

ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ I-II ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КЛАССОВ

Канорский С. Г., Трегубов В. Г., Покровский В. М.

Цель. Определение наиболее оптимальной тактика терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) I-II функциональных классов (ФК) на базе оценки влияния препаратов различных классов на регуляторно-адаптивный статус (РАС).

Материал и методы. Участвовало 200 пациентов с ХСН I-II ФК на фоне гипертонической болезни (ГБ) I-II стадий, рандомизированных в две группы. Первую группу составляли 104 пациента (возраст $52,8 \pm 1,9$ лет), которым был назначен метопролола сукцинат замедленного высвобождения в дозе $87,7 \pm 7,6$ мг/сутки. Во вторую группу входило 96 пациентов (возраст $55,0 \pm 1,4$ лет), которым назначался квинаприл в дозе $21,0 \pm 5,5$ мг/сутки. Исходно и через 6 месяцев терапии проводились суточное мониторирование артериального давления, проба сердечно-дыхательного синхронизма, тредмилметрия с оценкой максимального потребления кислорода (VO_2max) при нагрузке, эхокардиография, определение N-концевого предшественника мозгового натрий-уретического гормона (NT-проBNP) плазмы крови.

Результаты. Оба препарата улучшали показатели диастолической функции левого желудочка, однако лишь квинаприл эффективно изменял его структурно-геометрические параметры и систолическую функцию. Только при лечении квинаприлом повышалась толерантность к физической нагрузке, увеличивалось VO_2max при нагрузке, более существенно снижался уровень NT-проBNP плазмы крови и улучшался РАС.

Заключение. Квинаприл имеет преимущества перед метопролола сукцинатом в терапии больных с ХСН I-II ФК на фоне ГБ I-II стадий в виде большего положительного влияния на структурные и функциональные кардиальные нарушения и позитивные сдвиги со стороны РАС.

Российский кардиологический журнал 2012, 5 (97): 46-51

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, метопролола сукцинат, квинаприл, сердечно-дыхательный синхронизм, регуляторно-адаптивный статус.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — один из наиболее частых и тяжелых синдромов в клинике внутренних болезней, финальная стадия большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы. Наиболее распространенная причина ХСН — артериальная гипертензия (АГ). Фремингемское исследование показало, что при снижении артериального давления (АД) уменьшается риск ХСН, причем не только вследствие более редкого развития инфаркта миокарда. В исследовании HUNET лечение АГ у лиц старше 80 лет сопровождалось снижением риска инсульта на 30% и общей смертности на 21%, но особенно эффективно удавалось предупреждать развитие ХСН — она встречалась на 64% реже [1].

Принято считать, что положительный результат базисной антигипертензивной терапии обусловлен достигаемым снижением АД независимо от используемого лекарственного средства. При этом основные классы антигипертензивных препаратов — диуретики, бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов к ангиотензину II одинаково подходят как для начального, так и для поддерживающего лечения. Между тем, их эффек-

¹ ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар; ² МБУЗ Городская больница № 2 «КМЛДО», Краснодар, Россия.

Канорский С. Г. — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии, Трегубов В. Г. * — к. м. н., врач-кардиолог кардиологического отделения стационара, Покровский В. М. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vgtregubov@mail.ru

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, БАБ — бета-адреноблокаторы, ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЗС — задняя стенка, ИВ — индекс времени, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, РАС — регуляторно-адаптивный статус, САД — систолическое артериальное давление, СДС — сердечно-дыхательный синхронизм, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, NT-проBNP — N-концевой предшественник мозгового натрий-уретического гормона, VO_2max — максимальное потребление кислорода, V_A — пиковая скорость трансмитрального диастолического потока А, V_E — пиковая скорость трансмитрального диастолического потока Е, DT_E — время замедления трансмитрального диастолического потока Е, E/A — отношение пиковых скоростей трансмитральных диастолических потоков Е и А, IVRT — время изоволюметрического расслабления левого желудочка.

Рукопись получена 16.03.2012

Принята к публикации 10.09.2012

тивность может быть различной даже у сходного контингента пациентов. Следовательно, существуют ситуации, в которых определенные средства окажутся предпочтительными [2]. Скорость формирования и прогрессирования ХСН, её тяжесть у большинства больных определяются своевременно начатой и адекватно подобранной фармакотерапией [3]. В то же время не удовлетворяющее пациента качество лечения может быть следствием недооценки не только клинико-морфологических признаков заболевания, но и особенностей функционального состояния организма — резерва его прямых и опосредованных физиологических реакций, направленных на поддержание гомеостаза [4].

Поэтому медикаментозная терапия ХСН нуждается в чувствительных методах контроля эффективности и безопасности, учитывающих не только динамику сердечно-сосудистого ремоделирования, но и способность организма к регуляции и адаптации. Так как любой регуляторно-адаптивный сдвиг — следствие многоуровневой реакции вегетативной нервной системы, при оценке функционального состояния организма необходимо исходить из представлений о комплексном взаимодействии вегетативных функций, их взаимосвязи

с окружающей средой. Для объективной количественной оценки состояния регуляторно-адаптивного статуса (РАС) предложена проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), учитывающая взаимодействие двух важнейших функций вегетативного обеспечения – сердечной и дыхательной. Проба основана на тесной функциональной связи центральных механизмов ритмогенеза сердца и дыхания, возможности произвольного управления ритмом дыхания, участии многоуровневых афферентных и эфферентных структур центральной нервной системы [5].

Целью настоящего исследования было определение оптимальной тактики терапии ХСН II функционального класса (ФК) у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) на базе оценки влияния препаратов различных классов на РАС.

Материал и методы

В исследовании участвовало 200 пациентов с ХСН I–II ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца на фоне ГБ I–II стадий, рандомизированных в две группы, которые в течение предшествующих 10 дней не принимали ни один из препаратов тестируемых групп по независимым от исследования причинам и дали письменное информированное согласие на участие в исследовании после ознакомления с его протоколом. Критериями включения считали наличие клинических проявлений ХСН в сочетании с пройденной дистанцией 6-минутной ходьбы (для I ФК 426–550 м, для II ФК 301–425 м). Первую группу составляли 104 пациента, которым был назначен метопролола сукцинат замедленного высвобождения, во вторую группу входило 96 пациентов, которым назначался квинаприл (табл. 1). Проведенное исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Исходно и через 6 месяцев выполнялось комплексное обследование:

– тредмилметрия с контролем показателей газообмена на аппаратах SHILLER CARDIOVIT CS 200 (Швейцария) и OXYCON ALPHA (Германия), по протоколу Вгисе, включавшая 4 ступени нагрузок по 3 минуты каждая – для оценки толерантности к физической нагрузке, максимального потребления кислорода

Таблица 1
Клиническая характеристика обследованных пациентов с ХСН I–II ФК (M±m)

Показатель	Метопролола сукцинат (n=104)	Квинаприл (n=96)
I ФК, %	49,0	51,0
II ФК, %	51,0	49,0
Возраст, годы	52,8±1,9	55,0±1,4
Пол, м/ж	56/48	46/50
Анамнез гипертонической болезни, годы	6,1±1,1	5,6±0,9
Индекс массы тела, кг/м ²	27,1±0,7	27,8±0,6
Суточная доза, мг	87,7±7,6	21,0±5,5
Сопутствующая терапия: индапамид ретард 1,5 мг/сутки, %	50,9	48,9

(VO₂max) при нагрузке и выявления скрытой коронарной недостаточности;

– эхокардиография на ультразвуковом аппарате ALOKA SSD 5500 (Япония) датчиком 3,25 МГц по стандартной методике для определения структурного и функционального состояния миокарда;

– суточное мониторирование АД на аппарате МН СДП 2 (Россия) для определения суточного профиля АД и контроля эффективности терапии;

– тест определения уровня N-концевого предшественника мозгового натрий-уретического гормона (NT-proBNP) в плазме крови на аппарате COBAS E (Швейцария) для верификации ХСН;

– проба СДС на аппарате ВНС МИКРО (Россия) для оценки состояния РАС организма [6], заключающаяся в установлении синхронизации между заданным ритмом дыхания и сердцебиений при высокочастотном дыхании в такт вспышкам фотостимулятора. В ходе пробы анализировались исходная частота сердечных сокращений (ЧСС), минимальная и максимальная границы диапазона синхронизации, диапазон синхронизации, длительность развития СДС на минимальной и максимальной его границах, индекс РАС, интегрирующего два наиболее информативных параметра СДС (индекс РАС = диапазон синхронизации

Таблица 2
Показатели суточного мониторирования АД у пациентов с ХСН I–II ФК исходно и через 6 месяцев терапии метопролола сукцинатом (M±m)

Показатель	Исходно (n=104)		Через 6 месяцев (n=104)	
	День	Ночь	День	Ночь
САД, мм рт.ст.	146,3±4,8	130,7±4,7	121,6±4,7*	111,3±3,5*
ДАД, мм рт.ст.	94,9±3,0	87,3±4,8	83,7±4,0*	72,5±4,3*
ИБ САД, %	44,6±2,1	47,2±4,3	25,0±2,3*	24,0±3,0*
ИБ ДАД, %	45,5±2,9	41,7±5,5	23,6±2,0*	24,8±2,2*

Примечание: здесь и далее – * p<0,05 при сравнении с исходным значением показателя.

Сокращения: ДАД – диастолическое артериальное давление, ИВ – индекс времени, САД – систолическое артериальное давление.

Таблица 3

Показатели суточного мониторирования АД у пациентов с ХСН I–II ФК исходно и через 6 месяцев терапии квинаприлом (M±m)

Показатель	Исходно (n=96)		Через 6 месяцев (n=96)	
	День	Ночь	День	Ночь
САД, мм рт.ст.	148,7±4,7	130,3±5,3	121,5±3,7*	110,4±5,1*
ДАД, мм рт.ст.	94,1±3,7	86,0±5,3	85,9±3,7*	72,0±4,3*
ИВ САД, %	44,4±3,2	50,4±4,2	25,8±2,3*	24,8±2,4*
ИВ ДАД, %	45,2±2,7	43,9±5,8	24,4±2,7*	23,1±3,1*

Таблица 4

Показатели СДС у пациентов с ХСН I–II ФК исходно и через 6 месяцев терапии (M±m)

Показатель	Метопролола сукцинат (n=104)		Квинаприл (n=96)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
Исходная ЧСС в минуту	79,8±2,0	67,5±1,6**	74,5±1,5	72,8±1,4
Минимальная граница диапазона, кардиореспираторные циклы в минуту	78,7±1,8	68,5±1,7**	71,4±1,4	76,5±1,3**
Максимальная граница диапазона, кардиореспираторные циклы в минуту	85,6±1,8	73,6±1,6**	76,9±1,4	85,1±1,6**
Диапазон синхронизации, кардиореспираторные циклы в минуту	7,6±0,4	6,2±0,6*	7,2±0,5	9,6±0,5**
Длительность развития СДС на минимальной границе, кардиоциклы	21,5±1,4	16,1±1,1*	18,5±0,7	15,3±1,1*
Длительность развития СДС на максимальной границе, кардиоциклы	28,0±2,3	19,6±1,8*	20,6±1,2	17,0±1,2*
Индекс PAC	45,8±3,7	49,6±4,9	40,9±2,6	70,6±5,1**

Примечание: здесь и далее – ** p<0,01 при сравнении с исходным значением показателя.

Сокращения: PAC – регуляторно-адаптивный статус, СДС – сердечно-дыхательный синхронизм, ЧСС – частота сердечных сокращений.

ции/длительность развития СДС на минимальной границе × 100 [7]. Проба проводилась в изолированном помещении после 10–15 минутного отдыха. Перед ней исключались курение и употребление продуктов, содержащих кофеин в течение часа.

Критериями исключения являлись алкогольная и наркотическая зависимость, острые церебральные и коронарные события в ближайшие 12 месяцев, стенокардия напряжения, хроническая фибрилляция и трепетание предсердий, синоатриальная и атриовентрикулярная блокады, кардио- и нейрохирургические вмешательства в анамнезе, дыхательная, почечная и печеночная недостаточность, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболеваниями в фазе обострения, декомпенсированные эндокринные расстройства.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась методами вариационной статистики при помощи пакета Microsoft Excel 2007 с применением алгоритма прямых разностей по Монцевичюте-Эрингене, расчетом средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m) и коэффициента достоверности Стьюдента (t). Различия признавались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

В соответствии с данными суточного мониторирования АД на фоне терапии метопролола сукцинатом достоверно уменьшались систолическое АД (САД) днём (на 16,9%) и ночью (на 14,8%), диастолическое АД (ДАД)

днём (на 11,8%) и ночью (на 17%), индекс времени (ИВ) САД днём (на 44%) и ночью (49,2%), ИВ ДАД днём (на 48,1%) и ночью (на 40,5%) (табл. 2). В результате терапии квинаприлом достоверно уменьшались САД днём (на 18,3%) и ночью (на 15,3%), ДАД днём (на 8,7%) и ночью (на 16,3%), ИВ САД днём (на 41,9%) и ночью (50,8%), ИВ ДАД днём (на 46%) и ночью (на 47,4%) (табл. 3). Указанная динамика свидетельствует об адекватном контроле АД у пациентов обеих групп.

Результаты проведенной пробы СДС показали, что на фоне терапии метопролола сукцинатом достоверно уменьшались исходная ЧСС (на 15,4%), минимальная граница диапазона (на 13%), максимальная граница диапазона (на 14%), диапазон синхронизации (на 18,4%), длительность развития СДС на минимальной (на 25,1%) и максимальной (на 30%) границах; существенно не изменялся индекс PAC. Перечисленные изменения демонстрируют отсутствие однонаправленной позитивной динамики PAC пациентов. В результате терапии квинаприлом достоверно увеличивались минимальная (на 6,7%) и максимальная (на 9,6%) границы диапазона синхронизации, диапазон синхронизации (на 25%), индекс PAC (на 42,1%); уменьшались длительность развития СДС на минимальной (на 17,3%) и максимальной (на 17,5%) границах, существенно не изменялась исходная ЧСС. Указанная динамика отражает значительное улучшение PAC у обследованных пациентов (табл. 4).

Результаты эхокардиографии показали, что на фоне терапии метопролола сукцинатом достоверно увеличи-

Таблица 5

Показатели эхокардиографии у пациентов с ХСН I–II ФК исходно и через 6 месяцев терапии (M±m)

Показатель	Метопролола сукцинат (n=104)		Квинаприл (n=96)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
КДР, мм	48,7±0,7	48,2±0,7	49,7±0,4	47,9±0,4*
ЗС ЛЖ, мм	9,6±0,2	9,3±0,2	9,9±0,2	9,4±0,1**
МЖП, мм	10,4±0,3	10,1±0,2	11,1±0,1	10,7±0,1**
ФВ ЛЖ, %	62,0±1,2	63,5±1,1	59,8±0,6	63,8±0,8*
ЛП, мм	39,4±0,6	39,0±0,7	40,2±0,5	39,1±0,4*
V _E , см/с	56,3±2,1	63,4±2,4**	56,5±2,6	63,0±2,6**
V _A , см/с	73,8±1,6	70,2±1,8*	75,6±2,5	69,5±2,9*
E/A	0,77±0,03	0,91±0,03*	0,77±0,02	0,92±0,02*
DT _E , мс	239,8±9,1	227,0±9,0	244,8±10,6	225,9±11,7
IVRT, мс	119,1±5,5	107,8±4,3*	123,3±4,9	107,6±5,3*

Сокращения: КДР – конечный диастолический размер, ЗС – задняя стенка, ЛЖ – левый желудочек, МЖП – межжелудочковая перегородка, ФВ – фракция выброса, ЛП – левое предсердие, V_E – пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E, V_A – пиковая скорость трансмитрального диастолического потока A, E/A – отношение пиковых скоростей трансмитральных диастолических потоков E и A, DT_E – время замедления трансмитрального диастолического потока E, IVRT – время изоволюметрического расслабления левого желудочка.

вались пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E (V_E) (на 11,2%), отношение пиковых скоростей трансмитральных диастолических потоков E и A (E/A) (на 15,4%); уменьшались пиковая скорость трансмитрального диастолического потока A (V_A) (на 4,9%), время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT) (на 9,3%); существенно не изменялись конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), толщина задней стенки (ЗС) ЛЖ и межжелудочковой перегородки (МЖП), ФВ ЛЖ, передне-задний размер левого предсердия (ЛП), время замедления трансмитрального диастолического потока E (DT_E). Перечисленные изменения демонстрируют умеренное улучшение функциональных свойств сердца пациентов. В результате терапии квинаприлом достоверно увеличивались ФВ ЛЖ (на 6,3%), V_E (на 10,3%), E/A (на 16,3%); уменьшались толщина КДР ЛЖ (на 3,6%), ЗС ЛЖ (на 5,1%) и МЖП (на 3,6%), передне-задний размер ЛП (на 2,7%), V_A (на 4,9%), IVRT (на 9,3%), существенно не изменялось DT_E. Указанная динамика отражает значительное улучшение структурного и функционального состояния сердца пациентов (табл. 5).

В соответствии с данными тредмилотрии на фоне терапии метопролола сукцинатом двойное произведение и максимальная нагрузка достоверно не изменялись. Следовательно, толерантность больных к нагрузкам существенно не изменялась. В результате терапии квинаприлом достоверно увеличивалась максимальная нагрузка (на 12,9%); существенно не изменялось двойное произведение, что говорит в пользу повышения толерантности к нагрузкам (табл. 6).

На фоне терапии метопролола сукцинатом достоверно уменьшалось содержание NT-proBNP в плазме крови (на 16%), существенно не изменялось VO₂max при нагрузке, что отражает умеренное снижение нейрогуморальной активности. В результате терапии квинаприлом уменьшалось содержание NT-proBNP в плазме крови

(на 21,8%), увеличивалось VO₂max при нагрузке (на 12,6%), что соответствует значительному снижению нейрогуморальной активности (табл. 7).

Обсуждение

Известно, что при проведении пробы СДС расширение диапазона синхронизации и укорочение времени его развития на минимальной и максимальной границах, увеличение индекса РАС свидетельствуют об улучшении регуляторно-адаптивных возможностей [8]. Результаты исследования показали, что на фоне терапии метопролола сукцинатом у пациентов с ХСН I–II ФК и ГБ I–II стадий в течение 6 месяцев уменьшение диапазона синхронизации сопровождалось уменьшением длительности его развития на минимальной и максимальной границах, недостоверным увеличением индекса РАС и, следовательно, отсутствием значимой позитивной динамики РАС. Указанные изменения соответствовали умеренному регрессу диастолической дисфункции ЛЖ и снижению нейрогуморальной активности при отсутствии существенного улучшения структурно-геометрических показателей миокарда и повышения толерантности к нагрузкам.

Установлено, что БАБ уменьшают некроз, апоптоз и количество гибернирующих кардиомиоцитов, повышают плотность и афинность бета-адренорецепторов, снижают гипертрофию и степень ишемии миокарда, выраженность желудочковых эктопий, оказывают антифибрилляторное действие, что проявляется замедлением прогрессирования ХСН и снижением риска внезапной смерти [9, 10]. Кроме того, при длительном лечении БАБ ингибируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) и систему цитокинов [11, 12].

Эффективность метопролола сукцината при лечении ХСН ранее убедительно доказана в исследовании MERIT–HF, в котором общая смертность снижалась на 34% по сравнению с плацебо [13]. Способность

Таблица 6

Показатели тредмилметрии у пациентов с ХСН I–II ФК исходно и через 6 месяцев терапии (M±m)

Показатель	Метопролола сукцинат (n=104)		Квинаприл (n=96)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
Двойное произведение	273,6±10,9	253,4±12,2	273,5±11,8	251,1±12,7
Максимальная нагрузка (METs)	9,4±0,4	9,7±0,5	8,8±0,5	10,1±0,4*

Таблица 7

Показатели уровня NT-проBNP плазмы крови и VO₂max при нагрузке у пациентов с ХСН I–II ФК исходно и через 6 месяцев терапии (M±m)

Показатель	Метопролола сукцинат (n=104)		Квинаприл (n=96)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
NT-проBNP, пг/мл	467,1±22,7	392,5±28,4*	481,2±28,8	376,4±26,2*
VO ₂ max, мл × кг ⁻¹ × мин. ⁻¹	17,4±0,6	18,4±0,6	17,3±0,8	19,8±0,7*

Сокращения: NT-проBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического гормона, VO₂max – максимальное потребление кислорода.

метопролола уменьшать риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ была продемонстрирована в исследовании MAPHY, где показано снижение общей смертности, смертности от ишемической болезни сердца и инсульта, уменьшение риска внезапной смерти [14]. В исследованиях APSIS и IMAGE показана высокая антиангинальная эффективность метопролола при лечении стабильной стенокардии [15, 16]. Достоверное снижение риска повторного инфаркта миокарда и фибрилляции желудочков при лечении метопрололом отмечались в исследованиях MIAMI и COMMIT/CCS-2 [17, 18].

Следует отметить, что метопролол обладает высокой липофильностью. Предполагается, что именно липофильные БАБ легко проникают через гематоэнцефалический барьер и, тем самым, поддерживают высокий парасимпатический тонус в головном мозге. Комбинация прямого антиишемического эффекта, обусловленного селективной бета₁-адреноблокадой, а также сохранение достаточного парасимпатического тонуса в центральной нервной системе и на периферии объясняет нейромодулирующее и органопротективное действие метопролола [19]. Однако не исключено, что в ситуациях с клинически маловыраженной ХСН, когда проявления гиперсимпатикотонии незначительны, БАБ могут вызывать лишь однонаправленные вегетативные эффекты. При этом адекватный контроль АГ и положительное влияние на органы-мишени не всегда могут сопровождаться улучшением РАС.

В результате терапии квинаприлом у пациентов с ХСН I–II ФК на фоне ГБ I–II стадий в течение 6 месяцев достоверно улучшалось структурное и функциональное состояние миокарда, повышалась толерантность к физической нагрузке, уменьшалась нейрогуморальная активность. Указанные позитивные сдвиги сопровождались значительным улучшением РАС обследованных.

Известно, что эффективность квинаприла при лечении ХСН доказана в крупных многоцентровых исследо-

ваниях [20, 21]. Его высокая липофильность обеспечивает возможность подавления активности АПФ не только в кровяном русле, но и в тканях. Применение квинаприла при систолической ХСН (ФВ ЛЖ≤40%) в дозе 20 мг/сутки сопровождалось у 94% больных переходом из III во II ФК по NYHA. В группе сравнения лечение каптоприлом в дозе 50 мг/сутки только в 78% случаев улучшало ФК с III до II [22].

В рандомизированном исследовании у пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца применение квинаприла в дозе 20 мг/сутки в течение 3 лет приводило, в сравнении с плацебо, к уменьшению риска сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и клинически значимого нарушения перфузии коронарных артерий [23]. Эффективность квинаприла доказана и у больных с АГ и избыточной массой тела. В группе квинаприла, применявшегося в дозе 20–40 мг/сутки, частично в комбинации с диуретиком, отмечалось более частое достижение целевого уровня АД (у 74% пациентов) по сравнению с контрольной группой (только у 46% больных) [24].

У пациентов с ГБ и нормальной систолической функцией ЛЖ ингибиторы АПФ оказывают незначительное влияние на сердечный выброс. При их применении, в отличие от других вазодилататоров, не развивается рефлекторного учащения сердечного ритма. Это может быть сопряжено с изменением чувствительности барорецепторов, легкой стимуляцией парасимпатической и/или снижением гиперактивности симпатической нервной системы. Кроме того, ангиотензин II, повышая симпатический тонус, стимулирует секрецию катехоламинов в мозговом слое надпочечников. Поэтому ингибиторы АПФ вследствие сбалансированного подавления нейрогуморальной активации (снижения уровней адреналина, норадреналина, вазопрессина, повышения уровня брадикинина в плазме), ослабления вазоконстрикции и усиления выработки оксида азота улучшают расслабление и растяжимость сердца, вызывают регресс гипертрофии ЛЖ, улучшают нарушенную функцию эндотелия [25].

Поскольку регуляторно-адаптивные возможности организма опосредуются взаимодействием двух отделов вегетативной нервной системы (симпатического и парасимпатического) на периферии, можно предположить, что в нашем исследовании квинаприл улучшал РАС вследствие оптимальной коррекции вегетативного дисбаланса.

Литература

- Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (18): 1887–98.
- Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *Br. Med. J.* 2009; 338: b1665. doi: 10.1136/bmj.b1665.
- Tsutamoto T., Sakai H., Nishiyama K. et al. Direct comparison of transcardiac increase in brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP and prognosis in patients with chronic heart failure. *Circ. J.* 2007; 71 (12): 1873–8.
- Agadzhanyan N.A., Bykov A.T., Trukhanov A.I. Modern technologies of recreational medicine. M.: Meditsina 2004; 288 p. Russian (Агаджанян Н.А., Быков А.Т., Труханов А.И. Современные технологии восстановительной медицины. М.: Медицина 2004; 288 с.).
- Pokrovskiy V.M. Heart rhythm formation in the organism of humans and animals. Krasnodar: Kuban-Kniga 2007; 143 p. Russian (Покровский В.М. Формирование ритма сердца в организме человека и животных. Краснодар: Кубань-Книга 2007; 143 с.).
- Pokrovskiy V.M., Ponomarev V.V., Artyushkov V.V. et al. System for determining cardio-respiratory synchronism in a human. 2009; Russia, patent 86860. Russian (Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В. и др. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека. 2009; Россия, патент 86860).
- Pokrovskiy V.M. Cardio-respiratory synchronism in assessment of regulatory-adaptive capabilities of an organism. Krasnodar: Kuban-Kniga 2010; 244 p. Russian (Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей органов организма. Краснодар: Кубань-Книга 2010; 244 с.).
- Pokrovskiy V.M., Potyagaylo E.G., Abushkevich V.G. et al. Cardio-respiratory synchronism: determining in a person, dependency on properties of the nervous system and functional conditions of the organism. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* 2003; 3: 68–77. Russian (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; 3: 68–77).
- Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334 (21): 1349–55.
- Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Australia. New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *Lancet* 1997; 349 (9049): 375–80.
- Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T. Chronic heart failure. Select lectures on cardiology. M.: GEOTAR-Media 2006; 432 p. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа 2006; 432 с.).
- Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Skvortsov A.A. et al. Clinical hemodynamic and neurohumoral effects of long-term treatment by beta-blocker bisoprolol in persons with severe chronic heart failure. *Kardiologiya* 2003; 43 (10): 11–22. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Скворцов А.А. и др. Клинико-гемодинамические и нейрогуморальные эффекты длительной терапии бета-адреноблокатором бисопрололом больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология* 2003; 43 (10): 11–22).
- MERIT-HF Study Group. Effects of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized International Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353 (9169): 2001–7.
- Wikstrand J., Warnold I., Tuomilehto J. et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY Study. *Hypertension* 1991; 17 (4): 579–88.
- Rehnqvist N., Hjemdahl P., Billing E. et al. Treatment of stable angina pectoris with calcium antagonists and beta-blockers. The APSIS study. *Angina Prognosis study in Stockholm. Cardiologia* 1995; 40 (12 suppl. 1): 301.
- Savonitto S., Ardissio D., Egstrup K. et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the international multicenter angina exercise (IMAGE) study. *JACC* 1996; 27 (2): 311–6.
- Chen Z.M., Pan H.C., Chen Y.P. et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9497): 1622–32.
- The MIAMI Trial Research Group: Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI): A randomized placebo-controlled international trial. *Eur. Heart J.* 1985; 6 (3): 199–226.
- Hjalmarson A. Effects of beta blockade on sudden cardiac death during acute myocardial infarction and the postinfarction period. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80 (9): 35–9.
- Pflugfelder P.W., Baird M.G., Tonkon MJ, et al. Clinical consequences of angiotensin-converting enzyme inhibitor withdrawal in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of quinapril. *JACC* 1993; 22 (6): 1557–63.
- Beynon J.H., Pathy M.S. An open, parallel group comparison of quinapril and captopril, when added to diuretic therapy, in the treatment of elderly patients with heart failure. *Curr. Med. Res. Opin.* 1997; 13 (10): 583–92.
- Acanfora D., Furgi G., Trojano L. et al. Quinapril in patients with congestive heart failure: controlled trial versus captopril. *Am. J. Ther.* 1997; 4 (5–6): 181–8.
- Pitt B., O'Neill B., Feldman R. et al. QUIET Study Group. The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET) evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am. J. Cardiol.* 2001; 87 (9): 1058–63.
- Belenkov Yu.N., Chazova I.E., Mychka V.B. Multicenter randomized open research on studying efficiency of lifestyle change and treatment by ACE inhibitors (Quinapril) in persons with obesity and arterial hypertension (ESC). *Arterialnaya gypertensia* 2003; 9 (6): 2009–11. Russian (Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Мычка В.Б. Многоцентровое рандомизированное открытое исследование по изучению эффективности изменения образа жизни и терапии ингибиторами АПФ (квинаприлом) у больных ожирением и артериальной гипертензией (ЭКО). *Артериальная гипертензия* 2003; 9 (6): 2009–11).
- Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J.J. et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2004; 25 (16): 1454–70.

Заключение

1. Квинаприл, в сравнении с метопрололом, оказывал большее положительное влияние на структурные и функциональные кардиальные нарушения.

2. Успех применения квинаприла связан не только с регрессом сердечного ремоделирования, но и позитивными сдвигами со стороны регуляторно-адаптивного статуса.

Antihypertensive therapy effects on regulatory and adaptive status of patients with Functional Class I–II chronic heart failure

Kanorskiy S.G.¹, Tregubov V.G.^{2*}, Pokrovskiy V.M.¹

Aim. To identify the optimal therapeutic strategy in Functional Class (FC) I–II chronic heart failure (CHF), in accordance with the effects of different drug classes on the regulatory and adaptive status (RAS).

Material and methods. The study included 200 patients with FC I–II CHF, who were randomised into two groups. The first group included 104 patients (mean age 52.8±1.9 years) who received metoprolol succinate extended-release in the mean daily dose of 87.7±7.6 mg. The second group included 96 patients (mean age 55.0±1.4 years) receiving quinapril in the mean daily dose of 21.0±5.5 mg. At baseline and 6 months later, 24-hour blood pressure monitoring, the cardio-respiratory synchronism test, treadmill test with the VO₂max assessment, echocardiography, and the measurement of the plasma levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were performed.

Results. Both medications improved the parameters of left ventricular (LV) diastolic function. However, only quinapril effectively improved LV structure, geometry, and systolic function. Only in the quinapril group, exercise capacity and stress test VO₂max increased, while the reduction in NT-proBNP levels, together with the improvement in RAS parameters, was more pronounced.

Conclusion. Compared to metoprolol succinate, quinapril demonstrated more pronounced positive effects on cardiac structure and function, as well as on RAS parameters, in patients with FC I–II CHF.

Russ J Cardiol 2012, 5 (97): 46–51

Key words: chronic heart failure, metoprolol succinate, quinapril, cardio-respiratory synchronism, regulatory and adaptive status.

¹Kuban State Medical University, Krasnodar; ²City Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia.