

Клиническая медицина

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018
УДК 616.12-008.46-085.22-036.8

Недвецкая С.Н.¹, Шубитидзе И.З.², Трегубов В.Г.¹, Покровский В.М.¹

РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС В ОПРЕДЕЛЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ЗОФЕНОПРИЛОМ И ЛИЗИНОПРИЛОМ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, г. Краснодар;

²ГБУЗ ККБ № 2 Минздрава Краснодарского края, 350012, г. Краснодар

♦ Цель. Сравнить эффективность применения зофеноприла и лизиноприла у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) левого желудочка (ЛЖ) на фоне гипертонической болезни (ГБ), учитывая влияние на регуляторно-адаптивный статус (РАС).

Материал и методы. 69 пациентов с ХСНсФВ ЛЖ на фоне ГБ III стадии рандомизированы в две группы для лечения зофеноприлом (17,9±5,9 мг/сут, n=35) или лизиноприлом (14,2±4,3 мг/сут, n=34). В составе комбинированной терапии назначался небиволол (6,5±1,8 и 5,8±1,7 мг/сут), а при наличии показаний – аторвастатин (16,5±4,7 мг/сут, n=12 и 15,7±4,8 мг/сут, n=14) и ацетилсалициловая кислота в кишечнорастворимой оболочке (100 мг/сут, n=7 и 100 мг/сут, n=8) соответственно. Исходно и через 6 месяцев проводились: количественная оценка РАС (посредством пробы сердечно-дыхательного синхронизма), эхокардиография, тредмил-тест, тест с шестиминутной ходьбой, определение в плазме крови уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, холтеровское мониторирование электрокардиограммы и суточное мониторирование артериального давления, субъективная оценка качества жизни. Результаты. Обе схемы комбинированной терапии сопоставимо контролировали артериальную гипертензию, улучшали функциональное и структурное состояние сердца, снижали нейрогуморальную активность. В сравнении с лизиноприлом, применение зофеноприла более позитивно влияло на РАС, повышало толерантность к физической нагрузке и улучшало качество жизни.

Заключение. Применение зофеноприла, в сравнении с лизиноприлом, у пациентов с ХСНсФВ ЛЖ на фоне ГБ III стадии представляется предпочтительней ввиду более выраженного положительного влияния на РАС.

Ключевые слова: регуляторно-адаптивный статус; хроническая сердечная недостаточность; зофеноприл; лизиноприл.

Для цитирования: Недвецкая С.Н., Шубитидзе И.З., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности терапии зофеноприлом и лизиноприлом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Российский медицинский журнал*. 2018; 24(6): 289-294/
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-6-289-294>

Для корреспонденции: Недвецкая Светлана Николаевна, аспирант кафедры терапии №2 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России, 350063, г. Краснодар, E-mail: svetlana-90@mail.ru

Nedvetskaya S.N.¹, Shubitidze I.Z.², Tregubov V.G.¹, Pokrovsky V.M.¹

REGULATORY ADAPTIVE STATUS IN DETERMINING THE EFFECTIVENESS OF ZOFENOPRIL AND LISINAPRIL IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH PRESERVED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION

¹ Kuban State Medical University, 350063, Krasnodar, Russian Federation

²Regional clinical hospital № 2, 350012, Krasnodar, Russian Federation

♦ Goal. Compare the effectiveness of combination therapy with zofenopril and lisinopril in patients with preserved ejection fraction (CHFpEF) of the left ventricle (LV) in the presence of hypertension disease (HD), considering its impact on the regulatory adaptive status (RAS).

Material and methods. 69 patients with CHFpEF in the presence of HD III stage who were randomized into two groups for treatment with zofenopril (17.9±5.9 mg/day, n=35) or lisinopril (14.2±4.3 mg/day, n=34). As part of combination pharmacotherapy, patients were included nebivolol (6.5±1.8 mg/day and 5.8±1.7 mg/day), and acetylsalicylic acid when required (100 mg/day, n=7 and 100 mg/day, n=8), atorvastatin (16.5±4.7 mg/day, n=12 and 15.7±4.8 mg/day, n=14), respectively. Initially and after six months, the following was done: a quantitative evaluation of the RAS (by cardio-respiratory synchronism test), echocardiography, treadmill test, six-minute walking test, determination of the N-terminal precursor of the natriuretic brain peptide level in blood plasma, holter monitoring of blood electrocardiograms, all-day monitoring of pressure, subjective evaluation of quality of life.

Results. Both schemes of combined therapy comparatively controlled arterial hypertension, improved functional and structural state of the heart, reduced neurohumoral activity. Compared with lisinopril, the use of zofenopril more positively influenced on RAS, increased exercise tolerance and improved quality of life.

Conclusion. The use of zofenopril, in comparison with lisinopril, in patients with CHFpEF LV on the background HD of III stage is preferable due to a more positive effect on RAS.

Keywords: regulatory-adaptive status; chronic heart failure; zofenopril; lisinopril.

For citation: Nedvetskaya S.N., Shubitidze I.Z., Tregubov V.G., Pokrovsky V.M. Regulatory adaptive status in determining the effectiveness of zofenopril and lisinopril in patients with chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2018; 24(6): 289-294. (in Russ.)
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-6-289-294>

For correspondence: Svetlana N. Nedvetskaya, postgraduate student of the Department of Therapy № 2 of the Faculty for Training and Retraining of Specialists "Kuban State Medical University", 350063, Krasnodar, Russian Federation,
E-mail: svetlana-90@mail.ru

Information about authors:Nedvetskaya S.N., <http://orcid.org/0000-0002-6940-0315>Shubitidze I.Z., <http://orcid.org/0000-0002-4588-9515>**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.Tregubov V.G., <http://orcid.org/0000-0003-0635-3598>Pokrovskiy V.M., <http://orcid.org/0000-0002-2761-6249>

Received 15.09.18

Accepted 20.10.18

Актуальность

Традиционно хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и степень ее тяжести ассоциируются со снижением систолической функции левого желудочка (ЛЖ). Однако у части пациентов признаки недостаточности кровообращения проявляются и при незначительно измененных и нормальных показателях фракции выброса (ФВ) ЛЖ.

Одной из основных причин ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) ЛЖ является гипертоническая болезнь (ГБ). Патогенез ХСНсФВ ЛЖ включает рост конечно-диастолического давления и нарушение податливости миокарда ЛЖ и застой крови в малом круге кровообращения, которые впоследствии приводят к появлению клиники сердечной недостаточности (одышка, отеки, ортопноэ). Эта форма сердечной недостаточности встречается у 20-30% больных с признаками сердечной декомпенсации [1,2].

Эхокардиография с оценкой диастолической функции ЛЖ при тканевой и импульсно-волновой доплерографии и исследование мозгового натрийуретического пептида (Brain natriuretic peptide, BNP) являются основными методами диагностики ХСНсФВ ЛЖ в настоящее время [3,4].

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) доказали высокую эффективность в терапии ХСН [5,6]. Внутригрупповая химическая неоднородность ингибиторов АПФ, вероятно, может обуславливать разнонаправленное действие на функциональное состояние организма. Результативность терапии ХСНсФВ ЛЖ должна оцениваться с учетом позитивного воздействия не только на органы-мишени, но и в целом на – его регуляторно-адаптивный статус (РАС).

Оценить объективно и количественно РАС позволяет проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), которая учитывает взаимодействие двух важнейших функций вегетативного обеспечения – сердечной и дыхательной. Ранее уже изучена зависимость РАС человека от пола и возраста, типологических особенностей личности, уровня тревожности. Динамика показателей РАС также исследована в различных сферах медицины [7].

Ранее не изучалось влияние ингибиторов АПФ на РАС пациентов с ХСНсФВ ЛЖ. Вместе с тем, выбор оптимальных ингибиторов АПФ, положительно действующих на органы-мишени и не ухудшающих функциональное состояние пациентов с ХСНсФВ ЛЖ, представляется актуальным.

Цель исследования – сравнить эффективность применения зофеноприла и лизиноприла у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне гипертонической болезни, учитывая их влияние на регуляторно-адаптивный статус.

Материал и методы

В исследование включено 69 пациентов, рандомизированных (методом случайной выборки) в две группы.

В первой группе ($n=35$) назначался зофеноприл (зокардис фирмы «Berlin-Chemie/Менарини», Германия), во второй группе ($n=34$) лизиноприл (диротон фирмы «Gedeon Richter», Венгрия). Начальные дозы зофеноприла составляли 15 мг/сут в 2 приема, лизиноприла – 5 мг/сут в 2 приема. Дозы титровались с интервалом 2-4 недели до 60 мг/сут и 40 мг/сут соответственно с учетом субъективной переносимости и показателей гемодинамики. В составе комбинированной терапии применялись небиволол (небилет фирмы «Berlin-Chemie/Менарини», Германия), а при наличии показаний аторвастатин (липримар фирмы «Pfizer», США), ацетилсалициловая кислота в кишечнорастворимой оболочке (тромбо АСС фирмы «Lannacher», Австрия) (табл. 1).

Критерии включения: пациенты в возрасте от 40 до 70 лет с ХСН I-II функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца на фоне ГБ III стадии с сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ $\geq 50\%$), которые в течение предшествующих 10 дней по независимым от исследователя причинам не принимали ни один из препаратов тестируемых групп и дали письменное согласие на участие в исследовании после ознакомления с его протоколом.

Критерии исключения: острые церебральные и коронарные события в ближайшие 12 месяцев, ХСН III-IV ФК, любые формы стенокардии, артериальная гипертензия 3 степени, синоатриальные и атриовентрикулярные блокады, кардио- и нейрохирургические вмешательства, дыхательная, почечная и печеночная недостаточность, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания в фазе обострения, декомпенсированные эндокринные расстройства и электролитные нарушения, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, алкогольная и наркотическая зависимость, беременные и родильницы в период лактации.

Исследование одобрено этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский го-

Таблица 1

Исходная характеристика пациентов с ХСНсФВ ЛЖ I-II ФК на фоне ГБ III стадии и дозы применяемых фармакопрепаратов ($M \pm SD$)

Показатель	Зофеноприл ($n=35$)	Лизиноприл ($n=34$)
Возраст, годы	57,4 $\pm$ 11,5	56,8 $\pm$ 10,5
Пол, мужчины/женщины	17/18	16/18
Анамнез ГБ, годы	7,1 $\pm$ 2,1	7,2 $\pm$ 2,0
Индекс массы тела, кг/м ²	29,0 $\pm$ 6,5	28,8 $\pm$ 7,1
Ожирение, человек		
1 степени	7	8
2 степени	2	3
Ингибитор АПФ, мг/сут	17,9 $\pm$ 5,9	14,2 $\pm$ 4,3
Небиволол, мг/сут	6,5 $\pm$ 1,8	5,8 $\pm$ 1,9

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь, АПФ – ангиотензин-превращающий фермент.

Основные параметры пробы СДС пациентов с ХСНсФВ ЛЖ I-II ФК на фоне ГБ III стадии исходно и через 6 месяцев терапии с применением зофеноприла или лизиноприла (M±SD)

Таблица 2

Параметр	Зофеноприл (n=35)		Лизиноприл (n=34)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Длительность развития СДС на минимальной границе, КЦ	15,0±2,6	14,7±2,8	14,2±1,7	13,9±2,0
Δ		-0,5±0,8		-1,0±0,9
ДС, КРЦ в минуту	6,2±2,0	8,1±1,7**	6,5±1,8	8,0±1,5**
Δ		2,5±1,8		1,6±1,5*
Индекс РАС	43,6±11,2	61,5±11,8**	44,6±8,5	60,4±12,7**
Δ		17,4±12,5		12,4±13,6*

Примечание: СДС – сердечно-дыхательный синхронизм, КЦ – кардиоциклы, ДС – диапазон синхронизации, КРЦ – кардиореспираторные циклы, РАС – регуляторно-адаптивный статус; здесь и далее * – $p < 0,05$ и ** – $p < 0,01$ при сравнении с исходным значением показателя или динамики показателя между группами.

сударственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 40 от 12.02.2016 г.).

Исходно и через 6 месяцев фармакотерапии выполнялись:

- оценка РАС на аппарате ВНС МИКРО (Россия) с применением пробы СДС и расчетом индекса РАС по формуле $\text{диапазон синхронизации (ДС)} / \text{длительность развития СДС на минимальной границе ДС} \times 100 = \text{индекс РАС}$. При этом высокими считаются значения индекса РАС 100 и более, хорошими – 99-50, удовлетворительными – 49-25, низкими – 24-10, неудовлетворительными – менее 10. ВНС МИКРО позволяет одновременно регистрировать электрокардиограмму (ЭКГ), пневмограмму и отметки подачи комбинированного сигнала (зрительного и звукового). Исходно определяют показатели ЭКГ и пневмограммы в покое, затем испытуемому предлагается дышать в такт сигналу. Частота сигналов задается автоматически. В процессе исследования выполняется серия проб, продолжительностью 20-60 секунд, с 5% ростом частоты сигналов в последующей пробе до тех пор, пока регистрируется развитие синхронизма между интервалами R-R ЭКГ, идентичными элементами пневмограммы и отметками подачи комбинированного сигнала [8];

- эхокардиография в В- и М-режимах, с оценкой диастолической функции ЛЖ при импульсволновой и тканевой доплерографии, на ультразвуковом аппарате TOSHIBA NEMIO XG (Япония) датчиком с частотой колебаний 3,5 МГц для определения функционального и структурного состояния сердца;

- тредмил-тест на аппарате ST-1212 Dixion (Корея), с целью выявления скрытой коронарной недостаточности и оценки толерантности к физической нагрузке;

- тест с шестиминутной ходьбой (ТШМХ) для верификации ХСН, определения ФК;

- определение уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме крови на аппарате COBAS E (Швейцария) для верификации ХСН, оценки ее выраженности и контроля эффективности фармакотерапии;

- холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ и суточное мониторирование артериального давления (СМ АД) на аппарате MEDITECH CARD(X)PLORE

исследования.

(Венгрия) для определения суточного профиля АД, выявления нарушений ритма сердца, контроля результативности терапии;

- оценка качества жизни (КЖ) с применением Миннесотского опросника (MLHFQ) для пациентов с ХСН с целью контроля субъективного восприятия качества жизни и эффективности терапии.

Статистическая обработка проводилась методами вариационной статистики с расчетом средней арифметической (M), стандартного отклонения средней арифметической (SD) и t-критерия Стьюдента после оценки выборки по критерию Колмогорова-Смирнова. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализировались данные пациентов, полностью выполнивших протокол

Результаты

По данным пробы СДС на фоне комбинированной терапии с применением зофеноприла увеличивались ДС (на 30,6%) и индекс РАС (на 41%). В результате терапии с применением лизиноприла увеличивались ДС (на 23,1%) и индекс РАС (на 35,4%). На фоне двух исследуемых схем терапии длительность развития СДС на минимальной границе ДС существенно не изменялась. Полученные результаты демонстрируют более выраженное повышение РАС на фоне терапии с применением зофеноприлом, в сравнении с терапией, включавшей лизиноприл (табл. 2).

Таблица 3

Параметры эхокардиографии пациентов с ХСНсФВ ЛЖ I-II ФК на фоне ГБ III стадии исходно и через 6 месяцев терапии с применением зофеноприла или лизиноприла (M±SD)

Параметр	Зофеноприл (n=35)		Лизиноприл (n=34)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
МЖП, мм	10,2±1,5	9,6±1,4*	9,8±1,2	8,7±1,4*
Δ		-0,7±0,8		-1,0±0,4
ЛП, мм	37,5±2,6	36,8±2,4*	36,5±2,4	35,2±2,0*
Δ		-0,8±1,0		-1,0±0,4
V_E , см/с	62,8±7,0	70,2±7,6**	63,3±6,9	69,1±7,2**
Δ		8,2±7,5		6,6±9,8
V_A , см/с	72,1±9,0	69,8±6,8	72,8±11,4	70,1±10,9
Δ		-6,5±8,2		-2,8±12,5
V_E/V_A	0,8±0,1	1,0±0,2**	0,9±0,2	1,0±0,4**
Δ		0,2±0,1		0,2±0,3
Ve' , см/с	4,8±0,5	8,5±1,4**	5,2±0,8	8,4±1,9**
Δ		4,1±1,4		3,2±1,5
V_E/Ve'	13,5±1,5	8,4±1,4**	14,2±1,2	8,6±1,1**
Δ		-5,1±1,2		-6,2±1,1

Примечание: МЖП – межжелудочковая перегородка, ЛП – передне-задний диаметр левого предсердия, V_E – пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E, V_A – пиковая скорость трансмитрального диастолического потока A, Ve' – пиковая скорость подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу.

Таблица 4

Параметры тредмил-теста, ТШМХ, NT-proBNP и MLHFQ у пациентов с ХСНсФВ ЛЖ I-II ФК на фоне ГБ III стадии исходно и через 6 месяцев терапии с применением зофеноприла или лизиноприла (M±SD)

Параметр	Зофеноприл (n=35)		Лизиноприл (n=34)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Двойное произведение	298,1±36,5	262,3±35,8**	305,9±29,6	265,3±35,8**
Δ		-29,6±14,0		-40,6±31,0
Максимальная нагрузка, METs	5,3±1,5	8,6±1,0**	5,4±1,4	8,2±1,3**
Δ		3,8±1,6		2,5±1,3*
Дистанция ТШМХ, м	364,4±48,5	458,7±42,6*	374,6±51,8	442,7±50,3*
Δ		93,5±12,8		68,2±11,7*
NT-proBNP, пг/мл	189,0±33,2	114,5±8,6**	195,3±30,4	120,8±14,2**
Δ		-69,8±32,5		-72,8±26,2
MLHFQ, баллы	26,9±6,9	9,1±4,7**	29,7±4,6	14,2±3,5*
Δ		-17,8±4,6		-14,8±4,6*

Примечание: ТШМХ – тест с шестиминутной ходьбой, NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, MLHFQ – миннесотский опросник качества жизни.

Таблица 5

Параметры ХМ ЭКГ и СМ АД у пациентов с ХСНсФВ ЛЖ I-II ФК на фоне ГБ III стадии исходно и через 6 месяцев фармакотерапии с применением зофеноприла (M±SD)

Параметр	Исходно (n=35)		Через 6 мес (n=35)	
	день	ночь	день	ночь
Средняя ЧСС, в минуту	79,2±6,1	66,9±5,6	63,9±4,8**	59,6±3,5**
Δ			-10,6±7,1	-9,5±2,4
САД, мм рт. ст.	159,8±11,3	131,8±5,4	123,5±3,1*	110,5±1,7*
Δ			-33,8±12,9	-20,1±13,5
ДАД, мм рт. ст.	94,8±3,5	85,7±2,5	87,8±2,6*	77,4±2,6*
Δ			-8,6±7,8	-7,7±8,4
ИВ САД, %	44,5±3,2	50,5±2,9	25,7±3,4*	25,9±2,9*
Δ			-14,7±13,7	-25,8±15,7
ИВ ДАД, %	45,8±2,7	41,2±2,6	24,9±2,5*	23,4±2,9*
Δ			-18,6±12,9	-17,5±12,5

Примечание: здесь и далее ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИВ – индекс времени.

Таблица 6

Параметры ХМ ЭКГ и СМ АД у пациентов с ХСНсФВ ЛЖ I-II ФК на фоне ГБ III стадии исходно и через 6 месяцев фармакотерапии с применением лизиноприла (M±SD)

Параметр	Исходно (n=34)		Через 6 мес (n=34)	
	день	ночь	день	ночь
Средняя ЧСС, в минуту	77,8±6,7	66,4±3,7	63,9±3,8**	58,9±4,5**
Δ			-14,5±3,8	-9,4±2,8
САД, мм рт. ст.	157,8±13,2	134,9±8,8	125,4±4,3*	113,7±3,6*
Δ			-32,5±11,8	-23,4±15,0
ДАД, мм рт. ст.	99,1±4,5	86,5±3,8	84,3±2,8*	80,5±3,8*
Δ			-15,1±8,4	-6,5±7,3
ИВ САД, %	46,8±3,5	50,4±2,1	26,1±3,2*	23,5±2,6*
Δ			-24,2±10,8	-27,8±11,7
ИВ ДАД, %	45,9±4,0	44,5±2,4	22,5±2,6*	21,5±2,5*
Δ			-21,6±12,8	-23,8±12,9

По данным эхокардиографии на фоне терапии с применением зофеноприла увеличивались пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E (V_E) (на 11,8%), отношение V_E к пиковой скорости трансмитрального диастолического потока A (V_A) (V_E/V_A) (на 25%), пиковая скорость подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу (Ve') (на 77,1%); уменьшались толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) (на 5,9%), передне-задний диаметр левого предсердия (ЛП) (на 1,9%), отношение V_E к Ve' (V_E/Ve') (на 37,8%); значимо не изменялась V_A . В результате терапии, включавшей лизиноприл увеличивались V_E (на 9,2%), V_E/V_A (на 11,1%), Ve' (на 61,5%), уменьшались толщина МЖП (на 11,2%), V_E/Ve' (на 39,4%), передне-задний размер ЛП (на 3,6%); значимо не изменялась V_A . Следовательно, в обеих группах наблюдается сопоставимый регресс сердечного ремоделирования (табл. 3).

По результатам тредмил-теста на фоне комбинированной терапии с применением зофеноприла повышалась максимальная нагрузка на 62,3%, снижалось двойное произведение на 12%, при терапии с применением лизиноприла повышалась максимальная нагрузка на 51,8%, снижалось двойное произведение на 13,3%. Дистанция ТШМХ увеличивалась в результате терапии с применением зофеноприла на 25,8%, при терапии включавшей лизиноприл – на 18,2%. Содержание NT-proBNP в плазме крови снижалось на фоне терапии зофеноприлом на 39,4%, а на фоне терапии лизиноприлом – на 38,1%. Показатель MLHFQ снижался при терапии с применением зофеноприла на 66,2%, а при терапии с применением лизиноприла – на 52,2%. Следовательно, в обеих группах отмечается сопоставимое снижение нейрогуморальной активности, однако терапия с применением зофеноприла сопровождается более выраженными повышением толерантности к нагрузке и улучшением качества жизни, в сравнении с терапией с включавшей лизиноприл (табл. 4).

Данные ХМ ЭКГ и СМ АД (табл. 5, 6) свидетельствуют об адекватном контроле артериальной гипертензии у пациентов обеих групп.

Через 6 месяцев наблюдения на фоне комбинированной фармакотерапии с применением зофеноприла у 31% пациентов отмечалось снижение ФК ХСН от II к I, у 11% ХСН не регистрировалась; в результате фармакотерапии с применением лизиноприла у 26% пациентов уменьшался ФК ХСН от II к I, у 9% ХСН не регистрировалась.

Обсуждение

По современным представлениям ингибиторы АПФ являются препаратами первой линии при лечении пациентов с ХСН, в том числе и ХСНсФВ ЛЖ [9,10].

Зофеноприл – высоколипофильный ингибитор АПФ, содержащий в своем составе сульфидрильную группу (SH). Благодаря своему химическому составу зофеноприл обладает более длительным торможением активности АПФ в сердце и более выраженным релаксирующим влиянием на миокард, а также мощным антиоксидантным действием [11]. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании SMILE (The Survival of Myocardial Infarction Long term Evaluation) было показано, что на фоне терапии зофеноприлом у пациентов отмечалось достоверное уменьшение риска развития внезапной смерти, инфаркта миокарда, острых сосудистых катастроф, увеличение продолжительности и качества жизни, реже развивалась резистентная к фармакотерапии тяжелая ХСН.

Лизиноприл – единственный гидрофильный ингибитор АПФ, содержащий карбоксильную группу (CO₂). Препарат обладает такими фармакокинетическими характеристиками, как отсутствие метаболизма в печени, выведение почками, отсутствие влияния пищи на всасываемость [12]. В исследованиях ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering to prevent Heart Attack Trial), TROPHY (Trial of Preventing Hypertension), GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico) лизиноприл убедительно продемонстрировал высокую клиническую эффективность у больных с ГБ (достижение целевых значений АД, замедление развития микроваскулярных осложнений), а также доказал выраженную органопротективную активность.

Влияние медикаментозной терапии на РАС пациентов с сердечно-сосудистой патологией ранее продемонстрировано в ряде исследований [13,14]. У пациентов с ХСН при увеличении ФК от I ко II и от II к III выявлялось достоверное снижение РАС [15,16].

В нашем исследовании, комбинированная терапия с применением лизиноприла показала улучшение структурных и функциональных показателей миокарда ЛЖ, оптимизацию суточного профиля АД, повышение толерантности к физической нагрузке, снижение уровня NT-proBNP в плазме крови, а также улучшение КЖ и повышение РАС. В группе пациентов, принимавших зофеноприл, отмечались сопоставимые антигипертензивные, органопротективные и нейромодулирующие эффекты. Однако при лечении зофеноприлом регистрировались более выраженные положительное воздействие на РАС, увеличение толерантности к физической нагрузке и улучшение КЖ. Такие свойства зофеноприла, как высокая липофильность и антиоксидантная активность, вероятно, обуславливают полученные различия.

Выводы

1. Обе схемы комбинированной терапии оказывали сопоставимые однонаправленные органопротективные, антигипертензивные и нейромодулирующие эффекты.

2. Зофеноприл, в сравнении с лизиноприлом, более выражено повышал РАС, увеличивал толерантность к нагрузке и улучшал КЖ.

3. В сравнении с лизиноприлом, применение зофеноприла у пациентов с ХСНсФВ ЛЖ на фоне ГБ III стадии может быть предпочтительней, учитывая более выраженное положительное влияние на РАС.

4. В работе представлен новый методологический подход к определению эффективности терапии у пациентов с ХСНсФВ ЛЖ, основанный на объективной количественной оценке РАС.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013; 14 (7): 379–472.
2. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016; 8 (136): 7–13.
3. Jungbauer C.G., Riedlinger J., Block D. Panel of emerging cardiac biomarkers contributes for prognosis rather than diagnosis in chronic heart failure. *Biomark Med*. 2014; 8(6): 777–89 <https://doi.org/10.2217/bmm.14.31>.
4. Cocco G., Jerie P. Assessing the benefits of natriuretic peptides-guided therapy in chronic heart failure. *Cardiol J*. 2015; 22(1): 5–11 <https://doi.org/10.5603/CJ.a2014.0041>.
5. Edelmann F., Knosalla C., Mörike K., Muth C. et al. Chronic Heart Failure. *Dtsch Arztebl Int*. 2018; 115 (8): 124–30 <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0124>.
6. Wieser M., Rhyner D., Martinelli M., Suter T. et al. Pharmacological therapy of heart failure with reduced ejection fraction. *Ther Umsch*. 2018; 75(3): 180–6. <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a000986>.
7. Pokrovskii V.M., Polischuk L.V. Cardiorespiratory synchronism in estimation of regulatory and adaptive organism status. *J Integr Neurosci* 2016; 15(1): 19–35. <https://doi.org/10.1142/S0219635216500060>.
8. Покровский В.М. *Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма*. Краснодар: Кубань-Книга; 2010.
9. Ларина В.Н., Леонова М.В., Чукаева И.И., Карпенко Д.Г. Особенности фармакотерапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология*. 2018; 58 (3): 84–92.
10. Batty J.A., Tang M., Hall M., Ferrari R. et al. Blood pressure reduction and clinical outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers: protocol for a systematic review and meta-regression analysis. *Systematic Reviews*. 2018; 7 (1): 131. doi: 10.1186/s13643-018-0779-5.
11. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Бугримов М.А., Патара С.А. и др. Зофеноприл (Зокардис) – кардиоселективный ингибитор ангиотензинпревращающего фермента: особенности клинической фармакологии и перспективы применения при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *РМЖ*. 2007; 4: 296.
12. Преображенский Д.В., Некрасова Н.И., Талызина И.В., Патара С.А. и др. Лизиноприл – гидрофильный ингибитор ангиотензинпревращающего фермента длительного действия: особенности клинической фармакологии и диапазон клинического применения. *РМЖ*. 2010; 10: 684.
13. Трегубов В.Г., Шубитидзе И.З., Канорский С.Г., Покровский В.М. Регуляторно-адаптивный статус в сравнении эффективности бисопролола и соталола у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 153 (1): 51–6.
14. Трегубов В.Г., Кумачева Е.С., Спирина К.С. и др. Ивабрадин в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности III функционального класса. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010; 8: 184–8.
15. Трегубов В.Г., Канорский С.Г., Покровский В.М. Количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса в определении прогноза при систолической хронической сердечной недостаточности. *Клиническая медицина*. 2015; 93 (11): 22–8.
16. Рокотанская Е.С. Влияние терапии хронической сердечной недостаточности III функционального класса на регуляторно-адаптивный статус. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014; 5: 102–8.

REFERENCES

1. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Koroteev A.V. et al. National recommendations PRAS cardiology and internal medicine on the diagnosis and treatment of chronic heart failure (4th revision). *Serdechnaya nedostatochnost.* 2013; 14 (7): 379–472. (in Russian)
2. Fomin I.V. Chronic heart failure in the Russian Federation: what we know today and what we should do. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* 2016; 8 (136): 7–13. (in Russian)
3. Jungbauer C.G., Riedlinger J., Block D. Panel of emerging cardiac biomarkers contributes for prognosis rather than diagnosis in chronic heart failure. *Biomark Med.* 2014; 8(6): 777–89 <https://doi.org/10.2217/bmm.14.31>.
4. Cocco G., Jerie P. Assessing the benefits of natriuretic peptides-guided therapy in chronic heart failure. *Cardiol J.* 2015; 22(1): 5–11 <https://doi.org/10.5603/CJ.a2014.0041>.
5. Edelmann F., Knosalla C., Mörike K., Muth C. et al. Chronic Heart Failure. *Dtsch Arztebl Int.* 2018; 115 (8): 124–30 <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0124>.
6. Wieser M., Rhyner D., Martinelli M., Suter T. et al. Pharmacological therapy of heart failure with reduced ejection fraction. *Ther Umsch.* 2018; 75(3): 180–6. <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a000986>.
7. Pokrovskii V.M., Polischuk L.V. Cardiorespiratory synchronism in estimation of regulatory and adaptive organism status. *J Integr Neurosci* 2016; 15(1): 19–35. <https://doi.org/10.1142/S0219635216500060>.
8. Pokrovskii V.M. *Cardiorespiratory synchronism in the evaluation of regulatory and adaptive capacities of the organism [Serdechno-dyhatelnyi sinhronizm v otsenke regulatorno-adaptivnykh vozmozhnostey organizma]*. Krasnodar: Kuban'-Kniga; 2010. (in Russian).
9. Larina V.N., Leonova M.V., Chukaeva I.I., Karpenko D.G. Features of pharmacotherapy in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Kardiologiia.* 2018; 58 (3): 84–93. (in Russian).
10. Batty J.A., Tang M., Hall M., Ferrari R. et al. Blood pressure reduction and clinical outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers: protocol for a systematic review and meta-regression analysis. *Systematic Reviews.* 2018; 7 (1): 131. doi: 10.1186/s13643-018-0779-5.
11. Preobrazhenskii D.V., Sidorenko B.A., Bugrimova M.A., Pataraya S.A. et al. Zofenopril (Zocardis) – cardiospecific inhibitor of angiotensin converting enzyme: features of clinical pharmacology and prospects of use in the treatment of cardiovascular diseases. *RMJ.* 2007; 4: 296. (in Russian)
12. Preobrazhenskii D.V., Nekrasova N.I., Talyzina I.V., Pataraya S.A. et al. Lisinopril-hydrophilic inhibitor of long-acting angiotensin-converting enzyme: features of clinical pharmacology and range of clinical application. *RMJ.* 2010; 10: 684. (in Russian)
13. Tregubov V.G., Shubitidze I.Z., Kanorskiy S.G., Pokrovskiy V.M. Regulatory and adaptive status in comparison of the effectiveness of bisoprolol and sotalol in patients with ventricular arrhythmias. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* 2018; 153(1): 51–6. (in Russian)
14. Tregubov V.G., Kumacheva E.S., Spirina K.S. et al. Ivabradine in the treatment of chronic heart failure III functional class. *Kubanskii nauchny meditsinskii vestnik.* 2010; 8: 184–8. (in Russian)
15. Tregubov V.G., Kanorskiy S.G., Pokrovskiy V.M. Quantitative assessment of regulatory and adaptive status in the prognosis of systolic chronic heart failure. *Klinicheskaya meditsina.* 2015; 93(11): 22–8. (in Russian)
16. Rokotyanskaya E.S. Influence of therapy of chronic heart failure of the III functional class on the regulatory and adaptive status. *Kubanskii nauchny meditsinskii vestnik.* 2014; 5: 102–8. (in Russian)

Поступила 15.09.18

Принята к печати 20.10.18