До лечения каптоприлом обследована группа больных из 18

Таблица 4.3

Изменение показателей кардиогемодинамики в контрольной группе при ступенчатом увеличении частоты сердечных сокращений ($M \pm m$) $n=12$

ЧСС (в 1 мин.)	82±5,4	100	140
КДО (мл)	122,9±7,92	118,7±8,12	106,1±9,17*
КСО (мл)	51,1±5,31	50,3±7,07	37,7±4,29*
УО (мл)	80,1±5,21	74,1±6,75	62,2±5,56*
МО (л/мин.)	6,7±0,64	7,33±0,81	8,68±0,76
ФВ (%)	62,0±3,4	62,4±2,7	61,2±2,02
ΔS (окр. \wedge^{-1})	0,336±0,025	0,338±0,022	0,332±0,015
Vcf (окр. \wedge^{-1})	1,02±0,08	1,06±0,10	1,25±0,15*
V2 (см/с)	78,6±8,2	84,3±7,6	105,4±6,5*

Примечание: ЧСС - частота сердечных сокращений, КДО - конечный диастолический объем левого желудочка, КСО - конечный систолический объем левого желудочка, УО - ударный объем, МО - минутный объем, ФВ - фракция выброса, ΔS - скорость уменьшения передне-заднего размера, Vcf - скорость циркулярного укорочения волокон миокарда, V2 - скорость расслабления задней стенки левого желудочка, * - достоверное изменение показателя при увеличении частоты сердечных сокращений.

Таблица 4.4

Изменение показателей кардиогемодинамики у больных с хронической сердечной недостаточностью 1-2А стадий при ступенчатом увеличении частоты сердечных сокращений ($M \pm m$) $n=18$

ЧСС (в 1 мин.)	81,9±4,3	100	140
КДО (мл)	154,2±19,9	163,1±17,4#	146,5±15,2#
КСО (мл)	77,8±13,8	87,8±6,4#	71,4±16,2#
УО (мл)	72,7±8,7	68,8±9,6	72,0±13,1
МО (л/мин.)	5,73±0,64	6,88±0,96	10,1±1,83*
ФВ (%)	55,7±6,5	57,4±6,7	54,9±3,5
ΔS (окр. \wedge^{-1})	0,301±0,03	0,297±0,03	0,271±0,02#
Vcf (окр. \wedge^{-1})	0,87±0,12	0,98±0,14	1,16±0,16*
V2 (см/с)	83,6±7,3	73,4±7,8	94,1±7,1*

Примечание: # - достоверное отличие показателя от аналогичного в контрольной группе ($P < 0,05$), * - достоверное изменение показателя при увеличении частоты сердечных сокращений ($P_{\text{Т-Вилкоксона}} < 0,05$).

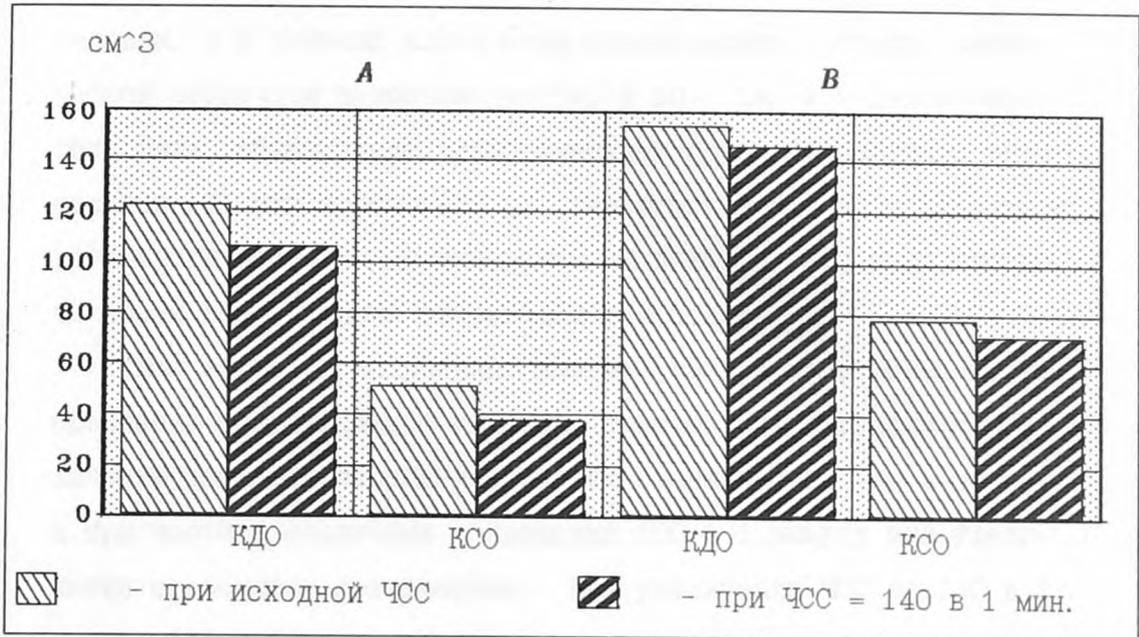


Рис 4.6 Изменения конечных диастолического и систолического объемов при увеличении Чсс до 140 в 1 мин. у здоровых (А) и у больных с сердечной недостаточностью (В)

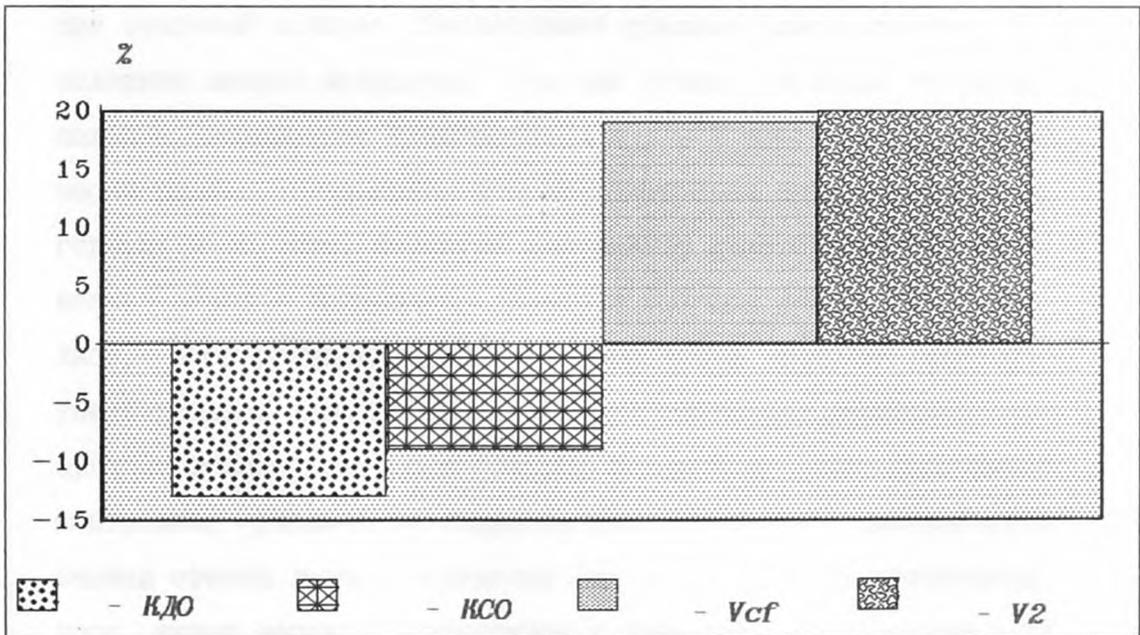


Рис. 4.7 Изменения показателей кардиогемодинамики (в % от исходной величины) у больных с сердечной недостаточностью при увеличении ЧСС до 140 в 1 мин. после курсового лечения каптоприлом

человек. У 8 больных клинически определялась 1 стадия хронической сердечной недостаточности, у 10 - 2А. У 7 декомпенсация была обусловлена ревматическими пороками сердца с митральной (5) или аортальной (2) регургитацией, а у 11-атеросклеротическим кардиосклерозом. У всех больных этой группы во время обследования сохранялся синусовый ритм.

Как видно из полученных данных (табл. 4.4) у больных, по сравнению с контрольной группой, отмечается тенденция к увеличению размеров сердца и снижению сократимости уже в покое, а при частоте сердечных сокращений 100 в 1 минуту это увеличение становится достоверным. При увеличении ЧСС до 140 в 1 минуту КДО и КСО не уменьшались, что свидетельствует о нарушении сократительной функции левого желудочка (Бунин Ю. А. и соавт., 1982; Яновский В. Г. и соавт., 1986). Это является следствием повышенного давления в венах малого круга. Высокий венозный возврат обеспечивает прежнее диастолическое наполнение левого желудочка. Ударный объем у больных не уменьшался а, вследствие тахикардии, минутный объем вырос практически вдвое. О снижении сократительной способности миокарда говорит и то, что, несмотря на прежнее диастолическое наполнение левого желудочка, фракция выброса и ΔS не увеличивались, а скорость циркулярного укорочения волокон миокарда увеличивалась лишь незначительно. О нарушении диастолической функции левого желудочка говорит минимальное, по сравнению с контролем, увеличение скорости диастолического расслабления задней стенки левого желудочка (на 11,2%). После двухнедельного курса лечения каптоприлом в дозе 50 - 75 мг/сутки у 11 больных обследование было повторено. Результаты представлены в таблице 4.5. Курсовое лечение каптоприлом вызывало достоверное уменьшение размеров сердца уже в покое. В то же время

показатели сократимости в покое достоверно не изменились. При увеличении ЧСС объемные показатели оставались меньше исходных. Следует отметить достоверное снижение КДО во время стимуляции, чего не было до лечения. Отсутствие достоверного уменьшения КСО во время стимуляции, как и до лечения, свидетельствует о сохранении прежней степени нарушения сократимости.

Фракция выброса и AS не изменились. Vcf , при увеличении ЧСС возрастала примерно в такой же степени как и до лечения.

Увеличение скорости диастолического расслабления задней стенки левого желудочка свидетельствует о том, что уменьшение размеров сердца при терапии каптоприлом не может быть следствием увеличения диастолической ригидности миокарда.

Таким образом, нам не удалось обнаружить отрицательного влияния каптоприла ни на систолическую, ни на диастолическую функцию миокарда как в покое, так и при кардиоселективной нагрузке. Следовательно, снижение минутного объема сердца у больных с ранними стадиями сердечной недостаточности под влиянием каптоприла может быть объяснено только снижением венозного возврата, вследствие либо снижения венозного тонуса, либо уменьшения объема циркулирующей крови.

С целью изучения гетерометрического механизма регуляции и влияния на него каптоприла нами была использована проба с венозной окклюзией нижних конечностей. Пациентам в положении лежа накладывались манжеты от сфигмоманометра на уровне верхней трети обеих бедер и в них создавалось давление, равное диастолическому артериальному давлению. Это приводило к нарушению венозного оттока и депонированию части крови в сосудах нижних конечностей, что в свою очередь уменьшало венозный возврат к сердцу. Через одну минуту воздух из обеих

манжет выпускали, что позволяло кратковременно увеличить количество крови, возвращающейся к сердцу за счет ранее депонированного объема. Оценка ударного и минутного объема, определенных методом тетраполярной реографии, проводилась в конце периода окклюзии и в течение первой минуты после ее прекращения.

Как видно из полученных данных (таб. 4.6), у здоровых увеличение венозного возврата к сердцу после прекращения окклюзии приводило к достоверному увеличению минутного объема сердца. Прирост достигался, в основном, за счет увеличения ударного объема. Это свидетельствует о том, что миокард у них функционирует на восходящем колене кривой Франка-Старлинга.

Проба с венозной окклюзией нижних конечностей была проведена нами у 14 больных с хронической сердечной недостаточностью. У девяти из них степень недостаточности соответствовала 1 стадии, у 5 - 2А стадии. У четверых больных сердечная недостаточность развилась на фоне ревматических пороков сердца (у двоих - митрального клапана, у двоих - аортального), а у 10 - на фоне ишемической болезни сердца, постинфарктного и атеросклеротического кардиосклероза. Ни у одного больного в этой группе не было ни клинических признаков венозной недостаточности нижних конечностей, ни указаний на перенесенный тромбофлебит в анамнезе. Во время обследования ни у одного больного не было отеков.

У 8 больных (из 14) некоторое увеличение минутного объема при увеличении венозного возврата было достигнуто за счет увеличения частоты сердечных сокращений (по видимому через рефлекс Бейнбриджа, вследствие увеличения давления в устье полых вен), но в целом, по группе прирост МО не был

Таблица 4.5

Изменение показателей кардиогемодинамики у больных с хронической сердечной недостаточностью 1-2А стадий, леченных каптоприлом при ступенчатом увеличении частоты сердечных сокращений ($M \pm m$) $n=11$

ЧСС (в 1 мин.)	74,1 \pm 5,1	100	140
КДО (мл)	139,4 \pm 15,5*	131,5 \pm 14,1*	122,2 \pm 12,2#
КСО (мл)	65,4 \pm 15,9*	68,0 \pm 17,2*	60,6 \pm 19,5*
УО (мл)	58,1 \pm 7,0*	59 \pm 7,4	58,9 \pm 7,2*
МО (л/мин.)	4,30 \pm 0,52*	5,9 \pm 0,74	11,05 \pm 1,01#
ФВ (%)	53,1 \pm 7,9	52,8 \pm 6,2	52,4 \pm 4,9
ΔS (окр. \wedge^{-1})	0,314 \pm 0,017	0,311 \pm 0,018	0,281 \pm 0,013
Vcf (окр. \wedge^{-1})	0,83 \pm 0,08	0,99 \pm 0,09	1,08 \pm 0,12#
V2 (см/с)	86,5 \pm 8,2	93,9 \pm 5,41	103,7 \pm 4,14*#

Примечание: ЧСС - частота сердечных сокращений, КДО - конечный диастолический объем левого желудочка, КСО - конечный систолический объем левого желудочка, УО - ударный объем, МО - минутный объем, ФВ - фракция выброса, ΔS - скорость уменьшения передне-заднего размера, Vcf - скорость циркулярного укорочения волокон миокарда, V2 - скорость расслабления задней стенки левого желудочка, # - достоверное изменение показателя при увеличении частоты сердечных сокращений по сравнению с исходным значением до электрокардиостимуляции (P_T -Вилкоксона $<0,05$), * - достоверное отличие показателя от аналогичного до лечения ($P<0,05$).

Таблица 4.6

Влияние каптоприла на изменение сердечного выброса при проведении пробы с кратковременной венозной окклюзией нижних конечностей у больных с хронической сердечной недостаточностью 1 - 2 А стадий ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	Больные		
		до каптоприла	осле каптоприл	
	n=20	n=14	n=12	
Ударный объем (мл)	1	115,7 \pm 6,5	69,8 \pm 9,17	75,8 \pm 10,5
	2	131,8 \pm 7,4	70,8 \pm 11,9	82,5 \pm 6,95*
Минутный объем (л/мин.)	1	6,80 \pm 0,30	4,65 \pm 0,60	4,79 \pm 0,69
	2	8,47 \pm 0,41	5,32 \pm 1,01	5,72 \pm 0,87*#

Примечание: 1 - значение показателя в конце периода окклюзии; 2 - значение показателя после прекращения окклюзии; * - достоверное изменения показателя после прекращения окклюзии (P_T -Вилкоксона $<0,05$); # - достоверное изменение показателя под влиянием каптоприла по отношению к аналогичному показателю до приема каптоприла (P_T - Вилкоксона $<0,05$).

статистически достоверным.

У 12 больных проба была повторена через 1,5 часа после приема 25 мг каптоприла.

Интересно отметить, что каптоприл в условиях уменьшенного венозного возврата не вызывал уменьшения минутного объема сердца у больных с ранними стадиями сердечной недостаточности, что наблюдается у них в обычных условиях. Увеличение же венозного возврата после прекращения венозной окклюзии конечностей приводит к достоверному приросту ударного и минутного объемов сердца.

Этот результат можно расценивать как то, что каптоприл оказывает положительное влияние на механизм гетерометрической регуляции, восстанавливая способность миокарда увеличивать сердечный выброс при увеличении диастолического растяжения.

Результаты, полученные при лечении хронической сердечной недостаточности каптоприлом, показаны на примерах историй болезни следующих пациентов.

Больной Ч-й В. Д., 59 лет, находился в клинике с 21/10/88 г. по 12/11/88 г., история болезни N 3471. Клинический диагноз: Ишемическая болезнь сердца. Постнифарктный кардиосклероз. Сердечная недостаточность 2А стадии. Сопутствующий диагноз: Гипертоническая болезнь 2 стадии.

Инфаркт миокарда перенес в 1980 году. В течение последних двух лет отмечает признаки появления сердечной недостаточности. В момент поступления жалуется на одышку при физической нагрузке, приступообразную одышку по ночам, сопровождающуюся сухим кашлем (3 балла). В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Печень увеличена на 2 см (1 балл). Отеков нет. Общий балл тяжести сердечной недостаточности - 4. Ак-

тивность ренина плазмы - 5,6 нг/мл/час, концентрация ангиотензина 1 - 0,5 нг/мл, концентрация альдостерона в плазме - 290 пг/мл, кортизола - 95 нмоль/л. УО - 74,9 мл, МО - 5,1 л/мин., ОПС - 1934 дин/с*см⁵.

Через 1,5 часа после приема 25 мг каптоприла артериальное давление снизилось со 180/95 мм.рт.ст. до 110/60 мм.рт.ст. УО - 62,7 мл, МО - 4,2 л/мин., ОПС - 1390 дин/с*см⁵. Концентрация ангиотензина 1 выросла до 2,7 нг/мл, активность ренина плазмы увеличилась до 27,9 нг/мл/час, концентрация альдостерона снизилась до 155 пг/мл, кортизола до 805 нмоль/л.

Лечение каптоприлом в течение 14 дней в дозе 75 мг привело к значительному улучшению клинического состояния. Одышка стала отмечаться только при физической нагрузке (1 балл). Нормализовались размеры печени. Артериальное давление 160/85 мм рт.ст., УО - 65,7 мл, МО - 4,43 л/мин., ОПС - 1986 дин/с*см⁵.

Больная К-а П. П., 49 лет, поступила в стационар 4/10/88 г., история болезни N 3631. Клинический диагноз: Ревматизм, неактивная фаза. Недостаточность митрального клапана, стеноз левого атрио-вентрикулярного отверстия. Мерцательная аритмия. Сердечная недостаточность 2Б стадии.

Анамнез порока сердца свыше 25 лет. Около 15 лет назад впервые стала появляться одышка при физической нагрузке. 11 лет назад появилась мерцательная аритмия, стали появляться отеки, усилилась одышка. При поступлении в стационар состояние тяжелое. Вынужденное высокое положение в постели (5 баллов), застойные влажные хрипы в нижних отделах легких (2 балла). Печень увеличена на 6 см (3 балла). Отеки голеней (2 балла). Тяжесть хронической сердечной недостаточности была

оценена в 12 баллов.

Активность ренина плазмы - 1,6 нг/мл/час, концентрация ангиотензина 1 - 0,4 нг/мл, альдостерона - 190 пг/мл, кортизола - 705 нмоль/л. УО - 26,9 мл, МО - 2,22 л/мин., ОПС - 2523 дин/с*см⁵. АД - 100/55 мм рт.ст.

Через 1,5 часа после приема каптоприла АД - 110/60 мм рт.ст. Активность ренина плазмы увеличилась до 3,6 нг/мл/час, концентрация альдостерона снизилась до 150 пг/мл. УО увеличился до 42,5 мл, МО вырос до 3,19 л/мин., ОПС снизилось до 1831 дин/с*см⁵. Больная почувствовала уменьшение одышки и умеренную головную боль.

Через 14 дней лечения прежними дозами сердечных гликозидов (дигоксин 0,25 мг), диуретиков (40 мг фуросемида) и каптоприлом 50 мг/сутки состояние больной улучшилось. Сохранялась одышка при незначительной физической нагрузке (2 балла), единичные застойные хрипы в легких (1 балл). Исчезли отеки. Размеры печени уменьшились на 2 см (2 балла). Общий балл тяжести сердечной недостаточности снизился до 5 баллов. АД - 95/55 мм рт.ст. УО - 46,3 мл, МО - 3,38 л/мин. ОПС - 1609 дин/с*см⁵.

Глава 5

Влияние каптоприла на периферическую гемодинамику у больных с хронической сердечной недостаточностью

Периферическая гемодинамика изучалась методом окклюзионной плетизмографии на аппарате "Fluvoscribт-forte" (ГДР). Обследовано 34 больных. У 9 клинически определялась I стадия сердечной недостаточности, у 10 - 2А, у 10 - 2В, у 5 - 3 стадии. У 14 больных ХСН была вызвана ревматическими пороками сердца, у 20 - ишемической болезнью сердца. Контрольную группу составили 25 здоровых лиц.

Как видно из полученных данных (табл. 5.1), у больных с сердечной недостаточностью, в отличие от контрольной группы, отмечается снижение венозной емкости и увеличение регионарного сосудистого сопротивления.

После приема 25 мг каптоприла во всех группах больных отмечается увеличение дополнительной венозной емкости (достоверное только у больных со 2В - 3 стадиями), что свидетельствует о снижении венозного тонуса.

Курсовое лечение каптоприлом в течение 14 дней привело к достоверному увеличению венозной емкости во всех группах больных (табл. 5.2). Это свидетельствует о снижении венозного тонуса. Эти данные согласуются с многочисленными данными литературы (Шагако Е. В., 1987; Кулес В. Г., 1987; Хасан Ахмед с соавт., 1986; Levine T. et al., 1984). Таким образом, курсовое лечение каптоприлом ведет к отчетливой венозной ди-

Таблица 5.1

Влияние каптоприла на показатели периферической гемодинамики у больных с хронической сердечной недостаточностью ($M \pm m$)

Стадия сердечной недостаточности	кровоток мл/100г тк. /мин	ВЕ мл/100г тк.	РСС мм/мл/100г тк. /мин
Здоровые n=20	1,06±0,14	0,78±0,05	99,1±7,5
СН 1 n=9	до каптоприла	0,92±0,19	0,59±0,06*
	после каптоприла	1,52±0,69	0,62±0,065
	Δ %	+84,6±37	+2,4±13,5
СН 2А n=10	до каптоприла	1,11±0,14	0,63±0,08
	после каптоприла	0,91±0,10	0,69±0,04
	Δ %	-12,9±6,7	+24,4±20,5
СН 2Б-3 n=15	до каптоприла	1,13±0,11	0,52±0,06*
	после каптоприла	1,15±0,11	0,61±0,07
	Δ %	+9,8±11,9	+24,9±11,6**
			-3,6±9,7

Примечание: ВЕ - венозная емкость; РСС - регионарное сосудистое сопротивление;

* - достоверное отличие показателя от контрольной группы

** - достоверное изменение показателя под влиянием каптоприла ($p < 0,05$)

латации.

Регионарное сосудистое сопротивление, отражающее суммарный артериолярный тонус, при курсовом лечении каптоприлом также отчетливо и достоверно снижалось. При этом следует отметить, что это происходит не за счет ухудшения мышечного кровотока. Эти данные согласуются с данными других исследователей (Хасан Ахмед с соавт., 1986; Ирани Р. М., 1986; Faxon D. P. et al., 1981; Rudolf W. et al., 1986).

Таким образом, каптоприл обладает выраженным артериолярным и венодилатирующим эффектом.

С целью уточнения влияния возможности влияния каптоприла на тонус крупных артерий у 33 больных произвели оценку скорости распространения пульсовой волны. По реограмме предплечья и реоэнцефалограмме, записанных синхронно с ЭКГ, определяли время от зубца Q ЭКГ до начала подъема реографической кривой.

При этом время распространения пульсовой волны до предплечья было обратно пропорционально тону артерий мышечного типа, а время распространения пульсовой волны до сосудов мозга обратно пропорционально тону артерий преимущественно эластического типа.

Полученные результаты представлены в таблице 5.3. Следует отметить, что у больных с хронической сердечной недостаточностью время распространения пульсовой волны по сосудам мышечно-эластического типа и эластического типа достоверно меньше, чем в контрольной группе. Как известно, скорость распространения пульсовой волны обратно пропорциональна тону артерий. Таким образом, можно говорить, что у больных с хронической сердечной недостаточностью тонус артерий мышечно-эластического и эластического типа достоверно выше, чем у

Таблица 5.2

Влияние каптоприла на показатели периферической гемодинамики у больных с хронической сердечной недостаточностью при курсовом лечении ($M \pm m$)

Стадия сердечной недостаточности	кровоток мл/100г тк. /мин	ВЕ мл/100г тк.	РСС мм/мл/100г тк. /мин	
СН 1	до лечения	0,92±0,19	0,59±0,06	154±22
	после лечения	1,10±0,15	0,73±0,08*	91,3±14,4*
СН 2А	до лечения	1,11±0,14	0,63±0,08	112,4±11,3
	после лечения	1,26±0,2	0,75±0,07	90,3±25,1*
СН 2Б-3	до лечения	1,13±0,11	0,52±0,06	116,2±28,7
	после лечения	1,57±0,29*	0,69±0,06*	71,8±10,4*

Примечание: ВЕ - венозная емкость; РСС - регионарное сосудистое сопротивление; * - достоверное изменение показателя под влиянием каптоприла (P_T - Вилкоксона < 0,05).

Таблица 5.3

Влияние курсового лечения каптоприлом на время распространения пульсовой волны у больных с хронической сердечной недостаточностью ($M \pm m$)

	Q-d1 (с)	Q-d2 (с)	Q-d3 (с)
Контроль n=30	0,123±0,0056	0,174±0,004	0,221±0,006
Больные до лечения n=33	0,123±0,0056	0,161±0,005*	0,190±0,0058*
Больные после лечения n=33	0,140±0,0078	0,180±0,0075**	0,217±0,0082**

Примечание: Q-d1 - время распространения пульсовой волны до сосудов легких; Q-d2 - время распространения пульсовой волны до сосудов мозга; Q-d3 - время распространения пульсовой волны до предплечья;

* - достоверное отличие показателя от контрольной группы;

** - достоверное изменение показателя под влиянием каптоприла.

здоровых. Курсовое лечение каптоприлом привело к достоверному увеличению времени распространения пульсовой волны как до сосудов мозга, так и до сосудов предплечья, что свидетельствует о снижении тонуса артерий большого круга кровообращения.

Так как при записи тетраполярной грудной реограммы регистрируется кровенаполнение, в основном, сосудов малого круга кровообращения, то время распространения пульсовой волны по сосудам малого круга кровообращения может косвенно свидетельствовать об их тонусе. Тенденция к увеличению этого времени от $0,123 \pm 0,006$ до $0,14 \pm 0,008$ с ($0,1 > p > 0,05$) говорит о том, что возможно каптоприл снижает тонус сосудов малого круга кровообращения.

В работе большинства авторов одним из достоинств ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента считают отсутствие их влияния на миокардиальный кровоток, мозговое кровообращение.

В нашем исследовании проводилась оценка влияния каптоприла на мозговой кровоток методом тетраполярной реоэнцефалографии (Палеев с соавт., 1980). Было обследовано 34 больных с ХСН 1 - 3 стадий. Из них у 14 отмечалась 1 стадия недостаточности, у 10 - 2 А, у 7 - 2 Б, у 3-х - 3 стадия.

Как видно из полученных данных (табл. 5.4), появление и нарастание сердечной недостаточности сопровождается снижением мозгового кровотока, что согласуется с данными авторов (Гусев А.Т. с соавт., 1984).

Прием 25 мг каптоприла у больных с 1 - 2 А стадиями приводит к дополнительному снижению объемной скорости кровотока, которое при дальнейшем приеме препарата сменяется достоверным его увеличением.

Известно, что регуляция мозгового кровотока в значитель-

ной степени зависит от концентрации углекислого газа и кислорода в артериальной крови. Так повышение $p\text{CO}_2$ приводит к резкому увеличению мозгового кровотока, а его уменьшение к спазму мозговых сосудов. Обратное влияние оказывает парциальное напряжение кислорода. Гипоксия увеличивает мозговой кровоток, а гипероксия приводит к констрикции мозговых сосудов.

С целью выяснения влияния каптоприла на активный вазомоторный тонус мы проводили запись реоэнцефалограммы при вдыхании 100% кислорода. Контроль за $p\text{aO}_2$ проводился с помощью монитора TCM -2 "Radiometr" (Дания).

Как видно из полученных данных (табл. 5.5) вдыхание 100% кислорода приводит к достоверному уменьшению объемной скорости мозгового кровотока как в контроле, так и у больных с ХСН. Прием каптоприла, как однократной дозы, так и курсовое лечение, препятствует спазму сосудов головного мозга при гипероксии.

Таким образом, каптоприл вызывает вазодилатацию и препятствует вазоконстрикторным влияниям.

Таблица 5.4

Влияние каптоприла на объемную скорость мозгового кровотока (мл/мин.) у больных с хронической сердечной недостаточностью (M±m)

Стадия недостаточности	до каптоприла	через 1,5 часа после приема 25 мг каптоприла	через 14 дней лечения каптоприлом
Контроль n=23	863±53,7		
СН 1 n=14	631±92,2	581,9±56,6*	767±125,4*
СН 2А n=10	659,5±136,1	597,0±85,0*	754,4±20,1*
СН 2А-3 n=10	583,1±86,8	539,0±73,9	611,3±150,1*

Примечание: * - достоверное изменение показателя под влиянием каптоприла (P_T -Вилкоксона $<0,05$).

Таблица 5.5

Влияние каптоприла на изменение мозгового кровотока (мл/мин.) у больных с хронической сердечной недостаточностью (M±m)

	при дыхании атмосферным воздухом	при вдыхании 100% кислорода
До лечения каптоприлом	709,3±137,4	592,4±106,9*
Через 1,5 часа после приема 25 мг каптоприла n=17	571,4±134,7	568±107,4
Через 14 дней лечения каптоприлом	726,5±173,0	716,6±58,2

Примечание: * - достоверность изменения показателя при вдыхании 100% кислорода (P_T -Вилкоксона $<0,05$).

Глава 6

Влияние каптоприла на кислородный режим тканей у больных с хронической сердечной недостаточностью

Падение сократительной способности миокарда при сердечной недостаточности, приводящее к снижению минутного объема, в первую очередь должно отразиться на кислородном обеспечении тканей организма. Кроме того, застой в малом круге кровообращения и нарушение перфузионно-вентиляционных соотношений в легких при сердечной недостаточности закономерно приводит к артериальной гипоксемии. Длительно существующие и взаимноусугубляющие друг друга циркуляторная и гипоксическая гипоксии могут привести к развитию гистотоксической гипоксии. Таким образом, гипоксия тканей при хронической сердечной недостаточности является смешанной и имеет достаточно сложный генез.

В нашем исследовании мы предприняли попытку количественно охарактеризовать степень гипоксии тканей у больных с различными стадиями хронической сердечной недостаточности, и возможность ее коррекции каптоприлом.

Было обследовано 35 больных с хронической сердечной недостаточностью, обусловленной у 17 больных атеросклеротическим и постинфарктным кардиосклерозом, у 18 - ревматическими пороками сердца. Возраст обследованных колебался от 18 до 68 лет. Мужчин было 14, женщин - 21. 1 стадия хронической сердечной недостаточности клинически определялась у

10 больных, 2А стадия - у 10, 2Б - у 9, 3 - у - 6. Контрольная группа состояла из 20 здоровых лиц.

Парциальное напряжение кислорода у больных с хронической сердечной недостаточностью было достоверно ниже, чем в контрольной группе (рис. 6.1). У здоровых этот показатель равнялся $82,2 \pm 2,9$ мм рт. ст. При 1 стадии ХСН он составил $69,0 \pm 3,3$ мм рт. ст., при 2А стадии - $70,3 \pm 3,06$ мм рт. ст., при 2Б - 3 стадиях - $65,8 \pm 3,07$ мм рт. ст. Полученные результаты подтверждают наличие у больных с хронической сердечной недостаточностью артериальной гипоксемии.

Ни однократный прием 25 мг каптоприла, ни курсовое лечение каптоприлом не вызвало достоверных изменений парциального напряжения кислорода в артериализованной капиллярной крови ни в одной группе больных с хронической сердечной недостаточностью (табл. 6.1).

Парциальное напряжение кислорода в венозной крови свидетельствует о наличии тканевой гипоксии у больных с хронической сердечной недостаточностью. Однократный прием 25 мг каптоприла вызывал разнонаправленные изменения $p\text{vO}_2$ у больных с начальными и выраженными застойными проявлениями сердечной декомпенсации (табл. 6.2).

Как видно из полученных данных (табл. 6.3), параллельно нарастанию тяжести сердечной недостаточности закономерно снижается скорость диффузии кислорода из капилляров в ткань (V1) при одновременном снижении резервных возможностей микроциркуляторного русла (V3).

Снижение скорости диффузии кислорода из капилляров в ткань, само по себе, еще не может полностью охарактеризовать степень адекватности кислородного обеспечения тканей. Об этой адекватности можно говорить лишь зная отношение ско-

рости доставки кислорода к скорости его потребления тканями. Скорость потребления кислорода тканями (V_2) рассчитывается при проведении пробы с регионарной окклюзией. С другой стороны известно, что главным лимитирующим звеном во всей цепи транспорта кислорода является скорость его диффузии в тканях (Коваленко Е. А., 1973; Галенок В. А. и Диккер В. Е., 1985). Из этого следует, что скорость доставки кислорода не может превышать скорости его диффузии в тканях. Таким образом, скорость диффузии кислорода на микроциркуляторно-тканевом уровне (V_1) отражает, как раз, скорость доставки кислорода тканям. Исходя из этого, отношение скорости доставки кислорода (V_1) к скорости его потребления тканями (V_2) - V_1/V_2 позволит в каждом конкретном случае оценить адекватность кислородного обеспечения тканей.

На рисунке 6.2 сопоставлены средние значения скорости доставки кислорода и скорости его потребления тканями у больных с разной степенью выраженности сердечной недостаточности.

В контрольной группе отношение V_1/V_2 всегда превышало единицу и составляло, в среднем, $1,62 \pm 0,12$, что свидетельствует о достаточном резерве кислородного обеспечения.

При 1 стадии ХСН доставка кислорода примерно равнялась его потреблению, их соотношение было равно $1,02 \pm 0,18$. То есть, у этих больных гипоксии тканей в покое нет, но отсутствует и резерв доставки на случай возможного повышения потребления кислорода тканями.

При 2 А стадии отношение доставки кислорода к его потреблению составило $0,79 \pm 0,08$, а при 2 Б - $0,42 \pm 0,09$, что говорит о гипоксии тканей уже в покое.

Прием уже первой дозы каптоприла достоверно улучшал

соотношение доставки и потребления кислорода у больных со 2Б - 3 стадиями ХСН. При курсовом лечении этот эффект полностью сохранялся.

У больных с 1 и 2А стадиями хронической сердечной недостаточности не наблюдалось отчетливого улучшения кислородного баланса тканей. Однако, следует отметить и отсутствие ухудшения соотношения доставки и потребления кислорода у этих больных, которое можно было ожидать в результате снижения минутного объема крови и некоторого уменьшения кровотока в предплечье. Курсовое лечение каптоприлом у больных с 1 стадией достоверно увеличивало резервные возможности микроциркуляторного русла, не влияя на соотношение скорости доставки кислорода к скорости его потребления тканями. У больных со 2 А стадией недостаточности курсовое лечение каптоприлом также достоверно не меняло это соотношение, хотя и отмечалось увеличение скорости доставки кислорода тканям.

Отсутствие изменений скорости потребления кислорода тканями в нашем исследовании под влиянием каптоприла, а также отсутствие отличий этого показателя у больных от контрольной группы можно объяснить следующими моментами. Во-первых: скорость потребления кислорода тканями кожи определялась в условиях нагрева ткани, что должно было увеличивать метаболизм в исследуемом участке до практически максимально возможного. Во-вторых: гистотоксическая гипоксия, проявляющаяся снижением скорости потребления кислорода тканями, проявляется только при падении парциального напряжения кислорода ниже критического уровня для данной ткани (закон Пфлюгера). А в нашем исследовании парциальное напряжение кислорода снижалось только до уровня 25 - 30 мм рт. ст., что не является критическим уровнем для кожи.

Таким образом, применение каптоприла у больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью достоверно улучшает показатели кислородного режима тканей как во время острой фармакологической пробы, так и при курсовом лечении. У больных с недостаточностью 1 - 2А стадий курсовое лечение каптоприлом также вызывает улучшение некоторых показателей кислородного режима тканей. Лечение каптоприлом не влияет на степень артериальной гипоксемии.

Показатель	До лечения	Во время острой фармакологической пробы	После курсового лечения
Среднее артериальное давление (мм рт.ст.)	105,2 ± 12,5	105,2 ± 12,5	105,2 ± 12,5
Среднее систолическое давление (мм рт.ст.)	140,2 ± 15,5	140,2 ± 15,5	140,2 ± 15,5
Среднее диастолическое давление (мм рт.ст.)	95,2 ± 10,5	95,2 ± 10,5	95,2 ± 10,5
Среднее давление в легочной артерии (мм рт.ст.)	25,2 ± 3,5	25,2 ± 3,5	25,2 ± 3,5

Таблица 1.1
 Сравнение показателей гемодинамики и кислородного режима тканей у больных с недостаточностью 1 - 2А стадий до, во время острой фармакологической пробы и после курсового лечения каптоприлом.

Показатель	До лечения	Во время острой фармакологической пробы	После курсового лечения
Среднее артериальное давление (мм рт.ст.)	105,2 ± 12,5	105,2 ± 12,5	105,2 ± 12,5
Среднее систолическое давление (мм рт.ст.)	140,2 ± 15,5	140,2 ± 15,5	140,2 ± 15,5
Среднее диастолическое давление (мм рт.ст.)	95,2 ± 10,5	95,2 ± 10,5	95,2 ± 10,5
Среднее давление в легочной артерии (мм рт.ст.)	25,2 ± 3,5	25,2 ± 3,5	25,2 ± 3,5

Таблица 1.2
 Сравнение показателей гемодинамики и кислородного режима тканей у больных с недостаточностью 1 - 2А стадий до, во время острой фармакологической пробы и после курсового лечения каптоприлом.

Таблица 6.1

Влияние каптоприла на парциальное напряжение кислорода в артериализованной капиллярной крови у больных с хронической сердечной недостаточностью в мм рт. ст. ($M \pm m$)

Стадия недостаточности	До лечения	Через 1,5 часа после 25 мг каптоприла	Через 14 дней лечения
Контроль n=20	82,2 \pm 2,9		
СН 1 n=10	69,0 \pm 3,28	70,7 \pm 2,91	71,5 \pm 2,29
СН 1 - 2 А n=10	70,3 \pm 3,06	70,1 \pm 3,09	69,8 \pm 3,19
СН 2 Б - 3 n=15	65,8 \pm 3,07	64,7 \pm 2,85	63,2 \pm 2,94

Таблица 6.2

Влияние каптоприла на парциальное напряжение кислорода в венозной крови у больных с хронической сердечной недостаточностью мм рт. ст. ($M \pm m$)

Стадия недостаточности	До лечения	Через 1,5 часа после 25 мг каптоприла	Через 14 дней лечения
СН 1 - 2 А n=15	33,9 \pm 2,62	29,3 \pm 2,13*	30,1 \pm 2,47
СН 2 Б - 3 n=6	31,3 \pm 4,06	37,0 \pm 4,85*	32,5 \pm 3,59

Примечание: * - достоверное изменение показателя под влиянием каптоприла (P_T - Вилкоксона $< 0,05$).

Таблица 6.3

Влияние каптоприла на показатели кислородного режима тканей кожи у больных с сердечной недостаточностью ($M \pm m$).

Стадия недостаточности		V 1 мм рт. ст.	V 2 мм рт. ст.	V 3 мм рт. ст.	V 1 V 2
Контроль n=20		1,78±0,11	1,23±0,05	1,04±0,08	1,62±0,12
CH 1 n=10	a	1,01±0,10	1,10±0,10	0,76±0,06*	1,02±0,18*
	b	1,06±0,12	1,14±0,14	0,97±0,11	1,02±0,34
	c	1,00±0,11	1,15±0,12	1,05±0,08#	0,96±0,15
CH 2 A n=10	a	1,02±0,11*	1,15±0,12	0,84±0,08	0,79±0,08*
	b	1,03±0,10	1,13±0,11	0,85±0,09	0,94±0,35
	c	1,11±0,14#	1,16±0,10	0,89±0,07	0,88±0,17
CH 2Б-3 n=15	a	0,46±0,17*	1,13±0,12	0,74±0,11*	0,42±0,09*
	b	0,71±0,13#	1,12±0,12	1,01±0,10#	0,62±0,12#
	c	0,75±0,07#	1,16±0,06	0,85±0,06	0,65±0,08#

Примечание: а - значение показателя до лечения; б - значение показателя через 1,5 часа после приема 25 мг каптоприла; с - значение показателя через 14 дней лечения каптоприлом; * - достоверное отличие показателя от аналогичного в контрольной группе ($p < 0,05$); # - достоверное изменение показателя под влиянием каптоприла (P_T -Вилкоксона $< 0,05$).

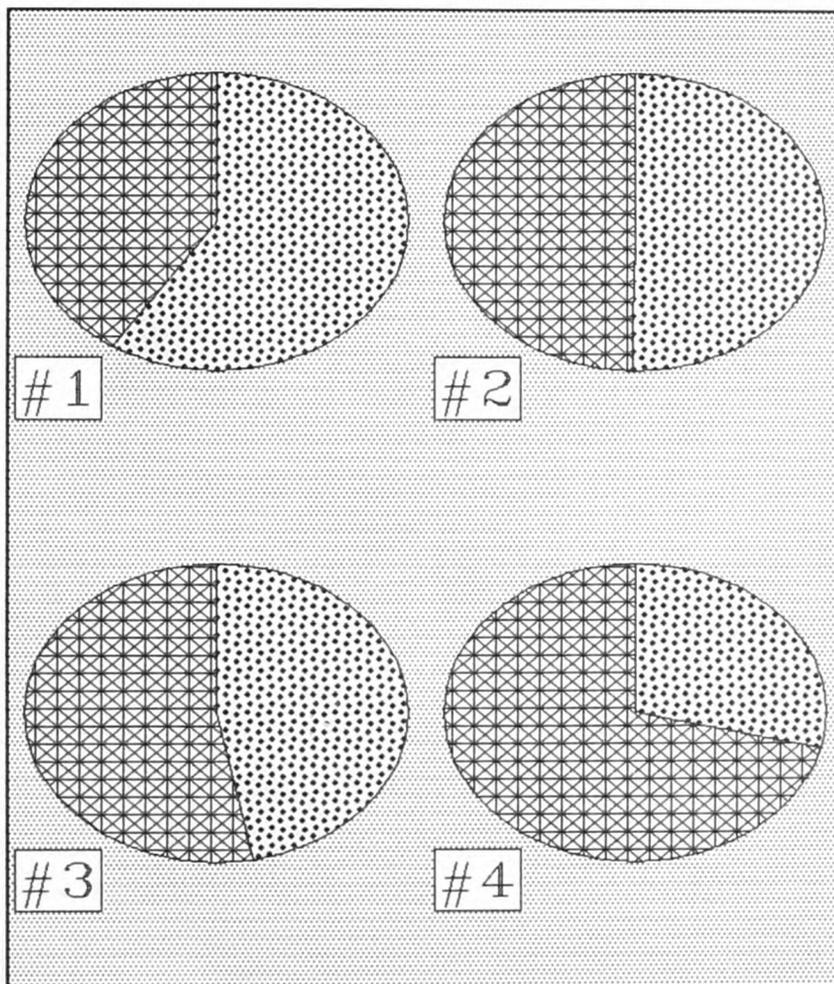
1 - контроль

#2 - СН 1

3 - СН 2А

#4 - СН 2Б-3

#	1	2	3	4
Скорость доставки кислорода да тканям (%)	59	50	47	29
Скорость потребления кислорода тканями (%)	41	50	53	71



- скорость доставки кислорода да тканям



- скорость потребления кислорода тканями

Рис. 6.1 Соотношение скорости доставки кислорода тканям к скорости его потребления у больных с хронической сердечной недостаточностью

1 - CH 1

2 - CH 2A

3 - CH 2Б - 3

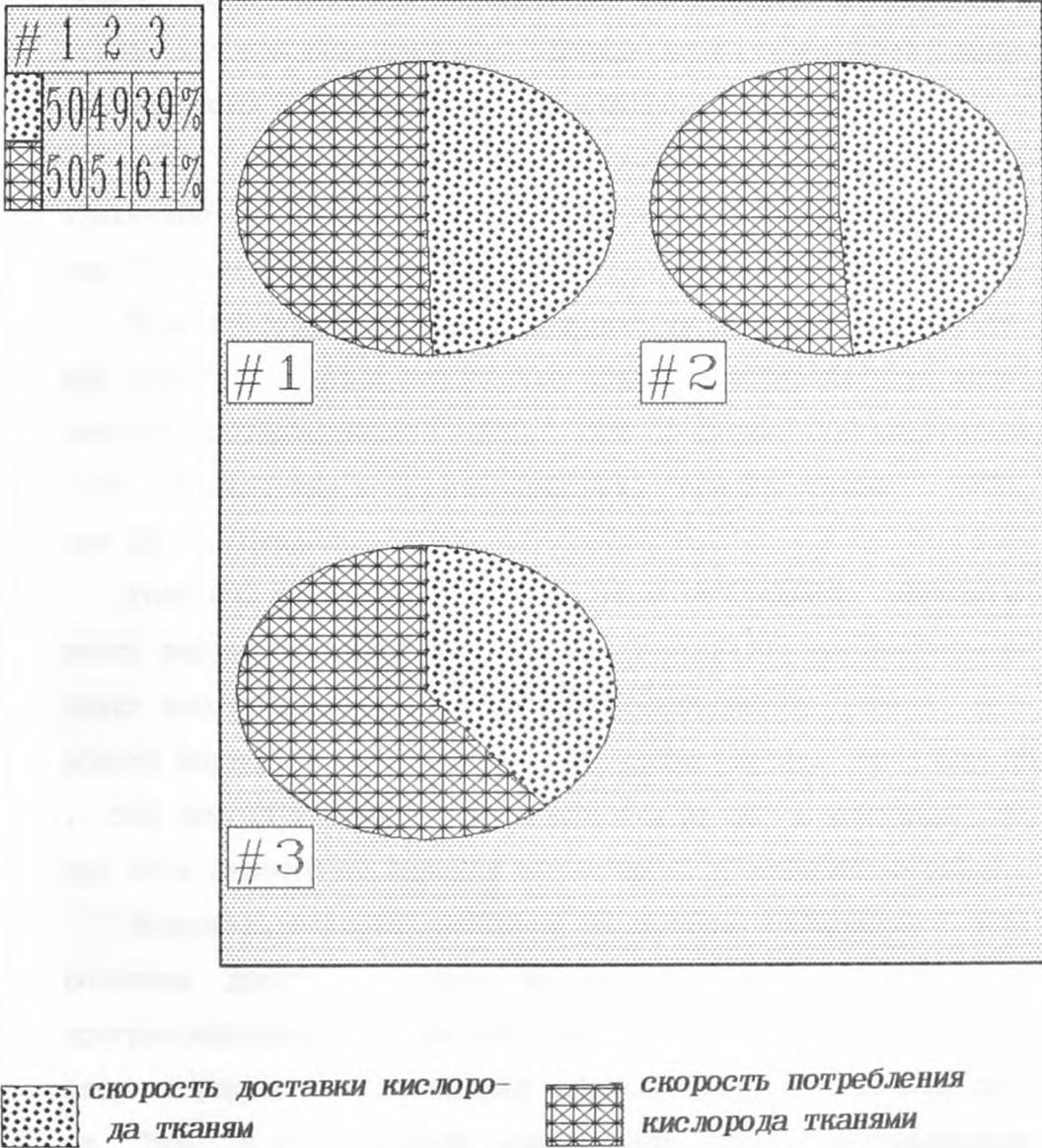


Рис. 6.2 Соотношение скорости доставки кислорода тканям к скорости его потребления у больных с хронической сердечной недостаточностью после курсового лечения каптоприлом

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как показали проведенные исследования, возникновение и прогрессирование хронической сердечной недостаточности закономерно сопровождается выраженными изменениями центральной и периферической гемодинамики. Прежде всего отмечается снижение ударного и минутного объема сердца.

При 1 стадии недостаточности ударный объем снижен по сравнению со здоровыми на 19,8%, при 2А стадии - на 27,7%, при 2Б - 3 стадиях - на 55,8%.

Компенсаторной реакцией, направленной на перераспределение крови, является нарастание общего периферического сосудистого сопротивления (ОПС). При 1 стадии ОПС составляет 162% от значения в группе здоровых, при 2А стадии - 152%, при 2Б - 3 стадиях - 255%.

Рост ОПС увеличивает постнагрузку и снижает эффективность работы миокарда. Так при 1 и 2А стадиях миокард производит работу практически равную или превышающую работу здорового сердца (соответственно 400 л/мин./мм рт. ст. при СН 1, 565 при СН 2А против 491 л/мин./мм рт. ст. в контроле), но при этом перемещает меньший объем крови в сосудистое русло.

Непроизводительная работа и нарастание тахикардии с укорочением диастолы истощает миокард и неизбежно способствует прогрессирующему падению его сократительной способности и, следовательно, к дальнейшему снижению минутного объема крови. Это, в свою очередь, требует еще большей централизации кровообращения и роста ОПС. Формируется порочный круг. При

тяжелых стадиях ХСН истощенный миокард не способен выполнять прежнюю работу. Внешняя работа сердца при 2Б - 3 стадиях снижается до $289+53,7$ л/мин./мм рт. ст. Миокард у этих больных перемещает все меньшее количество крови в аорту против резко возросшего сопротивления оттоку.

Снижение минутного объема приводит к нарушению перфузии органов и тканей. Так, в нашем исследовании показано, что мозговой кровоток у больных с ХСН 1 стадии меньше, чем у здоровых на 26,8%, у больных со 2А стадией - на 21%, у больных со 2Б - 3 стадий - на 32,4%. Гипоперфузия вызывает развитие тканевой гипоксии, что проявляется уменьшением соотношения скорости доставки кислорода тканям к скорости его потребления. Этот показатель снижается у больных с 1 стадией ХСН на 37,1% по сравнению со здоровыми, у больных со 2А стадией - на 51,3%, у больных со 2Б - 3 стадиями - на 74,1%.

Наличие тканевой гипоксии у больных с ХСН подтверждается и снижением парциального напряжения кислорода в венозной крови у больных с 1 - 2А стадиями до 33,9 мм рт. ст., у больных со 2Б - 3 стадиями - до 31,3 мм рт. ст. (при 40 мм рт. ст. у здоровых).

В прогрессирующем увеличении постнагрузки, приводящем к формированию порочного круга, у большей части больных с ХСН важную роль играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Нами обнаружено повышение активности ренина плазмы уже у больных с ранними стадиями ХСН и прогрессивное увеличение этого показателя при нарастании тяжести сердечной недостаточности. Концентрация альдостерона в плазме (КАП) также была повышена уже у больных с 1 стадией ХСН и сохранялась на высоких значениях при прогрессировании недостаточности.

Повышение КАП, ведущее к увеличению реабсорбции натрия,

повышает объем циркулирующей крови. Наряду со снижением дополнительной венозной емкости (при СН 1 на 24,3%, при СН 2А на 20,5%, при СН 2Б - 3 - на 33,3%), это ведет к увеличению венозного возврата и повышению "преднагрузки".

Таким образом, закономерные изменения центральной и периферической гемодинамики, кислородного обеспечения тканей при участии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы выявляются на всех стадиях ХСН, начиная с ранних. Эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных с застойной сердечной недостаточностью хорошо известна.

Нами предпринята попытка использования каптоприла и у больных с ранними стадиями сердечной недостаточности.

В настоящем исследовании курсовое лечение каптоприлом в дозе 50 - 150 мг в сутки в течение 14 дней получали 85 больных сердечной недостаточностью всех стадий. При 1 стадии больные получали только каптоприл. При 2А - 3 стадиях лечение каптоприлом проводилось на фоне фиксированных доз диуретиков и сердечных гликозидов.

При оценке клинической эффективности препарата использовали балльную шкалу (Т. Isihjama et al., 1976). Это позволило, с достаточной степенью достоверности, сравнивать как различные группы больных, так и состояние каждого больного в динамике лечения.

Полученные результаты показали, что при применении каптоприла, оцениваемая в баллах тяжесть сердечной недостаточности у больных с 1 стадией уменьшилась в 5 раз, 2 А стадией - в 3,3 раза, 2Б стадией - в 2,4 раза, 3 стадией - в 1,6 раза. При ранних стадиях уменьшение тяжести сердечной недостаточности происходило за счет уменьшения застойных явлений в малом круге кровообращения, тогда как при поздних стадиях

более существенную роль играло уменьшение отеков и сокращение печени.

Таким образом, отчетливый клинический эффект получен не только у больных с тяжелой застойной сердечной недостаточностью, но и у больных с ранними стадиями декомпенсации.

Прием первой дозы каптоприла у больных с ХСН приводил к достоверному увеличению концентрации ангиотензина 1 и росту АРП. Степень прироста АРП коррелировала с исходной величиной этого показателя ($r=0,854$). Это объясняется компенсаторным увеличением синтеза ренина, направленным на восстановление исходного уровня ангиотензина 2, и согласуется с многочисленными данными литературы о влиянии каптоприла на АРП не только у больных с ХСН, но и у больных с гипертонической болезнью и почечными гипертониями (Шагако Е. В., 1987; Кулес В. Г. с соавт., 1987; Levine T. B. et al., 1982; Waerber B., 1986; Dzau J., 1984; Cody R. J., 1987). КАП под влиянием каптоприла достоверно снижалась, что также совпадает с данными литературы (Шагар Р. с соавт., 1982; Попович М. И. с соавт., 1986).

При курсовом лечении каптоприлом по данным литературы степень гиперрениемии постепенно уменьшается и возвращается к исходным значениям через 1 - 3 месяца (Жукова Н. М., 1982; Atkinson A. B. et al., 1979; Fujita T. et al., 1981). КАП остается сниженной на протяжении всего курса лечения препаратом. В нашем исследовании уровень гормонов определялся только при проведении острой фармакологической пробы.

Степень снижения артериального давления при приеме первой дозы каптоприла зависела от исходной активности ренина плазмы. Так у больных с высокой активностью ренина плазмы систолическое артериальное давление снижалось на 25 мм рт.

ст. и более, а у больных с нормальной и низкой АРП снижение систолического артериального давления не превышало 10 мм рт. ст. При курсовом лечении степень выраженности артериальной гипотензии не зависела от реакции на первую дозу препарата. Об аналогичных результатах сообщают (Горб Ю. Г., 1985; Rudolf W. et al., 1986; Faxon D. P. et al., 1981).

Изменения центральной гемодинамики при лечении каптоприлом зависели от стадии ХСН. Увеличение ударного и минутного объемов сердца с параллельным снижением ОПС отмечено только у больных со 2 Б - 3 стадиями ХСН. Эти изменения достоверно отмечались после приема первой дозы препарата и были более выраженными при курсовом лечении. Полученные результаты полностью согласуются с многочисленными данными литературы (Ирани Р. М., 1986; Шагако Е. В., 1987; Waeber B., 1986; Atkinson A. V. et al., 1980).

У больных с недостаточностью 1 - 2 А стадий ударный объем практически не менялся. Минутный объем снижался после приема первой дозы препарата за счет урежения частоты сердечных сокращений. При курсовом лечении минутный объем у больных с ранними стадиями ХСН достоверно не отличался от исходных значений.

Урежение частоты сердечных сокращений при лечении каптоприлом объясняют не только снижением активности симпатико-адреналовой системы, но и влиянием препарата на барорефлекс, возможно через изменение активности парасимпатической нервной системы (Osterziel K. J. et al., 1988).

Для уточнения причины снижения минутного объема крови (МОК) у больных с ранними стадиями ХСН проведено исследование кардиогемодинамики во время пробы с кардиоселективной нагрузкой методом учащающей электрокардиостимуляции.

Это исследование выявило достоверное уменьшение систолического и диастолического объемов левого желудочка при лечении каптоприлом, некоторое улучшение диастолической функции левого желудочка и отсутствие признаков отрицательного инотропного влияния препарата.

Исследование периферической гемодинамики методом окклюзионной плетизмографии показало, что курсовое лечение каптоприлом достоверно увеличивает венозную емкость и снижает исходно повышенное регионарное сосудистое сопротивление (что свидетельствует о венозной и артериолярной вазодилатации).

Кроме венозной и артериолярной вазодилатации, курсовое лечение каптоприлом снижает и тонус крупных артерий эластического и мышечно-эластического типа.

Кроме этого, лечение каптоприлом достоверно увеличивало мозговой кровоток при всех стадиях ХСН, а также препятствовало снижению мозгового кровотока при вдыхании 100% кислорода.

Улучшение гемодинамических показателей под влиянием каптоприла сопровождается улучшением кислородного режима тканей, наиболее выраженным у больных с тяжелой застойной сердечной недостаточностью. У больных со 2 Б - 3 стадиями ХСН курсовое лечение каптоприлом увеличивало скорость доставки кислорода тканям, увеличивало соотношение доставки кислорода к скорости его потребления тканями. Об уменьшении степени гипоксии периферических тканей у этих больных свидетельствует и увеличение парциального напряжения кислорода в венозной крови.

Из побочных эффектов наиболее часто отмечалась головная боль и головокружение у 14,4% больных после приема первой дозы препарата. У 4 больных регистрировалась желудочковая

экстрасистолия, купировавшаяся самостоятельно.

В 5 случаях отмечалось снижение систолического артериального давления до 85 - 80 мм рт.ст. после приема первой дозы препарата.

При лечении каптоприлом более 3 месяцев отмена каптоприла потребовалась у 4 больных (у 3-х из-за кожного зуда и папулезных высыпаний, а у 1 больной из-за протеинурии).

Таким образом, у каптоприла выявлены некоторые механизмы действия, отличные от общеизвестных, то есть ингибиции конвертирующего фермента. Это, прежде всего, отчетливое вазодилатирующее действие, которое вряд ли целиком связано с блокадой ангиотензинпревращающего фермента. В пользу такой точки зрения говорит более выраженная венозная вазодилатация, в механизме которой ангиотензин 2 не участвует. Правда, резко выраженным венодилатирующим эффектом обладает брадикинин, накопление которого возможно при блокаде конвертирующего фермента, участвующего в деградации брадикинина.

Кроме того, отсутствие действия на крупные артерии в острой пробе и отчетливое снижение тонуса артерий при курсовом лечении нельзя объяснить только блокадой ангиотензинпревращающего фермента, так как последняя выражена уже через 30 - 60 минут после приема первой дозы препарата и нет данных, свидетельствующих о более полной блокаде фермента при длительном лечении.

Вторым эффектом, который практически трудно связать с ингибицией конвертирующего фермента, является способность каптоприла влиять на кислородный режим тканей, о котором свидетельствует увеличение соотношения скорости доставки кислорода тканям к скорости потребления кислорода тканями и прирост парциального напряжения кислорода в венозной крови.

Этот эффект нельзя объяснить только сосудистыми изменениями. Частично это может быть следствием снижения исходно повышенного сродства гемоглобина к кислороду у больных с ранними стадиями хронической сердечной недостаточности (Коц Я. И. и соавт., 1988). В литературе имеются и другие данные, свидетельствующие о влиянии каптоприла на метаболические процессы (Brunner H. R. et al., 1988; Hollenberg N. K., 1988). Механизм этого влияния не уточнен.

Выше приведенные факты позволяют говорить о многостороннем действии каптоприла при хронической сердечной недостаточности, что повышает его значимость в лечении этой патологии. В пользу действия таких механизмов свидетельствует клиническая эффективность препарата у больных с нормальной и низкой активностью ренина плазмы.

Исходя из наших данных, можно считать каптоприл одним из основных препаратов в лечении хронической сердечной недостаточности различного происхождения.

Практически важным является показанная возможность применения каптоприла при ранних стадиях хронической сердечной недостаточности, особенно при сочетании ее с гипертонической болезнью. Такое применение представляет и клиническую выгоду, уменьшая количество назначаемых больному лекарств, и снижая полипрагмазию. Терапия каптоприлом в этих случаях позволяет избежать назначения гипотензивных препаратов, часто не требуется дополнительного назначения диуретиков, а порой и сердечных гликозидов.

Однако основным показанием к лечению каптоприлом является тяжелая сердечная недостаточность, при которой препарат должен применяться в комплексе с сердечными гликозидами и мочегонными. Суточная доза каптоприла в этих случаях должна

составлять 100 - 150 мг. Применение каптоприла может осуществляться курсами в течение 2 - 3 месяцев с постепенной отменой (чтобы избежать "синдрома отмены"), так и путем длительного непрерывного лечения, которое по данным литературы (Julian D.G., 1985; The CONSENSUS, 1987) увеличивает продолжительность жизни больных хронической сердечной недостаточностью. В этих случаях дозировки должны быть несколько меньшими, при этом требуется контроль за функцией почек, контроль электролитного обмена.

Препараты типа каптоприла должны стать средством постоянного лечения хронической сердечной недостаточности. Это позволит значительно расширить возможности лечения и сделает его более целенаправленным.

Проведенные исследования позволяют сделать вывод как о некоторых недостаточно исследованных сторонах действия каптоприла (влияние на состояние оксигенации тканей, снижение тонуса крупных артерий), так и подтвердить высокую клиническую эффективность препарата при достаточно длительном применении.

Применение каптоприла оправдано при хронической сердечной недостаточности, обусловленной ревматическими пороками сердца, ишемической болезнью, дилатационной кардиомиопатией. Показано отсутствие отрицательного инотропного эффекта. Выявлены побочные эффекты каптоприла и показана его хорошая переносимость.

Все это позволяет считать каптоприл действенным средством при лечении хронической сердечной недостаточности, заслуживающим большего внимания.

ВЫВОДЫ

1. Включение каптоприла в комплексное лечение больных с хронической сердечной недостаточностью приводит к значительному клиническому улучшению на всех этапах развития декомпенсации кровообращения, включая начальные стадии.

2. У больных с тяжелой сердечной недостаточностью (2 Б - 3 стадий) каптоприл увеличивает сердечный выброс как при однократном приеме, так и при курсовом лечении, а у больных с ранними стадиями (1 - 2 А) уменьшает минутный объем сердца.

3. Уменьшение минутного объема сердца у больных с 1 - 2А стадиями сердечной недостаточности не связано с отрицательным инотропным эффектом и нарушением диастолической функции левого желудочка, а обусловлено снижением венозного возврата к сердцу.

4. Каптоприл при курсовом лечении достоверно снижает тонус крупных артерий, артериол и вен при всех стадиях сердечной недостаточности.

5. Курсовое лечение каптоприлом приводит к увеличению мозгового кровотока у больных с различными стадиями сердечной недостаточности.

6. Развитие сердечной недостаточности приводит к нарастающей тканевой гипоксии, которую можно количественно оценить по соотношению скорости доставки кислорода к скорости его потребления тканями.

7. Каптоприл уменьшает степень выраженности тканевой гипоксии у больных со 2 Б - 3 стадиями хронической сердечной недостаточности и не ухудшает кислородный режим тканей у больных с 1 - 2 А стадиями, несмотря на снижение у них минутного объема сердца.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алмазов И. И., Алиев Э. Б. Методические вопросы изучения тканевого кровотока // Терапевт. архив. - 1980. - N 7. - С. 16 - 17.
2. Антропов А. Г. Метод оценки кислородного режима тканей у больных острым инфарктом миокарда // Современные инструментальные методы исследования в кардиологии. Нарушения ритма и проводимости сердца. - Москва. - 1981. - С. 79 - 81.
3. Бунин Ю. А., Белоусова Н. Д., Грудцын Г. В. Тест предсердной стимуляции в диагностике ранних стадий недостаточности сократительной функции миокарда у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. - 1982. - N 1. - С. 37 - 39.
4. Брунер Г. Р., Вебер Б., Биоллаз Й. Клиническая фармакология каптоприла // Использование ингибитора биосинтеза ангиотензина-2 в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. - Материалы симпозиума, Москва. - 1983. - С. 7 - 15.
5. Влияние нитроглицерина на мозговой кровоток и центральную гемодинамику у больных с хронической сердечной недостаточностью / Гусев А. Т., Лебедева О. И., Галяутдинов Г. С., Бобылев В. В. // Кардиология. - 1984. - N 8. - С. 49 - 52.
6. Галенок В. А., Диккер В. Е. Гипоксия и углеводный об-

мен. - Новосибирск, Наука. - 1985. - с. 194.

7. Георгиевская Л. М. Регуляция газообмена при хронической сердечной недостаточности. - Ленинград, 1960. - с. 124.

8. Герчак Д. Активность системы ренин-ангиотензин при гипертонической болезни: клинико-экспериментальное исследование с применением каптоприла. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М. - 1986.

9. Горб Ю. Г. Каптоприл в лечении рефрактерной сердечной недостаточности // Терапевт. архив. - 1985. - N 12. - С. 63 - 67.

10. Гублер Е. В., Генкина А. А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. - Москва, Медицина, 1973, с. 65.

11. Гуморальные и гемодинамические аспекты гипотензивного действия каптоприла при гипертонической болезни / Устинова С. Е., Учитель И. А., Жукова И. М. и др. // Использование ингибитора биосинтеза ангиотензина-2 в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. - Материалы симпозиума, Москва, 1983. - С. 16 - 30.

12. Денисюк В. И. Роль микроциркуляторной гемодинамики, кислородного баланса крови и углеводного обмена в патогенезе начальной (доклинической) стадии сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца // Терапевт. архив. - 1985. - N 1. - С. 46 - 49.

13. Дзизинский А. А. Кислородно-транспортная функция крови и ишемическая болезнь сердца // Кардиология. - 1975. - N 7. - С. 134 - 140.

14. Жукова И. М. Использование каптоприла в кардиологической практике // Кардиология. - 1983. - N 4. - С. 110 -114.

15. Забиров М. Р. Некоторые вопросы патогенеза и лечения рефрактерных форм хронической сердечной недостаточности. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Новосибирск. - 1986.

16. Зарецкий В. В., Бобков В. В., Ольбинская Л. И. Клиническая эхокардиография. - Москва, Медицина. - 1979. - с. 247.

17. Изменение периферической гемодинамики и агрегации тромбоцитов под влиянием каптоприла у больных с хронической недостаточностью кровообращения / Ахмед Хасан, Аганбегян И. Р., Мареев В. Ю. и др. //Терапевт. архив. - 1986. - N 11. - С. 58 - 61.

18. Изменение регионарной гемодинамики и оксигенации ткани у больных с сердечной недостаточностью под влиянием нифедипина (коринфара) / Хоссейн Айюб, Сазонова Л. Н., Атауллаханова Д. М. и др. // Терапевт. архив. - 1987. - N 5. - С. 53 -56.

19. Ингибирование системы ренин-ангиотензин при лечении артериальной гипертензии / Фагар Р., Лийвел П., Стессен Дж., Амери А. // Терапевт. архив. - 1982. - N 11. - С. 68 -70.

20. Ирани Р. М. Эффективность каптоприла при лечении больных с тяжелыми формами хронической сердечной недостаточности // Терапевт. архив. - 1986. - N 11. - С. 55 - 58.

21. Каптоприл при лечении эссенциальной гипертензии; противоположные эффекты добавочного назначения гидрохлортиазида или пропранолола / МакГрегор Г. А., Марканду Н. Д., Бэнкс Р. А. и др. // Использование ингибитора биосинтеза ангиотензина-2 в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. - Материалы симпозиума, Москва. - 1983. - С. 64 - 77.

22. Клинические и гемодинамические эффекты каптоприла в лечении хронической сердечной недостаточности и первично-легочной гипертензии / Мухарлямов Н. М., Мареев В. Ю., Лобова И. М., Агеев Ф. Г. // Использование ингибитора биосинтеза ангиотензина-2 в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. - Материалы симпозиума, Москва. - 1983. - С. 49 - 52.

23. Клинические и гемодинамические эффекты каптоприла у больных с хронической сердечной недостаточностью / Вахляев В. Д., Померанцев Е. В., Маколкин В. И. и др. // Кардиология. - 1986. - N 8. - С. 67 - 70.

24. Кислородтранспортная функция крови и ее коррекция каптоприлом при хронической сердечной недостаточности / Коц Я. И., Грязнов В. В., Галяутдинов Г. С., Бобылев В. В. // Тез. докл. 2 съезда терапевтов Киргизии, Фрунзе. - 1988. - С. 44.

25. Коваленко Е. А. О теории динамики газов в организме // Руководство по изучению биологического окисления полярно-

рафическим методом. - Москва. - 1973. - С. 192 - 213.

26. Колчинская А. В. О классификации гипоксических состояний // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 1981. - N 4. - С. 3 - 9.

27. Костюк В. В. Напряжение газов в артериальной крови при сердечной недостаточности и дыхательной недостаточности // Современные аспекты сердечной и дыхательной недостаточности. - Томск. - 1974. - С. 42 - 46.

28. Кошарская И. Л. Влияние ангиотензина 2 на парасимпатическую регуляцию сердечной деятельности // Кардиология. - 1987. - N 8. - С. 76 - 79.

29. Лещинский Л. А. Особенности секреции ряда гормонов и уровень циклических нуклеотидов у больных с недостаточностью кровообращения // Эндокринные железы и сердечно-сосудистая система. - Горький. - 1983. - С. 5 - 13.

30. Лордкипанидзе Н. Л. Влияние каптоприла на уровень артериального давления и функциональное состояние почек у больных с симптоматическими артериальными гипертониями стабильного и злокачественного течения. Автореф. дис. ... канд. мед наук, Москва. - 1985.

31. Мареев В. Ю. Применение каптоприла при недостаточности кровообращения // Бюлл. ВКНЦ АМН СССР. - 1982. - N2. - С. 109 - 114.

32. Мерков А. М., Поляков Л. Е. Санитарная статистика. - Ленинград, Медицина. - 1974. - с. 383.

33. Механизмы гипотензивного действия каптоприла при гипертонической болезни / Устинова С. Е., Жукова И. М., Учитель И. А. // Кардиология. - 1986. - N 12. - С. 72 - 76.

34. Мирани Р. М. Сравнительная эффективность каптоприла и молсидомина при длительном комплексном лечении больных хронической недостаточностью кровообращения // Азерб. мед. журнал. - 1986. - N 5. - С. 48 - 53.

35. Мухарлямов Н. М. Трудности и успехи лечения резистентных форм сердечной недостаточности // Терапевт. архив. - 1986. - N 11. - С. 3 - 8.

36. Мухарлямов Н. М., Беленков Ю. Н. Ультразвуковая диагностика в кардиологии. - Москва, Медицина. - 1981. - с. 158.

37. Мухарлямов Н. М., Сазонова Л. Н., Пушкарь Ю. Т. Исследование периферического кровообращения с помощью автоматизированной плетизмографии // Терапевт. архив. - 1981. - N 12. - С. 3 - 6.

38. Накопление жидкости в легких при застойной левожелудочковой недостаточности у больных хронической ишемической болезнью сердца / Смоленский В. С., Моргунов Н. В., Каменкер С. М. и др. // Терапевт. архив. - 1981. - N 10. - С. 126 - 129.

39. Нарушение транспорта O₂ и их коррекция у кардиохи-

рургических больных / Лебедева Р. Н., Константинова Б. А., Абакумов В. В. и др. // Анестезиология и реаниматология. - 1989. - N 6. - С. 10 - 14.

40. Некрасова А. А., Мергенбаева Т. К. Функциональное состояние ренин-ангиотензинной системы при лечении гипертонической болезни диуретиками // Кардиология. - 1981. - N 3. - С. 19 - 23.

41. Об интегральной оценке кислородного режима в послеоперационном периоде /Шанин Ю. Н., Костюченко А. А., Тищенко М. И., Николаева И. Г. // Вестник АМН СССР. - 1976. - N 11. - С. 42 - 47.

42. Ойвин А. И. Методы статистической обработки экспериментальных данных // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 1960. - Т 4. - N 4. - С. 76 - 84.

43. Ольбинская Л. И. Пред- и постнагрузка на сердце при недостаточности кровообращения у больных постинфарктным кардиосклерозом // Кардиология. - 1987. - С. 5 - 7.

44. Ольбинская Л. И., Литвицкий П. Ф. Коронарная и миокардиальная недостаточность. - Москва, Медицина. - 1986. - с. 271.

45. Ольбинская Л. И., Морозова Т. Е. Каптоприл в лечении умеренной сердечной недостаточности и при сочетании ее с артериальной гипертензией // Терапевт. архив. - 1987. - N 4. - С. 103 - 106.

46. Ольбинская Л. И., Мохова О. В. Современные аспекты клинической эффективности при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы // Терапевт. архив. - 1984. - N 11. - С. 139 - 142.

47. Определение сердечного выброса методом тетраполярной грудной реографии и его метрологические возможности / Пушкарь Ю. Т., Большов В. М., Елизарова Н. А. и др. // Кардиология. - 1977. - N 7. - С. 85 - 90.

48. Опыт применения каптоприла в лечении больных артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью / Сумароков А. В., Ольбинская Л. И., Вартанова О. А. и др. // Использование ингибитора биосинтеза ангиотензина-2 в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. - Материалы симпозиума, Москва, 1983. - С. 53 - 63.

49. Палеев Н. Р., Каевицер И. М., Агафонов В. В. Неинвазивный способ определения объемной скорости церебрального кровотока и ее соотношение с минутным объемом сердца // Кардиология. - 1980. - N 1. - С. 54 - 57.

50. Попович М. И., Затушевский И. Ф., Ботнар В. И. Активность ренина и концентрация альдостерона в плазме больных застойной кардиомиопатией // Терапевт. архив. - 1986. - N 11. - С. 65 - 67.

51. Рудольф В., Флоер К.-Л., Халл Д. Новые лекарственные препараты, применяемые для лечения застойной сердечной недостаточности: ингибиторы превращающего фермента, нитроп-

руссид, нитраты и блокаторы кальциевых каналов // Терапевт. архив. - 1982. - N 11. - С. 110 - 112.

52. Селезнев С. А. Патогенез циркуляторных гипоксий // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 1981. - N 4. - С. 16 - 21.

53. Сыромятникова Н. В., Гончарова В. А., Котенко Т. В. Метаболическая активность легких. - Ленинград, Медицина. - 1987. - с. 168.

54. Толстопятов С. М. Диагностическое значение определения параметров газообмена при оценке циркуляторных нарушений у больных острым инфарктом миокарда без клинических признаков недостаточности кровообращения // Терапевт. архив. - 1982. - N 4. - С. 115 - 118.

55. Фармакодинамические эффекты периферических вазодилаторов / Кукес В. Г., Сивков И. И., Шагако Е. В. и др. // Вестн. АМН СССР. - 1987. - N 11. - С. 70 - 75.

56. Хемптон Дж. Р. Применение каптоприла при лечении тяжелой сердечной недостаточности // Использование ингибитора биосинтеза ангиотензина-2 в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. - Материалы симпозиума, Москва, 1983. - С. 31 - 48.

57. Хилл Дж. Степень безопасности капотена // Использование ингибитора биосинтеза ангиотензина-2 в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. - Материалы симпозиума, Москва, 1983. - С. 142 - 157.

58. Хирманов В. Н. Предсердный гормон // Терапевт. архив. - 1987. - N 11. - С. 142 - 147.
59. Ходас М. Я., Чарная М. А., Выжигина М. А. Транскутанное измерение параметров газообмена в анестезиологической практике // Анестезиология и реаниматология. - 1989. - N 4. - С. 12 - 14.
60. Чрескожное определение напряжения кислорода капиллярной крови у больных облитерирующим атеросклерозом сосудов ног / Кобулия Б. Г., Бахтатдзе Г. Г., Цесовребашвили Н. Г., Муджири Т. Н. // Клиническая медицина. - 1979. - N 10. - С. 66 - 71.
61. Шагако Е. В. Сравнительная характеристика фармакодинамической и клинической эффективности каптоприла, празозина гидрохлорида и эндралазина у больных с хронической сердечной недостаточностью. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Москва. - 1987.
62. Эффективность механизма Франка - Старлинга при физической нагрузке / Карпман В. Л., Белоцерковский З. Б., Любина Б. Г., Тийдус Я. Х. // Кардиология. - 1983. - N 6. - С. 106 - 109.
63. Яновский В. Г., Воронков Л. Г., Белоножко А. Г. Оценка функционального состояния миокарда левого желудочка у больных хронической ишемической болезнью сердца с помощью учащающейся стимуляции предсердий. Отбор для хирургического лечения

// Терапевт. архив. - 1986. - N 5. - С. 15 - 18.

64. A Clinical study of the effect of coenzyme Q on congestive heart failure / Ishijama T., Morita Y., Tojama S. et al. // Jap. Heart J. - 1976. - Vol.17. - N1. - P. 32 - 42.

65. A double-blind comparison of lisinopril with captopril in patients with symptomatic congestive heart failure / Powers E.R., Chiamaramida A., De Maria A.N. et al. // J. cardiovasc. Pharmacol. - 1987. - Vol. 9, suppl. 3 P. S82 - S88.

66. Ajayi A., Hockings N., Reid J.L. Age and the pharmacodynamics of angiotensin converting enzyme inhibitors enalapril and enalaprilat // Brit. J. clin. Pharmacol. - 1986. - Vol.21. - P. 349 - 357.

67. Amsterdam E. A. Angiotensin-converting enzyme inhibition for congestive heart failure: achievements and potencial // J. Amer. Coll. Cardiol. - 1989. - Vol.13. - N 1. - P. 143 - 144.

68. Angiotensin 2 levels, hemodynamics, and sympatho-adrenal function after low-dose captopril in heart failure / Cleland J., Semple P., Hodsman P. et al. // Amer. J. Med. - 1984. - Vol. 77. - P. 880 - 886.

69. Andersen M.C., Kunze D.L. Ionic sensitivity of baroreceptors // Circulation Res. - 1987. - Vol. 61. - N 4, suppl. 2. - P. 66 - 71.

70. Arterial wall uptake of renal renin and blood pressure control / Loudon M., Bing R.F., Thurston H. et al. //Hypertension.- 1983.- Vol. 5.- P. 629 - 634.

71. Ball S.G. Converting enzyme inhibitors and the cardiovascular system // J. Cardiovasc. Pharmacol.- 1987.- Vol.9, suppl.3.- P. S15 - S18.

72. Berkin K.E., Ball S.D. Cough and angiotensin converting enzyme inhibition // ACE Report 48.- 1988.- P.1 - 7.

73. Bogaert M.G. Converting enzyme inhibition: search for additional mechanisms of action // Acta cardiol. (Brux.) - 1986.- Vol. 41.- N 5.- P. 335 - 339.

74. Braunwald E., Mock M.M., Waston J.T. Congestive heart failure: a propitious time for intensified research // Amer. J. Cardiol.- 1983.- Vol. 51.- N 3.- P. 603 - 605.

75. Brunner H.R. The renin-angiotensin system in acute myocardial infarction // ACE Report 10.- 1984.- P. 1 - 3.

76. Brunner H.R., Johnston C.I. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition and the kidney // ACE Report 52.- 1988.- P. 1 - 6.

77. Brunner H.R., Waeber B., Nussberger J. Die ACE-Hemmer und ihre klinische Bedeutung // Herz.- 1987.- Bd. 12, suppl. 1.- S. 3 - 9.

78. Brunner H.R., Waeber W., Nussberger J. Renal effects of converting enzyme inhibition // J. cardiovasc. Pharmacol.- 1987.- Vol.9, suppl. 3.- P. S6 - S14.

79. Campbell D.J. The site of angiotensin production // Hypertension.- 1985.- Vol. 3.- P. 199 - 207.

80. Campbell W.C., Sturani A., Reid J.L. Evidence of parasympathetic activity of the angiotensin converting enzyme inhibitor captopril in normotensive man // Clin. Sci.- 1985.- Vol. 68.- P. 49 - 56.

81. Captopril in mild to moderate heart failure over 18 months: effects on morbidity and mortality / Kleber F.X., Laube A., Osterkorn K. et al. // J. Amer. Coll. Cardiol.-1987.- Vol. 9.- P. 42A - 52A.

82. Cerebral flow in patients with congestive heart failure treated with captopril / Paulson O.B., Jarden J.O., Godtfredsen J. et al. // Amer. J. Med.-1984.- Vol. 76.- P.91-95.

83. Clinical importance of the renin-angiotensin system in chronic heart failure: double blind comparison of captopril and prazosin / Bayliss J., Norell M., Canepa-Anson R. et al. // Brit. Med. J.- 1985.- Vol.290.- P. 1861 -1865.

84. Clough D.P. Interaction of angiotensin converting enzyme inhibitors with the autonomic nervous system // ACE

Report 8. - 1984. - P. 1 - 5.

85. Contrasting peripheral short-term and long-term effects of converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. A double-blind, placebo-controlled trial / Drexler H., Banhardt U., Meinertz Th. et al. // Circulation. - 1989. - Vol. 79. - P. 491 - 502.

86. Cody R. J. ACE inhibition in the treatment of congestive heart failure: Review of long-term experience with captopril // Cardiovasc. Rev. Rep. - 1987. - Vol. 8. - N 9. - P. 39-47.

87. Comparison of oral MK 421 and propranolol in mild to moderate essential hypertension and their effects on arterial vessels of the forearm / Simon A.C.H., Levenson J.A., Bouthier J.D. et al. // Amer. J. Cardiol. - 1984. - Vol. 53. - P. 781 - 783.

88. Converting enzyme inhibition and coronary blood flow / Magrini F., Shimizu M., Roberts N. et al. // Circulation. - 1987. - Vol. 75, suppl. 1. - P. 1168 - 1174.

89. De Bold A. J. Atrial natriuretic factor: an overview // Fed. Proc. - 1986. - Vol. 45. P. 2081 - 2085.

90. Druck M. N. Current management of congestive heart failure // Canad. Fam. Phys. - 1987. - Vol. 33. - P. 959 - 963.

91. Dunn M. J. The interaction of angiotensin 2 and pros-

taglandins in the control of glomerular function // ACE Report 60.- 1989.- P. 9 - 12.

92. Dzau V.J. Cardiac renin-angiotensin system. Molecular and functional aspects // Amer. J. Med.- 1988.- Vol.84.- P. 22 -27.

93. Dzau V.J. Implications of local angiotensin production in cardiovascular physiology and pharmacology // Amer. J. Med.- 1987.- Vol. 59.- P. 59A - 65A.

94. Dzau V.J. Pharmacological relevance of tissue versus plasma angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition // ACE Report 47.- 1988.- P. 1 - 4.

95. Dzau V.J. Significance of vascular renin angiotensin pathways // Hypertension.- 1986.- Vol. 8.- P. 553 - 559.

96. Dzau V.J. The tissue renin-angiotensin system: implications for angiotensin converting enzyme inhibition // Curr. opin. Cardiol.- 1988.- Vol. 3, suppl. 1.- P. S97 - S102.

97. Effects of enalapril in heart failure: a double-blind study of exercise performance, renal function, hormones and metabolic state / Cleland J.G.F., Dargie H.J. Gillen G. et al. // Brit. Heart J.- 1985.- Vol. 54.- P. 305 - 312.

98. Effect of enalapril in ventricular arrhythmias in congestive heart failure / Webster M.W.I., Fitzpatrick M.A.,

Nicholls M.G. et al. // Amer. J. Cardiol. - 1985. - Vol. 56. - P. 566 - 569.

99. Effect of captopril on cerebral blood flow in normotensive and hypertensive rats / Barry D.I., Paulson O. B., Jarden J.O. et al. // Amer. J. Med. - 1984. - Vol 31. - P. 79 - 85.

100. Effect of teprotid on peripheral and systems blood flow in patients with congestive heart failure / Faxon D.P., Greager M.A., Halperin J.L. // Circulation. - 1980. - Vol. 61. - N 5. - P. 925 - 930.

101. Effect of captopril on survival in patients with heart failure / Newman T.J., Maskin C.S., Denmick L.G. et al. // Amer. J. Med. - 1988. - Vol. 84, suppl. 3A. - P. 140 - 144.

102. Effects of indometacin, sulindac, naproxen, aspirin and paracetamol in treated hypertensive patients / Chalmers J.P., West M.J., Wing L.M.H. et al. // Clin. Exp. Hypertension. - 1984. - Vol. A6. - P. 1077 - 1093.

103. Enalapril (MK 521); a comparison of acute and chronic effects on blood pressure, renin-angiotensin system and sodium excretion in normal man / Hodsman G.P., Zabudowski J. R., Zoccali C. et al. // Brit. J. clin. Pharmacol. - 1984. - Vol. 17. - P. 233 - 241.

104. Enalapril in hypertension and congestive heart failure. Overall review of efficacy and safety / Moncloa F.,

Sromovsky J.A., Walker J.F. et al. // Drugs.-1985.- Vol. 30, suppl. 1.- P. 82 - 89.

105. Enalapril maleate versus captopril. A comparison of the hormonal and antihypertensive effects / Ayers C.R. Baker K.M., Weaver B.A. et al. // Drugs.- 1985.- Vol. 30,suppl.1.- P. 70 - 73.

106. Endogenous tissue renin-angiotensin systems. From molecular biology to therapy / Jin M., Wilhelm M.J., Lang R.E. et al. // Amer. J. Med.- 1988.- Vol. 84.- P. 28 - 36.

107. Ergometric evaluation of the effects of captopril in hypertensive patients with stable angina / Strozzi C.,Cocco G., Portaluppi F. et al. // Curr. Ther. Res.- 1987.- Vol. 41.- P. 301 - 304.

108. Frei A., Muller-Brand J. Cerebral blood flow and antihypertensive treatment with enalapril // Hypertension.- 1986.- Vol. 4.- P. 365 - 367.

109. Fyhrquist F. Indiction of angiotensin converting enzyme (ACE) biosynthesis by treatment with ACE inhibitors // ACE Report 50.- 1988.- P. 6 - 8.

110. Fujita T., Yamashitta N., Yamashitta K. The role of captopril in the treatment hypertension and congestive heart failure // Amer. Heart J.- 1981.- Vol. 101.- N 3.- P. 259 - 263.

111. Furberg C.D., Guouf S. Effect of vasodilators on survival in chronic congestive heart failure // Amer. J. Cardiol.- 1985.- Vol. 55.- P. 1110 - 1113.

112. Hypolipidemic effects of long-term antihypertensive treatment with captopril. A prospective study / Costa F.V., Borghi C., Mussi A. et al. // Amer. J. Med.- 1988.- Vol.84.- P. 159 - 161.

113. Gavras H., Liang C.S., Brunner H.R. Redistribution of regional blood flow after inhibition of the angiotensin - converting enzyme // Circ. Res.- 1978.- Vol. 43.

114. Gillum R.F. Heart failure in the United States 1970-1985. // Amer. Heart J.- 1987.- Vol. 113.- N 4.- P. 1043 - 1045.

115. Gomez H.J., Cirillo V.J., Moncloa F. The clinical pharmacology of lisinopril // J. cardiovasc. Pharmacol.- 1987.- Vol. 9, suppl. 3.- P. S27 - S34.

116. Gomez H.J., Cirillo V.J., Irvin J.D. Enalapril: a review of human pharmacology // Drugs.- 1985.- Vol. 30, suppl. 1.- P. 13 - 24.

117. Converting enzyme inhibitors in hypertension and heart failure / Dargie H.J., Ball S.G., Atkinson A.B., Robertson J.I.S. // Brit. Heart J.- 1983.- Vol. 49.- N 4.- P. 305 - 308.

118. Guyatt G.H. The treatment of heart failure. A methodological review of the literature // Drugs.- 1986.- Vol. 32.- P. 538 - 568.

119. Haemodynamics at rest and during isometric exercise under long-term treatment with captopril in dilated and ischaemic cardiomyopathy / Greminger P., Eichhorn P., Hess O. M. et al. // Cardiology.- 1987.- Vol. 74.- N 5.- P. 352 - 361.

120. Hansson L. Cerebral blood flow and ACE inhibition in hypertension // ACE Report 17.- 1985.- P. 1 - 4.

121. Hollenberg N.K. Angiotensin converting enzyme inhibition and the kidney // Curr. opin. Cardiol.- 1988.- Vol. 3, suppl. 1.- P. S19 - S29.

122. Holtz J. Lebenserwartung bei Herzinsuffizienz. //Lebensversicherungsmedizin.- 1986.- 38.- N 4.- S. 108 - 113.

123. Houston M.C. New insights and new approaches for the treatment of essential hypertension: selection of therapy based on coronary heart disease risk factor analysis, hemodynamic profiles, quality of life and subsets of hypertension // Amer. Heart J. - 1989.- Vol. 117.- P. 911 - 951.

124. Ikram H. Angiotensin converting enzyme inhibition in coronary heart disease // ACE Report 60.-1989.- P. 1 - 8.

125. Ikram H. Current treatment of heart failure: inotropic agents, vasodilators or both? // ACE Report 9. - 1984. - P. 1 - 3.

126. Ikram H. Mode of action and hemodynamic effects of angiotensin converting enzyme inhibitors in heart failure and hypertension // Curr. opin. Cardiol. - 1988. - Vol. 3, suppl. 1. - P. S9 - S17.

127. Ikram H. Update on mortality, heart failure and ACE inhibition // ACE Report 49. - 1988. - P. 1 - 5.

128. Influence of sublingual captopril on plasma catecholamine levels during hypertensive emergencies and cold immersion / Polonia J.J., Esteves A., Cuncha M.E. et al. // Amer. J. Med. - 1988. - Vol. 84. - N 11, suppl. 3A. - P. 148 - 151.

129. Is the treatment of hypertension likely to be of benefit in the prevention of coronary artery disease? Proceedings of the round table debate held in London, 26 September, 1984 // ACE Report 13. - 1985. - P. 1 - 12.

130. Jaszczak P., Poulson J. Methods transcutaneous polarography // Anesthesiol. Scand. - 1981. - Vol 25. - N 6. - P. 487 - 491.

131. Johns D.W., Ayers E.R., Williams S.D. Dilatation of forearm blood vessels after angiotensin converting enzyme inhibition by captopril in hypertensive patients //

Hypertension.- 1984.- Vol. 6.- P. 545 - 550.

132. Johnston C. I. Angiotensin 11 and the kidney // ACE Report 32.- 1986.- P. 1 - 4.

133. Johnston C. I. Ape kinins important in the hypotensive effect of converting enzyme inhibiting enzyme inhibitors? // ACE Report 5.- 1984.- P. 1 - 3.

134. Johnston C. I. Drug interactions // ACE Report 15.- 1985.- P. 1 - 5.

135. Just H. Behandlung der herzinsufficienz: Stellenwert der therapie mit vasodilatanzien // Herz.- 1987.- N 12, suppl. 1.- S. 22 - 26.

136. Julian D. G. The prognosis of cardiac failure // ACE Report 19.- 1985.- P. 1 - 4.

137. Julian D. G. Update on cardiac failure // ACE Report 31.- 1986.- P. 1 - 6.

138. Kannel W. B. Epidemiology and prevention of cardiac failure: Framingham study in singhts // Europ. Heart J.- 1987.- N 8, suppl. F.- P. 23 - 26.

139. Klinowski J., Winlove C. P. Polarografy // J. Physiol.- 1980.- Vol. 303.- P. 84 - 85.

140. Lack of reflex increase in myocardial sympathetic to-

ne after captopril: potential antianginal effect / Daly P., Mettauer B., Rouleau J.L. et al. // Circulation.- 1985.- Vol. 71. P. 317 - 325.

141. Laragh J.H. Endocrine mechanisms in congestive cardiac failure: renin, aldosterone and atrial natriuretic hormone // Drugs.- 1986, suppl. 5.- P. 1 -12.

142. Laragh J.H. The renin system in high blood pressure from disbelief to reality: Convertingenzyme blockade for analysis and treatment // Progress in Cardiovasc. Dis.- 1978.- Vol. 21.- 159 - 166.

143. Les nouveaux inotropes dans l'insuffisance cardiaque chronique: progres on faux / Asseman P., Pruvonst P., Lesenne M. et al. // Ann. Cardiol. Angiol.- 1988.- Vol.37.- N 3.- P. 153 - 161.

144. Levine T.B., Olivari M.T., Cohn J.N. Angiotensin converting enzyme inhibitors in congestive hear failure. Overwiv in comparison of captopril and enalapril // Amer. J. Med.- 1986.- Vol. 81.- N 4c.- P. 36 - 39.

145. Lund N., Jorfeld L., Levis D.H. Transcutaneous polarografy // Acta Anesthesiol. Scand.- 1980.- Vol. 24.- N 4.- P. 272 - 278.

146. McGrath B.P., Arnolda L.F. Enalapril reduces catecholamine response to exersise in patients with heart failure // Europ. J. clin. Pharmacol.- 1986.- Vol. 30.- P.

458 - 487.

147. Murthy V.S., Waldman T.L., Goldberg M.E. The mechanism of angiotensin converting enzyme by SQ 1425 in congestive rabbits // Circ. Res. - 1978. - Vol. 43, suppl. 1. - P. 40 - 45.

148. Natriuretic effect and changes in renal haemodynamics induced by enalapril in essential hypertension / Sanchez R. A., Marco E., Gilbert H.B. et al. // Drugs. - 1985. - Vol. 30, suppl. 1. - P. 49 - 58.

149. Nicholls M.G. Arrhythmias in heart failure: effects of ACE inhibitors // ACE Report 22. - 1985. - P. 1 - 4.

150. Nicholls M.G. Atrial natriuretic polipeptides: relationships with the renin-angiotensin-aldosterone system // ACE Report 21. - 1985. - P. 1 - 5.

151. Nicholls M.G. Hyponatremia and the renin-angiotensin system: diuretic revisited // ACE Report 41. - 1987. - P. 1 - 5.

152. Nicholls M.G., Aracawa K. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in congestive heart failure // J. cardiovasc. Pharmacol. - 1987. - Vol. 9, suppl. 3. - P. S19-S21.

153. Nichols M.G. Inhibition of the renin-angiotensin system in the treatment of heart failure: why, when and where // J. cardiovasc. Pharmacol. - 1985. - Vol. 7. - P. S98

-S102.

154. Olsen V.B., Arrigoni-Martelli E. The effects of kinase 2 inhibition by SQ 14225 in kidney kallikrein-kinin and prostaglandin systems in conscious dogs // Europ. J. Pharmacol.- 1979.- Vol. 54.- P. 229 - 324.

155. Packer M., Gottlieb S., Blum M. Immediate and long-term pathophysiologic mechanisms underlying the genesis of sudden cardiac death in patients with congestive heart failure // Amer. J. Med.- 1987.- Vol. 82, suppl. 3A.- P. 4 - 10.

156. Parmley W.W., Chatterjee K. Congestive heart failure and arrhythmias: An overview // Amer. J. Cardiol.- 1986.- Vol. 57.- N 3.- P. 34B - 37B.

157. Pfeffer J.M. Role of afterload reduction by angiotensin converting enzyme inhibition in the regression of cardiac hypertrophy in hypertension // ACE Report 18.-1985.- P. 1 - 4.

158. Problems in echocardiographic volume determination echo-angiographic correlations / Teicholz L., Kreulen T., Herman M., Gorlin R. // Circulation.- 1972.- Vol. 46, suppl. 2.- P. 75.

159. Rajagoralan B., Ledingham J.G.G. Cerebral blood flow and the impact of blood pressure reduction // Curr. opin. Cardiol.- 1988.- Vol. 3, suppl. 1.- P. S31 - S41.

160. Reisch Chr., Mann J., Ritz E. Konversionsenzymhemmer in der antihypertensiven behandlung niereninsuffizienter Patienten // Dtsch. med. Wschr.- 1987.- Bd. 112.- N 33.- S. 1248 - 1252.

161. Richards A.M. Update on relationships between atrial natriuretic factor and the renin-angiotensin-aldosterone system // ACE Report 55.- 1988.- P. 7 - 11.

162. Richer C., Doussau M.P., Giudicelli J.F. Perindopril, a new converting enzyme inhibitor: systemic and regional hemodynamics and sympathoinhibitory effects in spontaneously hypertensive rats // J. cardiovasc. Pharmacol.- 1986.- Vol. 8.- P. 346 - 357.

163. Richer C., Giudicelli J.F. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion: pharmacologie clinique // Rev. Méd.- 1983.- Vol. 24.- P. 1517 - 1530.

164. Riley L.J., Vlasses P.H., Ferguson R.K. Clinical pharmacology and therapeutic applications of the new oral converting enzyme inhibitor, enalapril // Amer. Heart J.-1985.- Vol 109, part 1.- P. 1085 - 1089.

165. Roberts D., Breckenridge A. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition, beta-blockers and intermittent claudication // ACE Report 51.-1988.- P. 9 - 11.

166. Role of prostaglandins in the hypotensive response

to captopril in essential hypertension / Grants F.R., Swartz S. L., Hollenberg H.K. et al. // Clin. Res.- 1979.- Vol. 27.- P. 592A.

167. Rush J.E., Merrill D.D. The safety and tolerability of lisinopril in clinical trials // J. cardiovasc. Pharmacol.-1987.- Vol. 9, suppl. 3. P. S99 - S107.

168. Safar M.E. Large arteries and antihypertensive drugs // ACE Report 29.-1986.- P. 1 -5.

169. Sharpe D.N. Clinical evidence of benefit from angiotensin converting enzyme inhibitors in heart failure // Curr. opin. Cardiol.-1988.- Vol. 3, suppl. 1.- P. S83 - S95.

170. Strandgaard S. Does elevation or lowering of angiotensin matter in treating hypertension? // ACE Report 45.-1987.- P. 1 - 3.

171. Swales J.D. ACE inhibitors and the quality of life // J. cardiovasc. Pharmacol.-1987.- Vol. 9, suppl. 3.- P. S22 - S25.

172. Swales J.D. The importance of begin well // ACE Report 2.-1983.- P. 1 - 3.

173. Swales J.D. Treating refractory hypertension // ACE Report 11.-1984.- P. 1 - 3.

174. Sympathetic activation on effort in patients with

chronic heart failure. Long term effects of captopril / Boschetti E., Tantucci Cl., Cocchieri M. et al. // Acta cardiologica (Brux.).-1988.-Vol.43.- P. 569 - 582.

175. The antihypertensive effect of lisinopril compared to atenolol with mild to moderate hypertension /Bolzano K., Arriga J., Bernal R. et al. // J. cardiovasc. Pharmacol.-1987.-Vol.9, suppl.3.- P. S43 - S47.

176. The effects of captopril on bradikinin-induced bronchoconstriction in the anesthetized quinea pig / Greenberg R., Osman G.H., O'Keefe E.H. et al. // J. Pharmacol.- 1979.- Vol. 57.- P. 287 - 294.

177. The captopril-digoxin multicenter research group: the comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure//J. Amer. med. Ass.-1988.-Vol.259.-P.539-544.

178. The CONSENSUS Trial Study Group: effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) // New Engl. J. Med.- 1987.- Vol. 316.- P. 1429 - 1435.

179. Thulesius O. Antihypertensive drugs and peripheral arterial disease //ACE Report 37.- 1987.- P. 1-3.

180. Thulesius O. Vasodilation and the endothelial cell // ACE Report 53.- 1988.- P. 1 - 5.

181. Total body and serum electrolyte composition in heart failure: the effects of captopril / Cleland J.G.F., Dargie H.J., East B.W., et al. // Europ. Heart J.- 1985.- Vol. 6.- P. 681 - 688.
182. Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics / Bayliss J., Norell M., Canepa-Anson R. et al. // Brit. Heart J.- 1987.- Vol. 57.- P. 17 - 22.
183. Vacheron A. Les vasodilatateurs ont-ils amelioré le pronostic de l'insuffisance cardiaque? // Arch. Mal. Coeur.- 79.- N 2.- P. 141 - 142.
184. Vandongen R. Platelet-activating factor in relation to angiotensin converting enzyme // ACE Report 53.- 1988.- P. 6 - 8.
185. Vergleich von captopril mit enalapril bei der therapie der herzinsuffizienz: einfluss auf hamodynamic und nierenfunction / Osterziel K.J., Dietz R., Mikulaschek K. und and. // Z. Kardiol.- 1988.- Vol. 77.- P. 378 - 384.
186. Wang S-L., Gilmore P. Renal responses to atrial natriuretic factor during converting enzyme inhibition // Canad. J. Physiol. Pharmacol.- 1985.- Vol. 63.- P. 220 - 223.
187. Webb D.J., Collier J.G. Vascular angiotensin conversion in humans // J. cardiovasc. Pharmacol.- 1986.- Vol. 8,

suppl. 10.- P. S40 - S44.

188. Weinberger M. Metabolic effects of angiotensin converting enzyme inhibitors // ACE Report 43.- 1987.- P. 1 - 4.

189. Weinberger M. Neurohumoral and metabolic advantages of angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension and other cardiovascular diseases // Curr. opin. Cardiol.- 1988.- Vol. 3, suppl. 1.- P. S43 - S57.

190. Williams G.H., Testa M.H. Quality of life and its assesement in treating hypertension // Curr. opin. Cardiol.- 1988.- Vol.3, suppl. 1.- P. S73 - S81.

191. Zanchetti A. Current treatment of essential hypertension: review of therapeutic guidelines and the role of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition // ACE Report 36.- 1987.- P. 3 - 6.



УДОСТОВЕРЕНИЕ

НА РАЦИОНАЛИЗАТОРСКОЕ ПРЕДЛОЖЕНИЕ

№ 1059

20.10.86г.

(дата подачи)

В соответствии с пунктом 75 Положения об открытиях, изобретениях и рационализаторских предложениях, утвержденного Постановлением Совета Министров СССР от 21 августа 1973 г. № 584, настоящее удостоверение выдано Бобылеву Владимиру Вениаминовичу
 в соавт. с Никоновым Г.С. и др.
 (фамилия, имя, отчество)

на предложение, признанное рационализаторским и принятое Оренбургским государственным медицинским институтом
 (наименование предприятия, организации, когда)

04.11.86г.

к использова

нию под наименованием: "Комбинированный электрод для чрезпищеводной электрической стимуляции сердца."



Руководитель предприятия, организации

[Signature]
А.А.Леоед

10 ноября 1986 г.



УДОСТОВЕРЕНИЕ

на рационализаторское предложение

№ 1087

27. II. 86г.

(дата подачи)

В соответствии с пунктом 75 «Положения об открытиях, изобретениях и рационализаторских предложениях», утвержденного постановлением Совета Министров СССР от 21 августа 1973 г. № 584, настоящее удостоверение выдано Бобылеву Владимиру

Вениаминовичу с соавт.

(фамилия, имя, отчество)

на предложение, признанное рационализаторским и принятое Ленинградским государственным
медицинским институтом

(наименование предприятия,

03.02.87г

организации, когда)

к использованию — "устройство для кардио-
потребностям — стимулятора."

(М. П.)

Руководитель предприятия (организации)

198 г.



УДОСТОВЕРЕНИЕ

на рационализаторское предложение

№ I082

03.03.87г.

(дата подачи)

В соответствии с пунктом 75 «Положения об открытиях, изобретениях и рационализаторских предложениях», утвержденном постановлением Совета Министров СССР от 21 августа 1973 г. № 584, настоящее удостоверение выдано Бобылеву Владимиру

Вениаминовичу с соавт.

(фамилия, имя, отчество)

на предложение, признанное рационализаторским и принятое Оренбургский государственный

медицинский институт

(наименование предприятия,

03.03.87г.

организации, когда)

к использованию

под наименованием "Способ оценки функционального состояния миокарда."

(м. п.)

Руководитель
предприятия (организации)

А.А.Лебедев

10 марта

1987 г.

"УТВЕРЖДАЮ"



Главный врач 1 городской
клинической больницы
Заслуженный врач РСФСР
Е. Е. Чернов *Е.Е. Чернов*
10 марта 1992 г.

А К Т

Об использовании диссертационной работы Бобылева В. В. "Влияние каптоприла на центральную и периферическую гемодинамику и кислородный режим тканей у больных с хронической сердечной недостаточностью" в кардиологическом отделении 1 городской клинической больницы г. Оренбурга.

Мы, нижеподписавшиеся: зав. отделением Волобуева Т. В. и врач Пронина Т. Н. составили настоящий акт в том, что результаты диссертационной работы Бобылева В. В. внедрены в практику работы кардиологического отделения. Непосредственно отвечает за внедрение зав. кардиологическим отделением Волобуева Т. В. С 1986 года в комплексное лечение 130 больных с хронической сердечной недостаточностью недостаточностью различной этиологии был включен каптоприл. Это позволило добиться быстрого выраженного клинического эффекта, значительного уменьшения у большинства больных степени выраженности явлений сердечной декомпенсации. Осложнений во время лечения и обследования больных не было. Контролем эффективности терапии служили динамика клинических показателей, а также данные эхокардиографии.

Зав. кардиологическим отделением

(Волобуева Т. В.)

врач кардиологического отделения

(Пронина Т. Н.)

"УТВЕРЖДАЮ"

Главный врач

Областной клинической больницы

В. И. Войнов

5 марта 1992 г.



А К Т

Об использовании диссертационной работы Бобылева В. В. "Влияние каптоприла на центральную и периферическую гемодинамику и кислородный режим тканей у больных с хронической сердечной недостаточностью" в кардиологическом отделении Областной клинической больницы.

Мы, нижеподписавшиеся: зав. отделением Кузнецова М. П. и врач Батищева О. П. составили настоящий акт в том, что результаты диссертационной работы Бобылева В. В. внедрены в практику работы кардиологического отделения. Непосредственно отвечает за внедрение зав. кардиологическим отделением Кузнецова М. П. С 1986 года в комплексное лечение 110 больных с хронической сердечной недостаточностью недостаточностью различной этиологии был включен каптоприл. Это позволило добиться быстрого выраженного клинического эффекта, значительного уменьшения у большинства больных степени выраженности явлений сердечной декомпенсации. Осложнений во время лечения и обследования больных не было. Контролем эффективности терапии служили динамика клинических показателей, а также данные эхокардиографии.

/Зав. кардиологическим отделением *Кузнецов* (Кузнецова М. П.)
врач кардиологического отделения *Батищева* (Батищева О. П.)



А К Т

Об использовании диссертационной работы Бобылева В. В. "Влияние каптоприла на центральную и периферическую гемодинамику и кислородный режим тканей у больных с хронической сердечной недостаточностью" в кардиологическом отделении МСЧ "Оренбурггазпром".

Мы, нижеподписавшиеся: зав. отделением Дымченко К. А. и врач Мирошникова Л. Д. составили настоящий акт в том, что результаты диссертационной работы Бобылева В. В. внедрены в практику работы кардиологического отделения. Непосредственно отвечает за внедрение зав. кардиологическим отделением Дымченко К. А. С 1986 года в комплексное лечение 100 больных с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии был включен каптоприл. Это позволило добиться быстрого выраженного клинического эффекта, значительного уменьшения у большинства больных степени выраженности явлений сердечной декомпенсации. Осложнений во время лечения и обследования больных не было. Контролем эффективности терапии служили динамика клинических показателей, а также данные эхокардиографии.

Зав. кардиологическим
отделением

(Дымченко К. А.)

врач кардиологического
отделения

(Мирошникова Л. Д.)