

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 615.22:615.616.12-008.331.1

Оценка влияния терапии фозиноприлом и зофеноприлом на регуляторно-адаптивный статус пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне гипертонической болезни

В. Г. Трегубов¹, С. Н. Недвецкая¹,
И. З. Шубитидзе², В. М. Покровский¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

Контактная информация:

Недвецкая Светлана Николаевна,
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава
России,
ул. Митрофана Седина, д. 4,
Краснодар, Россия, 350063.
E-mail: svetlana-90@mail.ru

Статья поступила в редакцию 24.05.19
и принята к печати 22.02.21.

Резюме

Цель исследования — оценить результативность терапии с применением фозиноприла или зофеноприла на регуляторно-адаптивный статус (РАС) пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) вследствие гипертонической болезни (ГБ). **Материалы и методы.** Исследование выполнено на 67 пациентах кардиологического отделения стационара с ХСН I–II функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ вследствие ГБ III стадии, которые были разделены на две группы. В группе I назначался фозиноприл ($13,8 \pm 4,1$ мг/сут, $n = 32$), в группе II — зофеноприл ($17,9 \pm 5,9$ мг/сут, $n = 35$). Все пациенты дополнительно получали небиволол ($7,1 \pm 1,9$ мг/сут в группе I и $6,9 \pm 1,8$ мг/сут в группе II), а при наличии показаний назначались аторвастатин и ацетилсалициловая кислота (в кишечнорастворимой оболочке). В начале терапии и через 24 недели выполнялись: количественная оценка РАС — регуляторно-адаптивных возможностей (посредством пробы сердечно-дыхательного синхронизма), эхокардиография, тредмил-тест, тест с шестиминутной ходьбой, определение концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида в плазме крови, субъективная оценка качества жизни (КЖ). **Результаты.** Терапия с применением фозиноприла, в сравнении с зофеноприлом, в большей степени повышала регуляторно-адаптивные возможности (на $69,0\%$, $p < 0,01$ и $41,1\%$, $p < 0,01$). В группе I более выраженно повышалась толерантность к физической нагрузке: увеличивалась дистанция теста с шестиминутной ходьбой (на $28,1\%$, $p < 0,05$ и $25,9\%$, $p < 0,05$), снижался ФК ХСН (от II к I у 56% пациентов, в 25% случаев ХСН не регистрировалась и от II к I у 42% пациентов, в 14% случаев ХСН не регистрировалась) соответственно. В обеих группах наблюдались сопоставимые улучшения диастолической функции сердца (уменьшалось V_E/Ve' на $39,5\%$, $p < 0,01$ и $37,8\%$, $p < 0,01$), снижение нейрогуморальной гиперактивации (снижался NT-proBNP на $40,6\%$, $p < 0,01$ и $39,4\%$, $p < 0,01$), повышение КЖ (уменьшение

суммы негативных баллов на 69,3 %, $p < 0,01$, и 64,9 %, $p < 0,01$) соответственно. С контрольной группой полученные данные не сопоставлялись. **Заключение.** В составе комбинированной терапии у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ вследствие ГБ применение фозиноприла, в сравнении с зофеноприлом, может быть предпочтительней ввиду более выраженного положительного влияния на регуляторно-адаптивные возможности.

Ключевые слова: регуляторно-адаптивный статус, хроническая сердечная недостаточность, фозиноприл, зофеноприл

Для цитирования: Трегубов В. Г., Недвецкая С. Н., Шубитидзе И. З., Покровский В. М. Оценка влияния терапии фозиноприлом и зофеноприлом на регуляторно-адаптивный статус пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне гипертонической болезни. Артериальная гипертензия. 2021;27(6):696–705. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-696-705

The regulatory adaptive status in hypertensive patients with congestive heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: the effects of fosinopril versus zofenopril

V. G. Tregubov¹, S. N. Nedvetskaya¹,

I. Z. Shubitidze², V. M. Pokrovskiy¹

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

² Regional Clinical Hospital № 2, Krasnodar, Russia

Corresponding author:

Svetlana N. Nedvetskaya,
Kuban State Medical University,
4 Mitrofan Sedin street, Krasnodar,
350063 Russia.
E-mail: svetlana-90@mail.ru

Received 24 May 2019;
accepted 22 February 2021.

Abstract

Objective. To evaluate the impact of fosinopril versus zofenopril on the regulatory adaptive status (RAS) in hypertensive patients with chronic heart failure (CHF) with preserved left ventricular (LV) ejection fraction (EF). **Design and methods.** The study included 67 hospitalized patients with hypertension (HTN) and CHF I–II NYHA functional classes with LV EF $\geq 50\%$, who were randomized into two groups for treatment with fosinopril ($13,8 \pm 4,1$ mg/day, $n = 32$) or zofenopril ($17,9 \pm 5,9$ mg/day, $n = 35$). All patients additionally received nebivolol ($7,1 \pm 1,9$ and $6,9 \pm 1,8$ mg/day), and if needed, atorvastatin and acetylsalicylic acid were prescribed. At baseline and after 24 weeks, we performed quantitative assessment of RAS-regulatory-adaptive capabilities (by cardio-respiratory coupling test), echocardiography, treadmill test, six-minute walking test, assessment of the N-terminal brain natriuretic pro-peptide level in blood plasma, subjective evaluation of quality of life (QL). **Results.** Fosinopril versus zofenopril led to a greater improvement of RAS (by 69,0 %, $p < 0,01$ versus 41,1 %, $p < 0,01$) and to a higher increase in tolerance to physical activity: longer distance in a six-minute walk test (by 28,1 %, $p < 0,05$ versus 25,9 %, $p < 0,05$), improvement in functional class of CHF (from II to I in 56 % of patients, in 25 % CHF was not registered versus change from II to I in 42 % of patients, and no CHF in 14 %). In both groups, cardiac diastolic function improved (decreased V_E/V_e by 39,5 %, $p < 0,01$ and 37,8 %, $p < 0,01$), neurohumoral hyperactivity reduced (NT-proBNP decreased by 40,6 %, $p < 0,01$ and 39,4 %, $p < 0,01$), and subjective QL increased (decrease in the amount of negative points by 69,3 %, $p < 0,01$, and 64,9 %, $p < 0,01$).

Conclusions. In HTN patients with CHF with preserved LV EF, fosinopril versus zofenopril may be preferable due to a greater impact on regulatory and adaptive capabilities.

Key words: regulatory-adaptive status, chronic heart failure, fosinopril, zofenopril

For citation: Tregubov VG, Nedvetskaya SN, Shubitidze IZ, Pokrovskiy VM. The regulatory adaptive status in hypertensive patients with congestive heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: the effects of fosinopril versus zofenopril. *Arterial'nya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(6):696–705. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-696-705

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) на сегодняшний день является одной из главных проблем здравоохранения и уже была названа пандемией, так как в мире около 26 миллионов человек страдает этим заболеванием. В России ее распространенность достигает 7% в популяции. Основными причинами развития ХСН как в России, так и в странах Европы и США являются гипертоническая болезнь (ГБ) (95,5%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (69,7%), а также их сочетание [1]. Основным признаком неблагоприятного прогноза ХСН является снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Особый научный и практический интерес представляет ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, при которой отсутствуют надежные прогностические критерии и, следовательно, достаточно эффективные методы фармакотерапии [2, 3].

По современным представлениям, в развитии и прогрессировании ХСН ключевую роль играют нейрогуморальные системы — симпатoadреналовая, ренин-ангиотензин-альдостероновая, натрийуретические пептиды. К наиболее частым причинам ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ относится ГБ. Нарушение диастолической функции сердца у пациентов с ГБ является ранним признаком ремоделирования ЛЖ и проявляется еще до развития его гипертрофии. При этом прогрессирование диастолической дисфункции ЛЖ в отсутствие адекватной антигипертензивной терапии приводит к развитию ХСН. Одной из наиболее изученных групп препаратов в терапии ХСН являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Их клиническая эффективность проявляется, прежде всего, в снижении сердечно-сосудистой смертности и тесно коррелирует с регрессом гипертрофии ЛЖ, улучшением эластических характеристик миокарда, сбалансированным подавлением нейрогуморальной гиперактивации [4].

Представители класса иАПФ различаются по ряду фармакохимических свойств: проникновение через гематоэнцефалический барьер, химическое строение, пути элиминации [5]. Не исключено, что эти различия лекарственных средств могут по-разному влиять не только на фармакологические эффекты, но и на функциональное состояние целостного организма. В связи с этим определение результативности

лечения иАПФ должно осуществляться более чувствительными методами диагностики, учитывающими не только достижение целевых значений артериального давления (АД), частоты пульса и органопротективность, но и функциональное состояние целостного организма, его регуляторно-адаптивные возможности. Уже известные традиционные инструментальные диагностические тесты основываются лишь на исследовании какой-то одной вегетативной реакции. Вместе с тем вегетативная нервная система включает в себя различные уровни регуляции и адаптации, в связи с чем целостное представление о функциональном состоянии организма возможно получить только при всестороннем обследовании. При помощи пробы сердечно-дыхательного синхронизма (СДС) объективно и количественно оцениваются регуляторно-адаптивные возможности с учетом взаимодействия сердечной и дыхательной функций.

Ранее показана динамика уровня регуляторно-адаптивного статуса (РАС) в зависимости от возраста и пола, при разных типах личности и при стрессовых ситуациях. РАС изменялся у больных хирургического и терапевтического профилей, при гинекологических и акушерских патологиях, а также в спортивной медицине и при наличии психиатрических заболеваний. На основании изменений регуляторно-адаптивных возможностей определялась результативность медикаментозной терапии у пациентов с систолической и диастолической ХСН [6, 7].

В современной литературе отсутствуют данные об определении результативности терапии иАПФ у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ вследствие ГБ с применением метода количественной оценки РАС. Наиболее актуальным представляется поиск оптимальных схем терапии с применением иАПФ, положительно влияющих не только на органы-мишени, но и на регуляторно-адаптивные возможности.

Цель исследования — оценить результативность терапии с применением фозиноприла и зофеноприла на регуляторно-адаптивные возможности пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ вследствие ГБ.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 67 пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ вследствие

Таблица 1

**ИСХОДНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ
И ДОЗЫ ОСНОВНЫХ ПРИМЕНЯЕМЫХ ФАРМАКОПРЕПАРАТОВ (M ± SD)**

Показатель	Фозиноприл (n = 32)	Зофеноприл (n = 35)	p-значение
Возраст, годы	56,4 ± 7,2	58,9 ± 8,5	0,05
Пол, муж/жен	15/17	18/17	
Анамнез ГБ, годы	6,2 ± 1,9	6,5 ± 1,8	0,03
ИМТ, кг/м ²	27,5 ± 4,3	28,5 ± 3,9	0,041
ФК ХСН: – I, чел – II, чел	6 26	5 30	
Ожирение: – 1-й степени, чел – 2-й степени, чел	7 2	8 3	
СД 2-го типа (диетотерапия), чел	2	2	
Средняя ЧСС/мин (данные ХМ ЭКГ)	79,4 ± 7,3	81,6 ± 4,8	0,31
Среднее АД (данные СМАД): – САД, мм рт. ст. – ДАД, мм рт. ст.	162,5 ± 12,4 95,7 ± 3,7	160,8 ± 10,3 93,4 ± 5,8	0,52 0,74
ИАПФ, мг/сут	13,8 ± 4,1	17,9 ± 5,9	< 0,005
Небиволол, мг/сут	7,1 ± 1,9	6,9 ± 1,8	0,35

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; ИМТ — индекс массы тела; ФК — функциональный класс; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; СД — сахарный диабет; ЧСС — частота сердечных сокращений; ХМ — холтеровское мониторирование; ЭКГ — электрокардиограмма; АД — артериальное давление; СМАД — суточное мониторирование артериального давления; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

ГБ, которые были разделены случайным образом на две группы. При этом учитывалась равнозначность пациентов по сопутствующей патологии и показателям толерантности к нагрузкам. Различия между группами были статистически незначимы. В группе I (n = 32) пациентам назначался фозиноприл (моноприл фирмы Bristol-Myers Squibb, США), в группе II (n = 35) — зофеноприл (зокардис фирмы Berlin-Chemie, Германия). Исходно дозы фозиноприла составляли 5 мг/сут в 2 приема, зофеноприла — 15 мг/сут в 2 приема. Принимая во внимание показатели гемодинамики и индивидуальную переносимость, титрация доз проводилась с интервалом 1–2 раза в месяц до 40 и 60 мг/сут соответственно. Ввиду наличия у пациентов гиперсимпатикотонии исходно всем пациентам назначался небиволол (небилет фирмы Berlin-Chemie/Менарини, Германия) (табл. 1) с последующей корректировкой его суточной дозы. По показаниям (дополнительные факторы сердечно-сосудистого риска: ожирение, сахарный диабет, дислипидемия, курение) исследуемым пациентам назначались аторвастатин (липримар фирмы Pfizer, США) в дозе 17,5 ± 4,4 мг/сут, n = 14 и 16,1 ± 4,1 мг/сут, n = 16

и ацетилсалициловая кислота в кишечнорастворимой оболочке (тромбо АСС фирмы Lannacher, Австрия) в дозе 100 мг/сут в обеих группах, n = 7 и n = 8 соответственно.

Исследуемые группы пациентов не получали диуретические препараты ввиду действия на момент определения дизайна и начала нашего исследования (2013 год) национальных рекомендаций ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) [8].

Критерии включения: пациенты кардиологического отделения стационара в возрастном диапазоне от 40 до 70 лет с ХСН I–II функциональных классов (ФК) без признаков застоя кровообращения вследствие ГБ III стадии с сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ ≥ 50 %), которые в течение предшествующих 10 дней по независимым причинам не принимали ни один из изучаемых препаратов и дали письменное согласие на участие в исследовании после ознакомления с его протоколом.

Критерии исключения: острые сердечно-сосудистые катастрофы в ближайшие полгода, ХСН высоких ФК, любые формы ишемической болезни сердца, артериальная гипертензия 3-й степени,

синоатриальные и атриовентрикулярные блокады, пароксизмальные нарушения ритма сердца, дыхательная, почечная и печеночная недостаточность, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, беременные и родильницы.

Исследование одобрено независимым Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 40 от 12.02.2016).

Исходно и через 24 недели фармакотерапии выполнялись:

- оценка регуляторно-адаптивных возможностей на аппарате ВНС МИКРО (Россия) с применением пробы СДС и количественным определением индекса РАС по формуле диапазон синхронизации (ДС) / 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-процентным 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 [9];

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

ФВ ЛЖ определялась с помощью метода Симпсона. Критериями диастолической дисфункции считались: значения пиковой скорости подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (Ve') < 9 см/с, отношения пиковой скорости трансмитрального диастолического потока E (V_E) к пиковой скорости трансмитрального диастолического потока (V_A) < 1 , отношения V_E к Ve' > 13 [10];

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

- тест с шестиминутной ходьбой 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;

- суточное мониторирование АД (СМАД) на аппарате MEDITECH CARD(X)PLORE (Венгрия) для определения суточного профиля АД, контроля результативности терапии;

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

За все время исследования каждый пациент был госпитализирован в кардиологическое отделение в начале исследования и по его окончании. Между госпитализациями пациенты наблюдались лично исследователем посредством очной консультации один раз в две недели. При наличии показаний проводилась коррекция фармакотерапии (увеличения дозы небиволола и/или иАПФ).

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью пакета программ STATISTICA (versio 6.0 for Windows). Проверка эмпирического закона распределения переменных показала согласие с теоретическим законом нормального распределения по критерию Shapiro–Wilk ($p > 0,05$), поэтому для описания числовых характеристик и количественных признаков использовали среднее арифметическое и среднюю квадратическую ошибку. Статистически значимыми определялись показатели при $p < 0,05$. Анализировались данные выполненных полностью протоколов исследования.

Результаты

По данным пробы СДС, в группе I более значительно повышались регуляторно-адаптивные возможности пациентов, чем в группе II. По результатам тредмил-теста и теста с шестиминутной ходьбой толерантность к нагрузке также более значительно увеличивалась в группе I. Динамика показателей уровня натрийуретического пептида в плазме крови и КЖ пациентов в обеих группах демонстрировали статистически значимые изменения. Следовательно, в обеих группах отмечаются статистически значимое снижение нейрогуморальной активности и улучшение КЖ, однако терапия с применением фозиноприла сопровождается более выраженными повышением регуляторно-адаптивных возможностей и увеличением толерантности к нагрузке (табл. 2–4).

Таблица 2

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПРОБ ИССЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ФОЗИНОПРИЛА (N = 32) (M ± SD)

Показатель	Исходно	Через 24 недели	р-значение	Динамика показателей, %
Индекс РАС	43,9 ± 8,2	74,2 ± 15,1	< 0,001	69,0
ТШХ, м	410,6 ± 42,8	525,8 ± 30,6	0,035	28,1
ДП	295,2 ± 35,8	225,6 ± 34,8	< 0,001	23,6
МН, METs	5,4 ± 1,3	9,1 ± 1,8	< 0,001	68,5
NT-proBNP, пг/мл	203,3 ± 45,4	120,8 ± 12,2	0,015	40,6
КЖ, баллы	29,6 ± 5,3	9,1 ± 3,2	< 0,001	69,3

Примечание: РАС — регуляторно-адаптивный статус; ТШХ — тест с шестиминутной ходьбой; ДП — двойное произведение; МН — максимальная нагрузка; NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; КЖ — качество жизни.

Таблица 3

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПРОБ ИССЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЗОФЕНОПРИЛА (N = 35) (M ± SD)

Показатель	Исходно	Через 24 недели	р-значение	Динамика показателей, %
Индекс РАС	43,6 ± 11,2	61,5 ± 11,8	< 0,001	41,1
ТШХ, м	364,4 ± 48,5	458,7 ± 42,6	0,041	25,9
ДП	298,1 ± 36,5	262,3 ± 35,8	< 0,001	12,0
МН, METs	5,3 ± 1,5	8,6 ± 1,0	< 0,001	62,3
NT-proBNP, пг/мл	189,0 ± 33,2	114,5 ± 8,6	0,025	39,4
КЖ, баллы	30,2 ± 5,2	10,6 ± 3,8	< 0,001	64,9

Примечание: РАС — регуляторно-адаптивный статус; ТШХ — тест с шестиминутной ходьбой; ДП — двойное произведение; МН — максимальная нагрузка; NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; КЖ — качество жизни.

Таблица 4

СРАВНЕНИЕ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕЖДУ ГРУППАМИ (M ± SD)

Показатель	Фозиноприл (n = 32)	Зофеноприл (n = 35)	р-значение
Индекс РАС, Δ	30,3 ± 15,3	17,9 ± 12,8	< 0,001
ТШХ, Δ	115,2 ± 12,4	94,3 ± 13,5	0,03
ДП, Δ	-69,6 ± 25,8	-35,8 ± 15,2	0,044
МН, Δ	3,7 ± 1,5	3,3 ± 1,4	0,015

Примечание: РАС — регуляторно-адаптивный статус; ТШХ — тест с шестиминутной ходьбой; ДП — двойное произведение; МН — максимальная нагрузка.

По данным эхокардиографии, на фоне терапии с использованием исследуемых препаратов отмечалось значимое улучшение диастолической функции ЛЖ в обеих группах (табл. 5, 6).

Данные суточного мониторирования ЭКГ и АД свидетельствовали об адекватном контроле частоты сердечных сокращений и артериальной гипертензии у пациентов обеих групп (табл. 7, 8).

Обсуждение

ИАПФ по современным представлениям являются препаратами первой линии в лечении пациентов с ХСН, в том числе и с сохранной ФВ ЛЖ [11].

И фозиноприл, и зофеноприл — липофильные лекарственные средства. Вместе с тем в литературе имеются данные о более высокой липофильности фозиноприлата, чем зофеноприлата [12]. Фозиноприл, содержащий фосфинильную группу (PO₃), имеет двойной путь выведения. Также доказано при его применении уменьшение продукции эндотелина — вазоконстрикторного нейропептида, являющегося предиктором неблагоприятного прогноза при прогрессировании и декомпенсации ХСН. Эффективность фозиноприла при ГБ и ХСН, его нефропротективные свойства продемонстрированы в таких исследованиях, как ФАСОН (Фармако-

экономическая оценка использования ингибиторов АПФ в Амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью), FACET (Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial), PREVENT-IT (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial). Экспериментально показано, что фозиноприлат ингибирует АПФ в сердечной мышце в большей степени, чем рамиприлат и эналаприлат, что лежит в основе более выраженного (по сравнению с другими иАПФ) антигипертензивного и кардиопротективного эффекта [13–15].

Зофеноприл отличается содержанием в своем составе сульфгидрильной группы (SH), длительным торможением активности АПФ в сердце, выраженным релаксирующим действием на миокард, а также наличием антиоксидантного влияния. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании SMILE (The Survival of Myocardial Infarction Long term Evaluation) на фоне терапии зофеноприлом у пациентов отмечалось статистически значимое снижение риска развития внезапной смерти, инфаркта миокарда, острых сосудистых

Таблица 5

**ПОКАЗАТЕЛИ ЭХОКАРДИОГРАФИИ ИССЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ
ФОЗИНОПРИЛА (N = 32) (M ± SD)**

Показатель	Исходно	Через 24 недели	p-значение	Динамика показателей, %
ФВ ЛЖ, %	65,8 ± 4,6	67,2 ± 3,0	0,06	2,1
ИММЛЖ, г/м ²	116,5 ± 14,8	113,9 ± 10,4	0,072	2,2
МЖП, мм	9,9 ± 1,1	8,9 ± 0,9	0,015	10,1
ЛП, мм	37,5 ± 1,9	36,8 ± 2,0	0,014	1,9
V _E , см/сек	62,8 ± 7,8	69,4 ± 7,9	0,024	10,5
Ve', см/сек	5,1 ± 1,0	8,6 ± 1,3	< 0,001	68,6
V _A , см/сек	73,4 ± 11,2	71,9 ± 11,8	0,11	2,0
V _E /V _A	0,9 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,035	11,1
V _E /Ve'	13,4 ± 1,3	8,1 ± 1,2	< 0,001	39,5

Примечание: ФВ — фракция выброса; ЛЖ — левый желудочек; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЛП — левое предсердие; V_E — пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E; Ve' — пиковая скорость подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу; V_A — пиковая скорость трансмитрального диастолического потока A.

Таблица 6

**ПОКАЗАТЕЛИ ЭХОКАРДИОГРАФИИ ИССЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ
НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЗОФЕНОПРИЛА (N = 35) (M ± SD)**

Показатель	Исходно	Через 24 недели	p-значение	Динамика показателей, %
ФВ ЛЖ, %	66,1 ± 4,9	67,8 ± 5,3	0,071	2,6
ИММЛЖ, г/м ²	117,1 ± 15,4	114,3 ± 9,1	0,062	2,4
МЖП, мм	10,2 ± 1,5	9,6 ± 1,4	0,033	5,9
ЛП, мм	37,5 ± 2,6	36,8 ± 2,4	0,015	1,9
V _E , см/сек	62,8 ± 7,0	70,2 ± 7,6	< 0,001	11,8
Ve', см/сек	4,8 ± 0,5	8,5 ± 1,4	< 0,001	77,1
V _A , см/сек	72,1 ± 9,0	69,8 ± 6,8	0,084	3,2
V _E /V _A	0,8 ± 0,1	1,0 ± 0,2	< 0,001	25
V _E /Ve'	13,5 ± 1,5	8,4 ± 1,4	< 0,001	37,8

Примечание: ФВ — фракция выброса; ЛЖ — левый желудочек; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЛП — левое предсердие; V_E — пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E; Ve' — пиковая скорость подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу; V_A — пиковая скорость трансмитрального диастолического потока A.

Таблица 7

ПАРАМЕТРЫ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ У ИССЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ ИСХОДНО И ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ФАРМАКОТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФОЗИНОПРИЛА (М ± SD)

Параметр	Исходно (n = 32)		Через 6 месяцев (n = 32)	
	День	Ночь	День	Ночь
Средняя ЧСС/мин Δ	79,4 ± 7,3	65,9 ± 4,5	65,5 ± 4,8** -10,3 ± 7,2	57,8 ± 3,5** -8,1 ± 3,2
САД, мм рт. ст. Δ	162,5 ± 12,4	134,2 ± 6,8	123,5 ± 3,6* -36,0 ± 10,6	111,7 ± 2,7* -22,5 ± 12,7
ДАД, мм рт. ст. Δ	95,7 ± 3,7	87,4 ± 2,2	84,7 ± 2,5* -12,1 ± 7,4	75,6 ± 2,1* -11,8 ± 7,6
ИБ САД, % Δ	42,4 ± 3,2	50,5 ± 2,6	25,4 ± 3,2* -17,0 ± 11,8	23,6 ± 3,1* -26,9 ± 13,6
ИБ ДАД, % Δ	44,7 ± 2,5	43,7 ± 2,5	24,8 ± 2,3* -19,9 ± 12,7	22,1 ± 2,8* -21,6 ± 13,2

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИБ — индекс времени; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Таблица 8

ПАРАМЕТРЫ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ У ИССЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ ИСХОДНО И ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ФАРМАКОТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЗОФЕНОПРИЛА (М ± SD)

Параметр	Исходно (n = 35)		Через 6 месяцев (n = 35)	
	День	Ночь	День	Ночь
Средняя ЧСС/мин Δ	81,6 ± 4,8	66,3 ± 3,7	65,8 ± 3,5** -11,8 ± 3,5	56,3 ± 3,2** -10,0 ± 2,9
САД, мм рт. ст. Δ	160,8 ± 10,3	132,4 ± 8,1	123,2 ± 3,1* -34,3 ± 13,7	112,6 ± 3,5* -19,8 ± 12,6
ДАД, мм рт. ст. Δ	93,4 ± 5,8	86,2 ± 3,5	84,4 ± 2,2* -13,0 ± 8,5	81,5 ± 1,7* -4,7 ± 8,2
ИБ САД, % Δ	46,5 ± 3,3	51,4 ± 2,2	25,1 ± 2,3* -21,4 ± 11,5	24,6 ± 2,3* -26,8 ± 12,7
ИБ ДАД, % Δ	45,5 ± 3,2	43,1 ± 2,5	23,6 ± 2,4* -21,9 ± 13,5	22,8 ± 2,1* -20,3 ± 12,5

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИБ — индекс времени; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

катастроф, увеличение продолжительности и КЖ, реже развивалась резистентная к терапии тяжелая ХСН [16, 17].

Чувствительность метода оценки РАС изучалась в ряде клинических исследований, в том числе и у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Так, изменение регуляторно-адаптивных возможностей под влиянием терапии с применением бета-адреноблокаторов с различными фармакохимическими свойствами продемонстрировано у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца, пароксизмальными фибрилляцией предсердий и суправентрикулярной тахикардией. Только терапия с применением небиволола, в сравнении с биспрололом и соталолом, не сопровождалась ухудшением

регуляторно-адаптивных возможностей, в большей степени увеличивала толерантность к физической нагрузке и повышала КЖ. Изучена зависимость регуляторно-адаптивных возможностей человека от пола и возраста, типологических особенностей личности и уровня тревожности [18–20].

В нашей работе обе схемы комбинированной терапии (с применением фозиноприла или зофеноприла) у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ в равной степени способствовали улучшению диастолической функции сердца, уменьшению нейрогуморальной гиперактивации и улучшению КЖ. При этом фозиноприл в большей степени повышал регуляторно-адаптивные возможности и увеличивал толерантность к нагрузке. Возможно, этому способ-

ствуют такие свойства фозиноприла, как более высокая липофильность и двойной взаимозаменяемый путь элиминации.

Не исключено, что у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ комбинированная терапия с применением фозиноприла вследствие более значимого положительного влияния на регуляторно-адаптивные возможности может быть предпочтительней. Однако требуется дальнейшее изучение полученных данных.

Выводы

1. Оба варианта комбинированного лечения продемонстрировали сопоставимые органопротективные и нейромодулирующие результаты.

2. Повышение регуляторно-адаптивных возможностей и увеличение толерантности к нагрузке в большей степени продемонстрировано при терапии фозиноприлом, чем зофеноприлом.

3. Применение фозиноприла у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, при сравнении с зофеноприлом, может быть предпочтительней ввиду более значимого повышения регуляторно-адаптивных возможностей.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. Беграмбекова Ю. Л., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6):8–158. doi:10.18087/cardio.2475 [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, Begrambekova YuL, Vasyuk YuA, Garganeeva AA et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya = Cardiology. 2018;58(6S):8–158. doi:10.18087/cardio.2475. In Russian].
2. Genet M, Lee LC, Baillargeon B, Guccione JM, Kuhl E. Modeling pathologies of diastolic and systolic heart failure. Ann Biomed Eng. 2016;44(1):112–127. doi.org/10.1007/s10439-015-1351-2
3. Nicoara A, Jones-Haywood M. Diastolic heart failure: diagnosis and therapy. Curr Opin Anaesthesiol. 2016;29(1):61–67. doi:10.1097/ACO.0000000000000276
4. Ahmed A, Rich MW, Zile M, Sanders PW, Patel K, Zhang Y et al. Renin-angiotensin inhibition in diastolic heart failure and chronic kidney disease. Am J Med. 2013;126 (2):150–161. doi:10.1016/j.amjmed.2012.06.031
5. Wieser M, Rhyner D, Martinelli M, Suter T, Schnegg B, Bösch C et al. Pharmacological therapy of heart failure with reduced ejection fraction. Ther Umsch. 2018;75(3):180–186. doi:10.1024/0040-5930/a000986

6. Сербян А. О., Алуханян Л. О., Скорикова Л. А., Заболотских Н. В., Алуханян О. А., Потягайло Е. Г. Регуляторно-адаптивные возможности организма при различных формах хронического периодонтита в периоде обострения. Кубанский научный медицинский вестник. 2016;(6):123–7. [Seroabyan AO, Alukhanyan LO, Skorikova LA, Zabolotskikh NV, Alukhanyan OA, Potyagailo EG. Regulatory and adaptive capabilities of the body in various forms of chronic periodontitis in the period of exacerbation. Kubanskij nauchnij vestnik. 2016;(6):123–7. In Russian].

7. Трегубов В. Г., Покровский В. М., Канорский С. Г. Количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса в определении тяжести хронической сердечной недостаточности. Клиническая медицина. 2012;90(8):32–35. [Tregubov VG, Pokrovsky VM, Kanorsky SG. Quantitative assessment of regulatory-adaptive status in determining the severity of chronic heart failure. Clin Med. 2012;90(8):32–35. In Russian].

8. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Коротева А. В., Мареев Ю. В., Овчинников А. Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013;14(7):379–472. [Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, Koroteev AV, Mareev YuV, Ovchinnikov AG et al. National guidelines for the diagnosis and treatment of CHF (fourth revision). J Heart Failure. 2013;14(7):379–472. In Russian].

9. Покровский В. М., Абушкевич В. Г., Горбунов Р. В., Компаниец О. Г., Куценко И. И., Лазарева Л. А. и др. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. Под ред. Покровского В. М. Краснодар: Кубань-Книга; 2010. 243 с. [Pokrovskij VM, Abushkevich VG, Gorbunov RV, Companiets OG, Kutsenko II, Lazareva LA et al. Cardiac-respiratory synchronism in the assessment of regulatory and adaptive capabilities of the body. Krasnodar: Kuban-Kniga, 2010. 243 p. In Russian].

10. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29(4):277–314.

11. Скотников А. С., Юдина Д. Ю., Стахнев Е. Ю. Гипотензивная терапия коморбидного больного: на что ориентироваться в выборе лекарственного средства? Лечащий врач. 2018;2:24–30. [Skotnikov AS, Yudina DYU, Staxnev EYu. Antihypertensive treatment of comorbid patient: what are the challenges in the selection of the drug? Attending Physician. 2018;2:24–30. In Russian].

12. Piepho RW. Overview of the angiotensin-converting-enzyme inhibitors. Am J Health Syst Pharm. 2000;57(1):3–7.

13. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, van Boven AJ, Janssen WM, Voors AA et al. Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. Circulation. 2004;110(18):2809–2816. doi:10.1161/01.CIR.0000146378.65439.7A

14. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care. 1998;21(4):597–603.

15. Карпов Ю. А., Мареев В. Ю., Чазова И. Е. Российские программы оценки эффективности лечения фозиноприлом больных с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью. Проект ТРИ Ф (ФЛАГ, ФАСОН, ФАГОТ). Сердечная недостаточность. 2003;4(5):261–265. [Carpov YuA, Mareev VYu, Chazova IE. Russian programs to evaluate the effectiveness of treatment with fosinopril in patients with arterial hypertension and heart failure. Project THREE F (FLAG, FASON, FAGOT). J Heart Fail. 2003;4(5):261–265. In Russian].

16. Borghi C, Omboni S, Reggiardo G, Bacchelli S, Degli Esposti D, Ambrosioni E. Efficacy of zofenopril in combination with amlodipine in patients with acute myocardial infarction: a pooled individual patient data analysis of four randomized, double-blind, controlled, prospective studies. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(10):1869–1874. doi:10.1080/03007995.2018.1496076

17. Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Бугримова М. А., Патараева С. А., Шаипова А. М. Зофеноприл (Зокардис) — кардиоселективный ингибитор ангиотензинпревращающего фермента: особенности клинической фармакологии и перспективы применения при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *РМЖ.* 2007;4:296. [Preobrazhenskij DV, Sidorenko BA, Bugrimova MA, Pataraya SA, Shaipova AM. Zofenopril (Zokardis) is a cardioselective inhibitor of angiotensin converting enzyme: features of clinical pharmacology and application prospects in the treatment of cardiovascular diseases. *Russian Medical Journal.* 2007;4:296. In Russian].

18. Pokrovskii VM, Polischuk LV. Cardiorespiratory synchronism in estimation of regulatory and adaptive organism status. *J Integr Neurosci.* 2016;15(1):19–35. doi:10.1142/S0219635216500060

19. Рокотьянская Е. С. Влияние терапии хронической сердечной недостаточности III функционального класса на регуляторно-адаптивный статус. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2014;(5):102–108. doi:10.25207/1608-6228-2014-5-102-108 [Rokotyanskaya ES. Influence of therapy of chronic heart failure of the III functional class on the regulatory and adaptive status. *Kubanskij Nauchnij Vestnik.* 2014;(5):102–108. doi:10.25207/1608-6228-2014-5-102-108. In Russian].

20. Трегубов В. Г., Шубитидзе И. З., Канорский С. Г., Покровский В. М. Результаты сравнительного исследования эффективности терапии небивололом и соталолом у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца. *Клиническая медицина.* 2017;95(11):1050–1056. doi:10.18821/0023-2149-2017-95-11-1050-1056 [Tregubov VG, Shubitidze IZ, Kanorskiy SG, Pokrovskiy VM. Results of a comparative study of the effectiveness of treatment with nebivolol and sotalol in patients with ventricular arrhythmias. *Clin Med.* 2017;95(11):1050–1056. doi:10.18821/0023-2149-2017-95-11-1050-1056. In Russian].

Информация об авторах

Трегубов Виталий Германович — доктор медицинских наук, доцент кафедры терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0635-3598, e-mail: vgtregubov@mail.ru;

Недвецкая Светлана Николаевна — аспирант кафедры терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6940-0315, e-mail: svetlana-90@mail.ru;

Шубитидзе Иосиф Зурабович — врач-кардиолог кардиологического отделения стационара ГБУЗ ККБ № 2 Минздрава Краснодарского края, ORCID: 0000-0002-4588-9515, e-mail: iosif.shubitidze@mail.ru;

Покровский Владимир Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2761-6249, e-mail: pokrovskyvm@ksma.ru.

Author information

Vitaliy G. Tregubov, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Therapy № 2, Faculty of Advanced Training and Retraining, Kuban State Medical University, ORCID: 0000-0003-0635-3598, e-mail: vgtregubov@mail.ru;

Svetlana N. Nedvetskaya, MD, Postgraduate Student, Department of Therapy № 2, Faculty of Advanced Training and

Retraining, Kuban State Medical University, ORCID: 0000-0002-6940-0315, e-mail: svetlana-90@mail.ru;

Joseph Z. Shubitidze, MD, Cardiologist, Regional Clinical Hospital № 2, ORCID: 0000-0002-4588-9515, e-mail: iosif.shubitidze@mail.ru;

Vladimir M. Pokrovskiy, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Normal Physiology, Kuban State Medical University, ORCID: 0000-0002-2761-6249, e-mail: pokrovskyvm@ksma.ru.