

Оригинальная статья

Сравнение эффективности терапии лизиноприлом и фозиноприлом у пациентов с диастолической хронической сердечной недостаточностью на фоне гипертонической болезни

С.Н. Мерзлякова¹, И.З. Шубитидзе², В.Г. Трегубов¹, В.М. Покровский¹¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;²ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

✉svetlana-90@mail.ru

Аннотация

Цель. Сравнить эффективность комбинированной терапии с применением лизиноприла или фозиноприла у пациентов с диастолической хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне гипертонической болезни (ГБ), учитывая ее влияние на регуляторно-адаптивный статус (РАС).

Материалы и методы. В исследование были включены 69 пациентов с ХСН II функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца на фоне ГБ III стадии с сохраненной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка 50% и более), рандомизированные в две группы для терапии с применением лизиноприла 13,7±3,7 мг/сут (n=34) или фозиноприла 14,5±4,1 мг/сут (n=35). В составе комбинированной фармакотерапии все пациенты получали небиволол (7,2±2,4 мг/сут и 7,0±2,2 мг/сут). По показаниям назначались ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут (n=8) и 100 мг/сут (n=7), аторвастатин 15,7±4,9 мг/сут (n=14) и 16,9±4,6 мг/сут (n=16) соответственно. Исходно и через 6 мес терапии выполнялись: количественная оценка РАС (посредством пробы сердечно-дыхательного синхронизма), эхокардиография, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, суточное мониторирование артериального давления, тредмил-тест, определение уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида в плазме крови, тест с 6-минутной ходьбой, субъективная оценка качества жизни.

Результаты. Обе схемы комбинированной фармакотерапии сопоставимо улучшали функциональное и структурное состояние сердца, снижали нейрогуморальную активность и оптимизировали артериальное давление. Однако при сравнении с лизиноприлом фозиноприл более выражено повышал РАС, увеличивал толерантность к физической нагрузке и улучшал качество жизни.

Заключение. В составе комбинированной терапии у пациентов с диастолической ХСН на фоне ГБ III стадии применение фозиноприла, в сравнении с лизиноприлом, может быть предпочтительней ввиду более выраженного положительного влияния на РАС.

Ключевые слова: регуляторно-адаптивный статус, диастолическая хроническая сердечная недостаточность, лизиноприл, фозиноприл.

Для цитирования: Мерзлякова С.Н., Шубитидзе И.З., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Сравнение эффективности терапии лизиноприлом и фозиноприлом у пациентов с диастолической хронической сердечной недостаточностью на фоне гипертонической болезни. Системные гипертензии. 2019; 16 (2): 6–11. DOI: 10.26442/2075082X.2019.2.180170

Comparison of effectiveness of therapy with lisinopril and fosinopril in patients with diastolic chronic heart failure in the presence of hypertension disease

[Original Article]

Svetlana N. Merzlyakova¹, Iosif Z. Shubitidze², Vitalii G. Tregubov¹, Vladimir M. Pokrovskiy¹¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;²Regional Clinical Hospital №2, Krasnodar, Russia

✉svetlana-90@mail.ru

For citation: Merzlyakova S.N., Shubitidze I.Z., Tregubov V.G., Pokrovskiy V.M. Comparison of effectiveness of therapy with lisinopril and fosinopril in patients with diastolic chronic heart failure in the presence of hypertension disease. Systemic Hypertension. 2019; 16 (2): 6–11.

DOI: 10.26442/2075082X.2019.2.180170

Abstract

Aim. Compare the effectiveness of combination therapy with lisinopril and fosinopril in patients with diastolic chronic heart failure (CHF) in the presence of hypertension disease (HD), considering its impact on the regulatory adaptive status (RAS).

Materials and methods. The study take parted 69 patients with CHF II functional class according to the classification of the New York Heart Association in the presence of HD III stage with preserved systolic function of the left ventricle (left ventricular ejection fraction $\geq 50\%$), who were randomized into two groups for treatment with lisinopril (13.7±3.7 mg/day, n=34) or fosinopril (14.5±4.1 mg/day, n=35). As part of combination pharmacotherapy, patients were included nebivolol (7.2±2.4 mg/day and 7.0±2.2 mg/day), and acetylsalicylic acid when required (100 mg/day, n=8 and 100 mg/day, n=7), atorvastatin (15.7±4.9 mg/day, n=14 and 16.9±4.6 mg/day, n=16) respectively. Initially and after six months, the following was done: a quantitative evaluation of the RAS (by cardio-respiratory synchronism test), echocardiography, holter monitoring of blood electrocardiograms, all-day monitoring of pressure, treadmill test, determination of the N-terminal precursor of the natriuretic brain peptide level in blood plasma, six-minute walking test, subjective evaluation of quality of life.

Results. Both combined pharmacotherapy schemes comparably improved structural and functional state of the heart, neurohumoral activation and optimized blood pressure. However, in this case, the use of fosinopril, in comparison with lisinopril, positively affected on RAS, increased exercise tolerance and improved quality of life more.

Conclusion. In patients with diastolic CHF in the presence of HD III stage as part of the combination therapy, the use of fosinopril, in comparison with lisinopril, may be preferable because of a more pronounced positive effect on RAS.

Key words: regulatory-adaptive status, diastolic chronic heart failure, lisinopril, fosinopril.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – одна из актуальнейших проблем здравоохранения во многих странах мира. В России ее распространенность достигает 7% в общей популяции [1]. Основным признаком неблагоприятного прогноза систолической ХСН является снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Особый научный и практический интерес представляет диастолическая ХСН, при которой отсутствуют надежные прогно-

стические критерии и, следовательно, достаточно эффективные методы терапии [2].

По современным научным представлениям в развитии и прогрессировании ХСН ключевую роль играют нейрогуморальные системы – симпатoadрeналовaя, ренин-ангиотензин-альдостероновaя и система натрийуретических пептидов. Последняя представлена мозговым натрийуретическим гормоном (Brain natriuretic peptide, BNP), который секретируется миоци-

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с диастолической ХСН на фоне ГБ III стадии и дозы применяемых фармакопрепаратов (M±SD)

Table 1. Baseline characteristics of patients with diastolic CHF secondary to AH stage II and dosage of pharmacotherapy (M±SD)

Показатель	Лизиноприл (n=34)	Фозиноприл (n=35)
Возраст, годы	57,7±9,4	56,1±7,6
Пол, мужчины/женщины	16/18	17/17
Анамнез артериальной гипертензии, годы	7,2±2,4	6,9±2,6
Индекс массы тела, кг/м ²	29,2±4,4	28,8±4,8
Ожирение 1-й степени, человек	8	9
Ожирение 2-й степени, человек	3	2
ИАПФ, мг/сут	13,7±3,7	14,5±4,1
Небиволол, мг/сут	7,2±2,4	7,0±2,2

тами желудочков сердца из прогормона (proBNP) и затем расщепляется на два фрагмента – физиологически активный СТ-proBNP и неактивный NT-proBNP. Количественное исследование в плазме крови данных пептидов достаточно широко применяется для диагностики ХСН, определения эффективности фармакотерапии, оценки прогноза заболевания [3, 4].

Наиболее частыми причинами диастолической ХСН являются гипертоническая болезнь (ГБ) и ишемическая болезнь сердца. Нарушение диастолической функции сердца у пациентов с ГБ является ранним признаком ремоделирования ЛЖ и проявляется еще до развития его гипертрофии. Прогрессирование диастолической дисфункции ЛЖ в отсутствие адекватной антигипертензивной и антиангинальной терапии приводит к развитию ХСН [5]. Одной из наиболее изученных групп препаратов в терапии ХСН являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Их клиническая эффективность проявляется в снижении сердечно-сосудистой смертности и тесно коррелирует с регрессированием гипертрофии ЛЖ, улучшением эластических характеристик миокарда и сбалансированным подавлением нейрогуморальной гиперактивации [6].

Представители класса ИАПФ различаются по ряду фармакохимических свойств: проникновение через гематоэнцефалический барьер, химическое строение, пути элиминации [7]. Не исключено, что гетерогенность препаратов этого класса может обуславливать различные фармакологические эффекты и неоднозначное влияние на функциональное состояние организма в целом. Очевидно, что контроль результативности применения ИАПФ при терапии ХСН должен осуществляться чувствительными методами диагностики, учитывающими не только органопротективную и гипотензивную активность, но и функциональное состояние целостного организма, его способность к регуляции и адаптации.

Для объективной интегральной количественной оценки регуляторно-адаптивного статуса (РАС) применяется проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), основанная на реализации тесной функциональной взаимосвязи центральных механизмов ритмогенеза сердца и дыхания при участии многоуровневых афферентных и эфферентных структур нервной системы. РАС человека в зависимости от возраста и пола, типологических особенностей личности и уровня тревожности, изучался во многих исследованиях. Динамическое изменение РАС у пациентов продемонстрировано в клинике внутренних и хирургических болезней, акушерстве и гинекологии, спортивной медицине и психиатрии [8, 9].

В современной литературе отсутствуют данные об определении результативности терапии ИАПФ у пациентов с диастолической ХСН на фоне ГБ III стадии с применением метода оценки РАС. Наиболее актуальным представляется поиск оптимальных схем фармакотерапии ИАПФ, положительно влияющих не только на органы-мишени, но и на РАС организма.

Цель исследования – сравнить эффективность комбинированной фармакотерапии с применением лизиноприла или фозиноприла у пациентов с диастолической ХСН на фоне ГБ с учетом ее влияния на РАС.

Материалы и методы

В исследование были включены 69 пациентов с ХСН II функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца на фоне ГБ III стадии с сохранной систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ > 50%). Методом случайной выборки пациенты распределялись в две группы. В 1-й группе (n=34) назначался лизиноприл (препарат Диротон, Gedeon Richter, Венгрия), во 2-й группе (n=35) – фозиноприл (препарат Моноприл Bristol-Myers Squibb, США); табл. 1. Начальные дозы лизиноприла и фозиноприла составляли 5 мг/сут в 2 приема. Титровались дозы препаратов с интервалом 2–4 нед до 40 мг/сут, учитывая индивидуальную переносимость и показатели гемодинамики.

Всем пациентам в составе комбинированной фармакотерапии назначали небиволол (препарат Небилет, Berlin-Chemie/Menarini Pharma, GmbH, Германия), по показаниям – ацетилсалициловую кислоту (препарат Тромбо АСС, Lannacher, Австрия) [n=8, n=7] и аторвастатин (препарат Липримар, Pfizer, США) [n=14, n=16] соответственно.

В исследование включались пациенты в возрасте от 40 до 70 лет с ХСН II ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца на фоне ГБ III стадии с сохранной систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ > 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 мес, ХСН III–IV ФК, любые формы стенокардии, артериальная гипертензия 3-й степени, синотриальные 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 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №40 от 12.02.2016).

Исходно и через 6 мес комбинированной фармакотерапии выполнялись:

- оценка РАС на аппарате ВНС МИКРО (Россия) с применением пробы СДС и расчетом индекса РАС по формуле диапазон синхронизации (ДС)/длительность развития СДС на минимальной границе ДС 100=индекс РАС. При этом высокими считаются значения индекса РАС 100 и более, хорошими – 99–50, удовлетворительными – 49–25, низкими – 24–10, неудовлетворительными – менее 10 [9, 10]. Аппарат «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

Таблица 2. Основные параметры пробы СДС пациентов с ХСН II ФК исходно и через 6 мес фармакотерапии с применением лизиноприла или фозиноприла (M±SD)

Table 2. The main parameters of cardiorespiratory synchronism probe in patients with CHF II functional class at the baseline and after 6 months of pharmacotherapy with lisinopril or fosinopril (M±SD)

Параметр	Лизиноприл (n=34)		Фозиноприл (n=35)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Длительность развития СДС на минимальной границе ДС, кардиоциклы Δ	14,0±1,5	13,5±1,4 -0,6±0,9	13,7±1,8	12,5±1,8** -1,2±1,4**
ДС, кардиореспираторные циклы в минуту Δ	6,4±1,2	8,2±1,4** 1,8±1,7	6,0±1,1	9,2±1,5** 3,2±1,6**
Индекс PАС Δ	45,7±9,1	62,1±15,0** 16,4±15,0	44,5±8,8	75,3±16,1** 30,9±16,1**

Здесь и далее в табл. 3–6: * $p<0,05$, ** $p<0,01$ при сравнении с исходным значением параметра.Here and throughout tables 3–6: * $p<0.05$, ** $p<0.01$ in comparison with baseline parameter value.

Таблица 3. Параметры ЭхоКГ у пациентов с ХСН II ФК исходно и через 6 мес фармакотерапии с применением лизиноприла или фозиноприла (M±SD)

Table 3. Echocardiography parameters in patients with CHF II functional class at the baseline and after 6 months of pharmacotherapy with lisinopril or fosinopril (M±SD)

Параметр	Лизиноприл (n=34)		Фозиноприл (n=35)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
КДР ЛЖ, мм Δ	47,6±2,2	46,9±1,9 -0,7±0,6	48,1±3,3	47,1±3,0 -1,0±1,3
ЗС ЛЖ, мм Δ	9,7±1,3	9,3±1,1 -0,4±0,2	8,8±0,7	8,6±0,7 -0,2±0,1
МЖП, мм Δ	10,4±1,0	9,3±1,1* -0,5±0,1	9,8±1,1	8,8±1,0** -1,0±0,1
ФВ ЛЖ, % Δ	64,7±3,6	65,9±3,5 1,2±0,2	66,0±2,5	66,8±2,2 0,8±1,2
ЛП, мм Δ	38,1±2,9	37,0±2,4* -1,1±0,5	37,7±1,9	36,7±1,7** -0,9±0,3
V_E , см/с Δ	65,6±5,4	73,6±9,4** 7,9±4,1	63,1±7,4	69,6±7,7** 6,5±10,9
V_A , см/с Δ	75,2±12,6	73,0±9,2 -2,2±15,5	73,6±11,9	70,2±11,9 -3,4±16,3
V_E/V_A Δ	0,9±0,1	1,0±0,2** 0,1±0,2	0,9±0,2	1,0±0,3** 0,2±0,3
Ve' , см/с Δ	5,1±0,7	8,7±1,5** 3,6±1,6	6,5±0,8	9,5±1,9** 2,9±2,3
V_E/Ve' Δ	13,1±1,5	8,6±1,2** -4,5±2,0	13,3±1,1	8,5±1,1** -5,0±1,2
DT _E , мс Δ	245,9±21,8	315,6±17,0** 69,6±29,1	258,6±26,3	333,4±21,7** 74,4±20,9
IVRT ЛЖ, мс Δ	119,7±9,5	116,5±7,7 -3,2±4,1	116,7±8,1	113,9±8,6 -2,8±1,9

испытуемому предлагается дышать в такт сигналу. Частота сигналов задается автоматически. В процессе исследования выполняется серия проб, продолжительностью 20–60 с, 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;

- определение уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме крови на аппарате Cobas E (Швейцария) для верификации ХСН, определения ее выраженности и контроля эффективности фармакотерапии;
- эхокардиография (ЭхоКГ) 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;
- холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ и суточное мониторирование артериального давления (СМАД) на аппарате

Meditech CARD(X)PLORE (Венгрия) для определения суточного профиля АД, выявления нарушений ритма сердца, контроля результативности фармакотерапии;

- тредмил-тест на аппарате ST-1212 Dixon (Корея), с целью выявления скрытой коронарной недостаточности и оценки толерантности к физической нагрузке;
- тест с 6-минутной ходьбой (ТШМХ) для верификации ХСН, определения ФК;
- оценка качества жизни с применением Миннесотского опросника (MLHFQ) для пациентов с ХСН с целью оценки субъективного восприятия пациентом качества жизни и эффективности лечения.

Статистическая обработка проводилась методами вариационной статистики при помощи пакета Statistica (версия 6.0) 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 исследования.

Таблица 4. Параметры тредмил-теста, NT-proBNP, ТШМХ и MLHFQ у пациентов с ХСН II ФК исходно и через 6 мес терапии с применением лизиноприла или фозиноприла (M±SD)

Table 4. Treadmill test parameters, NT-proBNP, 6 minute walk test, and MLHFQ in patients with CHF II functional class at the baseline and after 6 months of pharmacotherapy with lisinopril or fosinopril (M±SD)

Параметр	Лизиноприл (n=34)		Фозиноприл (n=35)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Двойное произведение Δ	305,9±29,6	265,3±35,8** -40,6±31,0	293,5±33,8	228,8±34,5** -64,7±24,9**
Максимальная нагрузка, METs Δ	5,4±1,4	8,2±1,3** 2,8±1,3	5,5±1,2	9,0±1,9** 3,5±1,6**
NT-proBNP, пг/мл Δ	198,0±33,0	123,5±14,2** -74,6±32,5	203,0±46,3	119,7±11,0** -83,2±47,6
Дистанция ТШМХ, м Δ	375,6±52,3	445,8±51,7* 60,2±12,4	368,4±52,7	458,9±33,1* 90,5±11,9**
MLHFQ, баллы Δ	31,9±4,9	13,1±3,7** -18,8±4,6	29,6±5,3	7,6±2,6** -22,1±5,6*

Таблица 5. Параметры ХМ ЭКГ и СМАД у пациентов с ХСН II ФК исходно и через 6 мес фармакотерапии с применением лизиноприла (M±SD)

Table 5. Holter ECG monitoring and 24-hour blood pressure monitoring parameters in patients with CHF II functional class at the baseline and after 6 months of pharmacotherapy with lisinopril or fosinopril (M±SD)

Параметр	Исходно (n=34)		Через 6 мес (n=34)	
	день	ночь	день	ночь
Средняя ЧСС, в минуту Δ	78,1±6,1	66,8±4,7	64,4±4,4** -11,7±7,5	58,7±3,6** -9,7±3,4
САД, мм рт. ст. Δ	158,7±10,2	132,2±5,8	122,3±3,8* -36,4±13,6	110,5±1,7* -21,7±14,8
ДАД, мм рт. ст. Δ	95,2±3,4	86,4±2,1	86,7±2,4* -8,5±7,6	78,6±2,3* -7,8±8,2
Индекс времени САД, % Δ	43,4±3,1	51,3±2,8	26,5±3,1* -16,9±12,8	24,8±3,3* -26,5±14,6
Индекс времени ДАД, % Δ	44,5±2,5	42,7±2,4	24,7±2,2* -19,8±13,8	23,1±2,6* -19,6±14,1

Примечание. САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

Note. SBP – systolic BP, DBP – diastolic BP.

Таблица 6. Параметры ХМ ЭКГ и СМАД у пациентов с ХСН II ФК исходно и через 6 мес фармакотерапии с применением фозиноприла (M±SD)

Table 6. Holter ECG monitoring and 24-hour blood pressure monitoring parameters at the baseline and after 6 months of pharmacotherapy with fosinopril (M±SD)

Параметр	Исходно (n=35)		Через 6 мес (n=35)	
	день	ночь	день	ночь
Средняя ЧСС, в минуту Δ	76,3±5,9	65,9±3,9	64,5±3,6** -11,4±3,2	57,3±4,2** -10,5±2,8
САД, мм рт. ст. Δ	154,6±11,2	135,4±8,4	124,2±4,1* -30,4±12,7	112,5±3,4* -22,9±14,6
ДАД, мм рт. ст. Δ	98,4±4,2	87,2±3,1	85,4±2,1* -13,0±8,7	82,6±1,9* -4,6±8,1
Индекс времени САД, % Δ	47,5±3,2	50,4±2,1	25,1±2,1* -22,1±11,7	24,6±2,3* -25,8±12,9
Индекс времени ДАД, % Δ	45,6±3,1	43,1±2,7	23,1±2,4* -22,5±13,5	22,6±2,1* -20,5±12,7

Результаты

По данным пробы СДС на фоне комбинированной фармакотерапии с применением лизиноприла увеличивались ДС (на 28,1%) и индекс РАС (на 35,9%); длительность развития СДС на минимальной границе ДС существенно не изменялась. В результате терапии с применением фозиноприла увеличивались ДС (на 53,3%) и индекс РАС (на 69,2%); уменьшалась длительность развития СДС на минимальной границе ДС (на 8,7%). Следовательно, фозиноприл, в сравнении с лизиноприлом, более выражено повышает РАС (табл. 2).

По данным ЭхоКГ, на фоне комбинированной фармакотерапии с применением лизиноприла увеличивались пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E – V_E

(на 12,2%), отношение V_E к пиковой скорости трансмитрального диастолического потока A (V_A) – V_E/V_A (на 11,1%), пиковая скорость подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу – Ve' (на 70,6%), время замедления трансмитрального диастолического потока E – DT_E (на 28,3%); уменьшались толщина межжелудочковой перегородки – МЖП (на 10,6%), переднезадний диаметр левого предсердия – ЛП (на 2,9%), отношение V_E к Ve' – V_E/Ve' (на 34,3%); значимо не изменялись V_A, ФВ, конечный диастолический размер (КДР), толщина задней стенки (ЗС) и время изоволюметрического расслабления (IVRT) ЛЖ. В результате терапии с применением фозиноприла увеличивались V_E (на 10,3%), V_E/V_A (на 11,1%), DT_E (на 28,9%), Ve' (на 46,1%), уменьшались толщина МЖП (на 10,2%), V_E/Ve'

(на 36,1%), переднезадний размер ЛП (на 2,6%); существенно не изменялись V_A , ФВ, КДР, толщина ЗС и IVRT ЛЖ. Следовательно, в обеих группах наблюдается сопоставимый регресс сердечного ремоделирования (табл. 3).

По результатам тредмил-теста на фоне комбинированной фармакотерапии с применением лизиноприла повышалась максимальная нагрузка на 51,8%, снижалось двойное произведение на 13,3%, при терапии с применением фозиноприла повышалась максимальная нагрузка на 63,6%, снижалось двойное произведение на 22%. Дистанция ТШМХ увеличивалась в результате терапии с применением лизиноприла на 27,1%, с применением фозиноприла – на 29,7%. Содержание NT-proBNP в плазме крови снижалось на фоне терапии лизиноприлом на 37,6%, а на фоне терапии фозиноприлом – на 41%. Показатель MLHFQ снижался при терапии с применением лизиноприла на 58,9%, а при терапии фозиноприлом – на 74,3%. Следовательно, в обеих группах отмечается сопоставимое снижение нейрогуморальной активности, однако терапия с применением фозиноприла сопровождается более выраженными повышением толерантности к нагрузке и улучшением качества жизни в сравнении с терапией с применением лизиноприла (табл. 4).

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

Через 6 мес наблюдения на фоне комбинированной фармакотерапии с применением лизиноприла у 35% пациентов отмечалось снижение ФК ХСН от II к I, у 15% – ХСН не регистрировалась; в результате фармакотерапии с применением фозиноприла у 37% пациентов уменьшался ФК ХСН от II к I, у 17% – ХСН не регистрировалась.

Обсуждение

По современным представлениям ИАПФ – препараты 1-й линии терапии пациентов с ХСН, в том числе и диастолической [11].

Лизиноприл – один из наиболее изученных представителей класса. Это гидрофильный ИАПФ, содержащий в составе карбоксильную группу (CO_2). Препарат обладает такими фармакокинетическими особенностями, как отсутствие метаболизма в печени, отсутствие влияния пищи на всасываемость [12]. Его высокая клиническая эффективность отмечена в исследованиях ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering to prevent Heart Attack Trial), GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico), ТРОПНУ (Trial of Preventing Hypertension), где лизиноприл продемонстрировал достижение целевых значений АД, снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений, а также показал выраженную органопротективную активность.

Фозиноприл – липофильный ИАПФ, содержащий фосфорильную группу (PO_3). Он имеет двойной путь элиминации – почечная экскреция и печеночная деградация с удалением активных метаболитов с желчью через кишечный тракт. Фозиноприл способствует уменьшению продукции эндотелина – вазоконстрикторного нейропептида, являющегося предиктором неблагоприятного прогноза при прогрессировании и декомпенсации ХСН. Высокая эффективность препарата при ГБ

и ХСН у различных групп пациентов доказана в исследованиях ФАСОН (Фармакоэкономическая оценка использования ИАПФ в Амбулаторном лечении больных с Сердечной Недостаточностью), FACET (Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial), PREVEND-IT (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial) [13–15].

Чувствительность метода оценки РАС изучалась в ряде клинических исследований [16, 17], в том числе и у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Так, у пациентов с ХСН на фоне ГБ III стадии и/или ишемической болезни сердца по мере увеличения ФК от I ко II и от II к III выявлялось достоверное снижение РАС. Полученные данные были сопоставимы с результатами общепринятых лабораторных и инструментальных тестов. Исходно низкий и неудовлетворительный РАС ассоциировался с повышением риска внезапной сердечной смерти. У пациентов с ХСН I–II ФК на фоне ГБ III стадии сравнивалась эффективность комбинированной фармакотерапии с применением квинаприла или метопролола сукцината. При ХСН с сохранной систолической функцией ЛЖ квинаприл не только в большей степени корригировал структурные и функциональные кардиальные нарушения, но и положительно влиял на РАС [18]. Изучена зависимость РАС человека от пола и возраста, типологических особенностей личности и уровня тревожности [19].

В нашей работе комбинированная фармакотерапия с применением лизиноприла сопровождалась регрессом сердечного ремоделирования, снижением нейрогуморальной активности, оптимизацией суточного профиля АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), повышением толерантности к нагрузке. Также отмечалось значимое повышение РАС и субъективное улучшение качества жизни. В группе пациентов, получавших фозиноприл, отмечались однонаправленные с терапией лизиноприлом органопротективные, нейромодулирующие и антигипертензивные эффекты. При этом фозиноприл в большей степени повышал РАС, увеличивал толерантность к нагрузке и улучшал качество жизни. Не исключено, что этому способствуют такие свойства фозиноприла, как высокая липофильность и двойной взаимозаменяемый путь элиминации.

Выводы

1. Обе схемы фармакотерапии (с применением лизиноприла или фозиноприла) оказывали сопоставимые однонаправленные органопротективные, антигипертензивные и нейромодулирующие эффекты.
2. Фозиноприл в сравнении с лизиноприлом более выраженно повышал РАС, увеличивал толерантность к нагрузке и улучшал качество жизни.
3. В сравнении с лизиноприлом применение фозиноприла у пациентов с диастолической ХСН на фоне ГБ III стадии может быть предпочтительней, учитывая более выраженное положительное влияние на РАС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр). Сердечная Недостаточность. 2013; 14 (7): 379–472. [Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. et al. Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOТ po diagnostike i lecheniiu KhSN (4-i peresmotr). Serdechnaia Nedostatochnost'. 2013; 14 (7): 379–472 (in Russian).]
2. Nicoara A, Jones-Haywood M. Diastolic heart failure: diagnosis and therapy. Curr Opin Anaesthesiol 2016; 29 (1): 61–7.
3. Wobeter BR, Anderson SL, Marrs JC. Characterization of diastolic dysfunction heart failure following an acute hospitalization for heart failure in an urban, underserved population. Ther Adv Cardiovasc Dis 2015; 9 (5): 267–74.
4. Алиева А.М., Никитин И.Г., Стародубова А.В. и др. Диагностическая и прогностическая значимость натрийуретических пептидов у кардиологических больных. Лечебное дело. 2016; 3: 78–84. [Alieva A.M., Nikitin I.G., Starodubova A.V. et al. Diagnosticheskaia i prognosticheskaia znachimost' natriureticheskikh peptidov u kardiologicheskikh bol'nykh. Lechebnoe delo. 2016; 3: 78–84 (in Russian).]
5. Genet M, Lee LC, Baillargeon B et al. Modeling Pathologies of Diastolic and Systolic Heart Failure. Ann Biomed Eng 2016; 44 (1): 112–27.
6. Ahmed A, Rich MW, Zile M et al. Renin-angiotensin inhibition in diastolic heart failure and chronic kidney disease. Am J Med 2013; 126 (2): 150–61.

7. Opie LH. Angiotensin converting enzyme inhibitors. The advance continues. Ed. 3. Authors' Publishing House, NY, 1999.
8. Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. Краснодар: Кубань-Книга, 2010.
[Pokrovskii V.M. Cardio-respiratory synchronism in the assessment of the regulatory and adaptive capabilities of the organism. Krasnodar: Kuban'-Kniga, 2010 (in Russian).]
9. Трегубов В.Г., Покровский В.М., Канорский С.Г. Количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса в определении тяжести хронической сердечной недостаточности. Клин. медицина. 2012; 90 (8): 32–5.
[Tregubov V.G., Pokrovskii V.M., Kanorskiy S.G. Kolichestvennaia otsenka reguliatsionno-adaptivnogo statusa v opredelenii tiazhesti khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. Klin. meditsina. 2012; 90 (8): 32–5 (in Russian).]
10. Трегубов В.Г., Канорский С.Г., Покровский В.М. Количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса в определении прогноза при систолической хронической сердечной недостаточности. Клин. медицина. 2015; 93 (11): 22–8.
[Tregubov V.G., Kanorskiy S.G., Pokrovskii V.M. Kolichestvennaia otsenka reguliatsionno-adaptivnogo statusa v opredelenii prognoza pri sistolicheskoi khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. Klin. meditsina. 2015; 93 (11): 22–8 (in Russian).]
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 A.S., Iudina D.Yu., Stakhnev E.Yu. Gipotenzivnaya terapiia komorbidnogo bol'nogo: na chto orientirovat'sia v vybore lekarstvennogo sredstva? Lechashchii vrach. 2018; 2: 24–30 (in Russian).]
12. Преображенский Д.В., Некрасова Н.И., Талызина И.В. и др. Лизиноприл – гидрофильный ингибитор ангиотензинпревращающего фермента длительного действия: особенности клинической фармакологии и диапазон клинического применения. Рус. мед. журн. 2010; 10: 684.
[Preobrazhenskii D.V., Nekrasova N.I., Talyzina I.V. et al. Lizinopril – gidrofil'nyi ingibitor angiotenzinprevrashchaiushchego fermenta dlitel'nogo deistviia: osobennosti klinicheskoi farmakologii i dia-pazon klinicheskogo primeneniia. Rus. med. zhurn. 2010; 10: 684 (in Russian).]
13. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL 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): 2809–16.
14. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabet Care 1998; 21: 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, ФАФОН, ФАГОТ). Сердечная недостаточность. 2003; 4 (5): 261–5.
[Karpov Yu.A., Mareev V.Yu., Chazova I.E. Rossiiskie programmy otsenki effektivnosti lecheniia fozinoprilom bol'nykh s arterial'noi gipertoniei i serdechnoi nedostatochnost'iu. Proekt TRI F (FLAG, FASON, FAGOT). Serdechnaia nedostatochnost'. 2003; 4 (5): 261–5 (in Russian).]
16. Pokrovskii V.M., Polischuk L.V. Cardiorespiratory synchronism in estimation of regulatory and adaptive organism status. J Integr Neurosci 2016; 15 (1): 19–35.
17. Рокотьянская Е.С. Влияние терапии хронической сердечной недостаточности III функционального класса на регуляторно-адаптивный статус. Кубанский научный мед. вестн. 2014; 5: 102–8.
[Rokotianskaia E.S. Vliianie terapii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti III funktsional'nogo klassa na reguliatsionno-adaptivnyi status. Kubanskii nauchnyi med. vestn. 2014; 5: 102–8 (in Russian).]
18. Канорский С.Г., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Преимущества терапии квинприлом у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью I–II функционального класса и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Кардиология. 2012; 52 (4): 31–7.
[Kanorskiy S.G., Tregubov V.G., Pokrovskii V.M. Preimushchestva terapii kvinaprilom u patients s arterial'noi gipertenziei i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu I–II funktsional'nogo klassa i sokhranennoi fraktsiei vybrosa levogo zheludochka. Kardiologiya. 2012; 52 (4): 31–7 (in Russian).]
19. Покровский В.М., Потягайло Е.Г., Абушкевич В.Г. и др. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма. Успехи физиологических наук. 2003; 34 (3): 68–77.
[Pokrovskii V.M., Potiagailo E.G., Abushevich V.G. et al. Serdechno-dykhatel'nyi sinkhronizm: vyavlenie u cheloveka, zavisimost' ot svoystv nervnoi sistemy i funktsional'nykh sostoianii organizma. Uspehi fiziologicheskikh nauk. 2003; 34 (3): 68–77 (in Russian).]

Информация об авторах / Information about the authors

Мерзлякова Светлана Николаевна – аспирант каф. терапии №2 фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: svetlana-90@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6940-0315>

Шубитидзе Иосиф Зурабович – врач-кардиолог кардиологического отд-ния стационара ГБУЗ ККБ №2. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4588-9515>

Трегубов Виталий Германович – д-р мед. наук, доц. каф. терапии №2 фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0635-3598>

Покровский Владимир Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. нормальной физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2761-6249>

Svetlana N. Merzlyakova – Graduate Student, Kuban State Medical University. E-mail: svetlana-90@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6940-0315>

Iosif Z. Shubitidze – cardiologist, Regional Clinical Hospital №2. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4588-9515>

Vitalii G. Tregubov – D. Sci. (Med.), Kuban State Medical University. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0635-3598>

Vladimir M. Pokrovskiy – D. Sci. (Med.), Full Prof., Kuban State Medical University. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2761-6249>

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.08.2018

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.06.2019