

# Оценка влияния терапии фозиноприлом и зофеноприлом на регуляторно-адаптивный статус пациентов с диастолической хронической сердечной недостаточностью

С.Н. Недвецкая<sup>✉1</sup>, В.Г. Трегубов<sup>1</sup>, И.З. Шубитидзе<sup>2</sup>, В.М. Покровский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

✉svetlana-90@mail.ru

## Аннотация

**Цель.** Оценить влияние комбинированной терапии с применением фозиноприла или зофеноприла на регуляторно-адаптивные возможности пациентов с диастолической хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

**Материалы и методы.** Исследование выполнено с участием 80 пациентов кардиологического отделения стационара с ХСН I–II функциональных классов по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, имеющих фракцию выброса левого желудочка 50% и более вследствие гипертонической болезни (ГБ) III стадии и/или ишемической болезни сердца (ИБС), которые были разделены на две группы: в 1-й группе назначался фозиноприл (14,7±4,2 мг/сут, n=40), во 2-й группе – зофеноприл (22,5±7,5 мг/сут, n=40). Все пациенты дополнительно получали небиволол (7,1±2,0 и 6,8±1,9 мг/сут), при наличии показаний назначались аторвастатин и ацетилсалициловая кислота в кишечнорастворимой оболочке. В начале терапии и через 24 нед выполнялись: количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса – регуляторно-адаптивных возможностей посредством пробы сердечно-дыхательного синхронизма, эхокардиография, тест с 6-минутной ходьбой, тредмил-тест, исследование концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови и оценка качества жизни.

**Результаты.** Терапия с применением фозиноприла в сравнении с зофеноприлом в большей степени повышала регуляторно-адаптивные возможности (на 66,5%,  $p<0,01$ , и 50,6%,  $p<0,01$ ). В 1-й группе более выражено повышалась толерантность к физической нагрузке: увеличивалась дистанция теста с 6-минутной ходьбой (на 27,2%,  $p<0,05$ , и 24,3%,  $p<0,05$ ), снижался функциональный класс ХСН (от II к I у 57% пациентов, в 17% случаев ХСН не регистрировалась, и от II к I у 29% пациентов, в 11% случаев ХСН не регистрировалась) соответственно. В обеих группах наблюдались сопоставимые улучшения диастолической функции сердца (уменьшалось  $V_e/V_e'$  на 37,8%,  $p<0,01$ , и 36,3%,  $p<0,01$ ), снижение нейрогуморальной гиперактивации (снижался NT-proBNP на 40,9%,  $p<0,01$ , и 37,3%,  $p<0,01$ ), повышение качества жизни (уменьшение суммы негативных баллов на 69,5%,  $p<0,01$ , и 64,9%,  $p<0,01$ ) соответственно. С контрольной группой полученные данные не сопоставлялись.

**Заключение.** У пациентов с диастолической ХСН вследствие ГБ и/или ИБС в составе комбинированной терапии назначение фозиноприла, в сравнении с зофеноприлом, может быть предпочтительнее ввиду более выраженного позитивного воздействия на регуляторно-адаптивные возможности.

**Ключевые слова:** регуляторно-адаптивные возможности, хроническая сердечная недостаточность, фозиноприл, зофеноприл.

**Для цитирования:** Недвецкая С.Н., Трегубов В.Г., Шубитидзе И.З., Покровский В.М. Оценка влияния терапии фозиноприлом и зофеноприлом на регуляторно-адаптивный статус пациентов с диастолической хронической сердечной недостаточностью. CardioСоматика. 2019; 10 (4): 23–28. DOI: 10.26442/22217185.2019.4.190657

Original Article

## Evaluation of the influence of the therapy with fosinopril and zofenopril on the regulatory-adaptive status of patients with diastolic chronic heart failure

Svetlana N. Nedvetskaya<sup>✉1</sup>, Vitalii G. Tregubov<sup>1</sup>, Iosif Z. Shubitidze<sup>2</sup>, Vladimir M. Pokrovskiy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russia;

<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital №2, Krasnodar, Russia

✉svetlana-90@mail.ru

## Abstract

**Aim.** Evaluate the influence of combination therapy with fosinopril or zofenopril on the regulatory-adaptive status (RAS) of patients with diastolic chronic heart failure (CHF).

**Materials and methods.** The study was performed on 80 patients of the cardiology department of the hospital with CHF I–II functional class by NYHA with left ventricle ejection fraction  $\geq 50\%$  because of hypertensive disease (HD) of III stage and/or coronary heart disease (CHD), which were divided into two groups: in group I, fosinopril was prescribed (14.7±4.2 mg/day, n=40), in group II – zofenopril (22.5±7.5 mg/day, n=40). All patients additionally received nebivolol (7.1±2.0 mg/day and 6.8±1.9 mg/day), in the presence of indications appointed atorvastatin and acetylsalicylic acid in the intestinal shell. Initially and after 24 weeks we

re performed: quantitative assessment of regulatory-adaptive status – regulatory-adaptive capabilities by cardio-respiratory synchronism test, echocardiography, six-minute walking test, treadmill-test, a study of concentration of the N-terminal precursor of the natriuretic brain peptide level in plasma and evaluation of quality of life.

**Results.** Therapy, using fasinopril, in comparison with zofenopril, more improved RAS (by 66.5%,  $p < 0.01$  and 50.6%,  $p < 0.01$ ). In the group of fasinopril more pronounced increased tolerance to physical activity: increased test distance with a six-minute walk (by 27.2%,  $p < 0.05$  and 24.3%,  $p < 0.05$ ), decreased functional class of CHF (from II to I in 57% of patients, in 17% of cases of CHF was not registered and from II to I in 29% of patients, in 11% of cases of CHF was not registered) respectively. In both groups, a comparable improvement in cardiac diastolic function was observed (decreased  $V_e/V_e'$  by 37.8%,  $p < 0.01$  and 36.3%,  $p < 0.01$ ), reduction of neurohumoral hyperactivity (NT-proBNP decreased by 40.9%,  $p < 0.01$  and 37.3%,  $p < 0.01$ ), improving the quality of life (decrease in the amount of negative points by 69.5%,  $p < 0.01$ , and 64.9%,  $p < 0.01$ ) respectively. The data obtained were not compared with the control group.

**Conclusion.** In patients with diastolic CHF because of HD and/or IHD as part of the combination pharmacotherapy, the use of fasinopril, in comparison with zofenopril, may be preferable because of a more pronounced positive impact on regulatory and adaptive capabilities.

**Key words:** regulatory and adaptive capabilities, chronic heart failure, fasinopril, zofenopril.

**For citation:** Nedvetskaya S.N., Tregubov V.G., Shubitidze I.Z., Pokrovskiy V.M. Evaluation of the influence of the therapy with fasinopril and zofenopril on the regulatory-adaptive status of patients with diastolic chronic heart failure. *Cardiosomatics*. 2019; 10 (4): 23–28. DOI: 10.26442/22217185.2019.4.190657

**Х**роническая сердечная недостаточность (ХСН) на сегодняшний день является одной из главных проблем здравоохранения и уже была названа пандемией, так как в мире около 26 млн человек страдают этим заболеванием. В России ее распространенность достигает 7–10% [1]. Основными причинами развития ХСН являются гипертоническая болезнь – ГБ (95,5%) и ишемическая болезнь сердца – ИБС (69,7%), а также их сочетание. Главным фактором ухудшения прогноза при ХСН является снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). По данным российского эпидемиологического исследования ЭПОХА доля пациентов с ХСН и сохраненной систолической функцией (ФВ  $\geq 50\%$ ) увеличилась на 21,5% и составила 53% [2]. Вероятной причиной развития ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ является диастолическая дисфункция. Ее прогрессирование, особенно в отсутствие адекватной гипотензивной и антиангинальной терапии, приводит к развитию диастолической СН [3]. Следование клиническим рекомендациям, а также выявление риска неблагоприятного прогноза при ХСН с применением клинических и лабораторных маркеров помогают выбрать оптимальную лечебную стратегию при ведении пациента, однако они не учитывают общее функциональное состояние организма.

Представители многочисленного класса ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), рекомендованные в лечении данной нозологии, имеют различия по фармакохимическим свойствам. Это проникновение через гематоэнцефалический барьер, химическая структура, пути выведения из организма. 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 це-

левых цифр артериального давления (АД), частоты пульса и органопротективности, 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 профиля, при гинекологических и акушерских патологиях, а также в спортивной медицине и при наличии психиатрических заболеваний [4]. Основываясь на изменении регуляторно-адаптивных возможностей, определялась результативность медикаментозной терапии у пациентов с систолической и диастолической ХСН [5].

В современной литературе отсутствуют сведения об оценке влияния ИАПФ на РАС пациентов с диастолической ХСН вследствие ГБ III стадии и/или ИБС. Поэтому поиск оптимальных ИАПФ, положительно влияющих не только на функцию или структуру органов-мишеней, но и на РАС, представляется актуальным.

**Цель исследования** – оценить влияние комбинированной терапии с применением фазиноприла или зофеноприла на регуляторно-адаптивные возможности у пациентов с диастолической ХСН вследствие ГБ и/или ИБС.

**Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с диастолической ХСН и дозы основных применяемых фармакопрепаратов (M±SD)**  
**Table 1. Baseline characteristics of patients with diastolic heart failure and doses of basic pharmacological pharmaceutical drugs used (M±SD)**

Показатель	Фазиноприл (n=40)	Зофеноприл (n=40)
Возраст, лет	56,1±7,6	58,8±6,7
Пол, мужчины/женщины	19/21	21/19
Анамнез ГБ, годы	10,6±3,5	8,5±2,1
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,7±4,8	28,8±5,7
ИАПФ, мг/сут	14,7±4,2	22,5±7,5
Небиволол, мг/сут	7,1±2,0	6,8±1,9

**Таблица 2. Методы исследования**  
Table 2. Research methods

Метод	Аппарат	Цель исследования
Проба СДС [6]	ВНС МИКРО (Россия)	Определение регуляторно-адаптивных возможностей
ЭхоКГ	TOSHIBA NEMIO XG (Япония)	Оценка структурного и функционального состояния сердца
Т6МХ		Определение ФК ХСН
Тредмил-тест	ST-1212 DIXION (Корея)	Выявление скрытой коронарной недостаточности и оценки толерантности к нагрузке
Определение концентрации NT-proBNP	COBAS E (Швейцария)	Верификация ХСН, оценка ее выраженности и контроль эффективности терапии
Анкетирование	Миннесотский опросник для пациентов с ХСН	Оценка субъективного восприятия качества жизни

**Таблица 3. Динамика показателей пробы СДС, Т6МХ, тредмил-теста, NT-proBNP плазмы крови и качество жизни пациентов с ХСН на фоне применения фозиноприла, n=40 (M±SD)**  
Table 3. Dynamics of indicators of CRS, 6 MWT, treadmill test, serum NT-proBNP and the quality of life of patients with CHF under the use of fosinopril, n=40 (M±SD)

Показатель	Исходно	Через 24 нед	p	Динамика показателей, %
Индекс PAC	44,5±8,8	74,1±14,2	<0,01	66,5
Т6МХ, м	359,5±51,5	457,4±32,8	<0,05	27,2
ДП	289,4±35,9	229,1±34,7	<0,01	20,8
МН, METs	4,6±1,1	8,9±1,8	<0,01	93,5
NT-proBNP, пг/мл	201,8±48,8	119,3±10,8	<0,05	40,9
Качество жизни, баллы	29,6±5,3	9,1±3,2	<0,01	69,3

Примечание. ДП – двойное произведение, МН – максимальная нагрузка.  
Note. CRS – cardiorespiratory synchronism, 6 MWT – 6-min walk test; CHF – chronic heart failure.

**Таблица 4. Динамика показателей пробы СДС, Т6МХ, тредмил-теста, NT-proBNP плазмы крови и качество жизни пациентов с ХСН на фоне применения зофеноприла, n=40 (M±SD)**  
Table 4. Dynamics of indicators of CRS, 6 MWT, treadmill test, serum NT-proBNP and the quality of life of patients with CHF under the use of zofenoprilum, n=40 (M±SD)

Показатель	Исходно	Через 24 нед	p	Динамика показателей, %
Индекс PAC	43,5±10,1	65,5±9,6	<0,01	50,6
Т6МХ, м	368,1±42,7	457,4±46,2	<0,05	24,3
ДП	295,1±36,1	261,7±35,3	<0,01	11,3
МН, METs	5,6±1,2	8,5±1,6	<0,01	51,8
NT-proBNP, пг/мл	188,8±33,8	118,3±8,7	<0,05	37,3
Качество жизни, баллы	30,2±5,2	10,6±3,8	<0,05	64,9

## Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 80 человек с диастолической ХСН, которые были разделены в 2 группы по 40 человек. В 1-й группе назначался фозиноприл, во 2-й группе – зофеноприл. Исходно фозиноприл назначался по 5 мг/сут в 2 приема, зофеноприл – 15 мг/сут в 2 приема. Принимая во внимание показатели гемодинамики и индивидуальную переносимость, титрации доз проводились с интервалом 1–2 раза в месяц до 40 и 60 мг/сут соответственно. Всем обследуемым назначался небиволол (табл. 1), по показаниям – аторвастатин в дозе 18,4±4,6 мг/сут, n=16, и 17,2±4,3 мг/сут, n=17 соответственно и ацетилсалициловая кислота в кишечнорастворимой оболочке в дозе 100 мг/сут, n=10 и n=12 соответственно. Методы исследования представлены в табл. 2.

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

**Критерии включения:** пациенты кардиологического отделения стационара в возрастном диапазоне от 40 до 70 лет с ХСН I–II функциональных классов (ФК) с сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВ>50%) вследствие ГБ III стадии и/или ИБС, которые не употребляли тестируемые препараты за неделю до исследования и в письменной форме со-

гласились на участие в нем после ознакомления с протоколом.

**Критерии исключения:** сердечно-сосудистые катастрофы в ближайшие полгода, тяжелая ХСН в стадии декомпенсации, артериальная гипертензия 3-й степени, синоатриальные и атриовентрикулярные блокады, полиорганная недостаточность, патология почечных артерий, беременность, родильницы в периоде кормления, а также зависимость от алкоголя и наркотических веществ.

Проба СДС заключается в синхронном отображении на мониторе и регистрации ритмограммы сердца и дыхания с отметками подачи комплексного сигнала (зрительного и звукового). Исходно определяют параметры ритмограмм в покое, после чего испытуемому предлагается дышать в такт сигналу в течение 20–60 с. В процессе теста выполняется серия проб с постепенным ростом частоты импульсов в последующей пробе до тех пор, пока между интервалами R–R по электрокардиографии, значениями пневмограммы и отметками подачи комбинированного сигнала не возникает синхронизм [6].

Анализировались полученные данные при помощи программы Statistica (versio 6.0 for Windows). Достоверно значимыми определялись показатели при  $p < 0,05$ . Анализовались данные выполненных полностью протоколов исследования.

**Таблица 5. Сравнение динамики показателей между группами (M±SD)**  
**Table 5. Comparison of dynamics of the indicators between groups (M±SD)**

Показатель	Фозиноприл (n=40)	Зофеноприл (n=40)	p
Индекс PAC, Δ	30,1±14,8	21,9±11,9	<0,05
ТБМХ, Δ	97,9±14,7	89,3±12,0	<0,05
ДП, Δ	-65,8±24,7	-33,4±13,4	<0,01
МН, Δ	4,3±2,0	3,5±1,7	<0,05

**Таблица 6. Показатели ЭхоКГ пациентов с ХСН на фоне применения фозиноприла, n=40 (M±SD)**  
**Table 6. Echocardiograms of patients with CHF under the use of fosinopril, n=40 (M±SD)**

Показатель	Исходно	Через 24 нед	p	Динамика показателей, %
Переднезадний диаметр ЛП, мм	37,5±2,3	36,2±1,5	<0,05	3,5
V <sub>E</sub> , см/с	63,4±8,1	69,3±7,9	<0,05	9,3
Ve', см/с	4,6±0,6	8,8±1,7	<0,01	91,3
V <sub>A</sub> , см/с	73,9±12,0	69,9±13,0	>0,05	
V <sub>E</sub> /V <sub>A</sub>	0,9±0,2	1,0±0,3	<0,05	11,1
V <sub>E</sub> /Ve'	13,5±1,3	8,4±1,2	<0,01	37,8

Примечание. ЛП – левое предсердие.

**Таблица 7. Показатели ЭхоКГ пациентов с ХСН на фоне применения зофеноприла, n=40 (M±SD)**  
**Table 7. Echocardiograms of patients with CHF under the use of zofenoprilum, n=40 (M±SD)**

Показатель	Исходно	Через 24 нед	p	Динамика показателей, %
Переднезадний диаметр ЛП, мм	37,8±2,6	36,8±2,3	<0,05	2,6
V <sub>E</sub> , см/с	62,3±7,1	70,8±7,6	<0,01	13,6
Ve', см/с	4,7±0,4	8,7±1,5	<0,01	85,1
V <sub>A</sub> , см/с	72,2±8,4	69,6±6,9	>0,05	
V <sub>E</sub> /V <sub>A</sub>	0,9±0,1	1,0±0,1	<0,01	11,1
V <sub>E</sub> /Ve'	13,5±1,7	8,6±1,3	<0,01	36,3

**Результаты**

По данным пробы СДС в 1-й группе более выражено повышались регуляторно-адаптивные возможности пациентов, чем во 2-й группе. По результатам тредмил-теста и теста 6-минутной ходьбы (ТБМХ) толерантность к нагрузке также более значимо увеличивалась в 1-й группе. Динамика показателей концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме и качества жизни пациентов в обеих группах демонстрировала сопоставимые изменения. Следовательно, в обеих группах отмечаются достоверное снижение нейрогуморальной активности и улучшение качества жизни, однако в 1-й группе более выражено повышались регуляторно-адаптивные возможности и увеличивалась толерантность к нагрузке (табл. 3–5).

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) на фоне терапии с использованием исследуемых препаратов отмечалось сопоставимое улучшение диастолической функции ЛЖ в обеих группах (табл. 6, 7). 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<sub>E</sub>) к пиковой скорости трансмитрального диастолического потока (V<sub>A</sub>) < 1, отношения V<sub>E</sub> к Ve' > 13 [7].

**Обсуждение**

Исследования, проводимые с применением метопролола при монотерапии и в комбинированной терапии у пациентов с ХСН I–II ФК, не выявили повышения регуляторно-адаптивных возможностей, несмотря на значимые кардиопротективные эффекты. Показано, что в случае отсутствия достижения целевых уровней АД регуляторно-адаптивные возможности снижались [8]. Подобные изменения наблюда-

лись и при увеличении ФК ХСН, что также ассоциировалось с увеличением числа сердечно-сосудистых катастроф и летальных исходов [9].

Динамика PAC под влиянием терапии с применением β-адреноблокаторов с различными фармакохимическими свойствами продемонстрирована у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца, пароксизмальными фибрилляциями предсердий и суправентрикулярной тахикардией. Только терапия с применением небиволола, в сравнении с бисопрололом и соталолом, не сопровождалась ухудшением регуляторно-адаптивных возможностей, в большей степени увеличивала толерантность к физической нагрузке и повышала качество жизни [10–12].

Как известно, ИАПФ являются препаратами 1-й линии в терапии больных с ХСН, в том числе и диастолической. Фозиноприл и зофеноприл – липофильные лекарственные средства. Вместе с тем в литературе имеются данные о более высокой липофильности фозиноприлата, чем зофеноприлата [13, 14]. Проникновение их через клеточные мембраны позволяет подавлять активность не только циркулирующих, но и внутриклеточных компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в сердце, легких, почках, веществе головного мозга. Основными отличительными особенностями фозиноприла являются наличие в структуре фосфорильной группы (PO<sub>3</sub>) и двойной путь выведения. Зофеноприл отличается содержанием в своем составе сульфгидрильной группы (SH), что способствует более длительному торможению активности АПФ в сердце и выраженному релаксирующему действию на миокард [15, 16].

В нашей работе обе схемы комбинированной терапии (с применением фозиноприла или зофеноприла) у пациентов с диастолической ХСН в равной сте-

пени способствовали улучшению диастолической функции сердца, уменьшению нейрогуморальной гиперактивации и улучшению качества жизни. При этом фозиноприл в большей степени повышал регуляторно-адаптивные возможности и увеличивал толерантность к нагрузке. Возможно, этому способствуют такие свойства фозиноприла, как более высокая липофильность и двойной взаимозаменяемый путь элиминации.

Не исключено, что у пациентов с диастолической ХСН комбинированная терапия с применением фозиноприла вследствие более выраженного положительного влияния на регуляторно-адаптивные возможности может быть предпочтительнее. Однако требуется дальнейшее изучение полученных данных.

## Выводы

1. Оба варианта комбинированного лечения продемонстрировали сопоставимые органопротективные и нейромодулирующие результаты.
2. В большей степени повышение регуляторно-адаптивных возможностей и увеличение толерантности к нагрузке продемонстрированы при терапии фозиноприлом, чем зофеноприлом.
3. Применение фозиноприла у пациентов с диастолической ХСН, при сравнении с зофеноприлом, может быть предпочтительнее ввиду более значимого повышения регуляторно-адаптивных возможностей.

**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., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58 (S6): 8–158.  
[Mareev V.Iu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Klinicheskie rekomendatsii OSSN – RKO – RNMOТ. Serdechnaia nedostatochnost': khronicheskaiia (KbSN) i ostraiia dekompensirovannaia (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie. Kardiologiya. 2018; 58 (S6): 8–158 (in Russian).]
2. Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Характеристика и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар. Кардиология. 2017; 57 (S4): 20–30.  
[Mareev Iu.V., Mareev V.Iu. Kharakteristika i lechenie patsientov s KbSN, gospi talizirovannykh v statsionar. Kardiologiya. 2017; 57 (S4): 20–30 (in Russian).]
3. Nicoara A, Jones-Haywood M. Diastolic heart failure: diagnosis and therapy. Curr Opin Anaesthesiol 2016; 29 (1): 61–7. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000276>
4. Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. Краснодар: Кубань-Книга, 2010.  
[Pokrovskii V.M. Cardiorespiratory synchronism in estimation of regulatory and adaptive organism status. Krasnodar: Kuban-Kniga, 2010 (in Russian).]
5. Рокотьянская Е.С. Влияние терапии хронической сердечной недостаточности III функционального класса на регуляторно-адаптивный статус. Кубанский науч. мед. вестн. 2014; 5: 102–8.  
[Rokotianskaia E.S. Vliianie terapii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti III funktsional'nogo klassa na reguliatoryno-adaptivnyi status. Kubanskii nauch. med. vestn. 2014; 5: 102–8 (in Russian).]
6. Pokrovskii V.M., Polischuk I.V. Cardiorespiratory synchronism in estimation of regulatory and adaptive organism status. J Integr Neurosci 2016; 15 (1): 19–35. <https://doi.org/10.1142/S0219635216500060>
7. Nagueb SF, Smiseth OA, Appleton CP 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: 277–314.
8. Канорский С.Г., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Альтернативная терапия ивабрадином у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса. Кардиология. 2011; 51 (8): 39–43.  
[Kanorskii S.G., Tregubov V.G., Pokrovskii V.M. Alternatiivnaia terapiia ivabradinom u patsientov s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu III funktsional'nogo klassa. Kardiologiya. 2011; 51 (8): 39–43 (in Russian).]
9. Трегубов В.Г., Канорский С.Г., Покровский В.М. Количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса в определении прогноза при систолической хронической сердечной недостаточности. Клини. медицина. 2015; 93 (11): 22–8.  
[Tregubov V.G., Kanorskii S.G., Pokrovskii V.M. Kolichestvennaia otsenka reguliatoryno-adaptivnogo statusa v opredelenii prognoza pri sistolicheskoi khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. Klin. meditsina. 2015; 93 (11): 22–8 (in Russian).]
10. 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. Клини. медицина. 2017; 95 (11): 1050–6.  
[Tregubov V.G., Shubitidze I.Z., Kanorskii S.G., Pokrovskii V.M. Rezultaty sravnitel'nogo issledovaniia effektivnosti terapii nebiivololom i sotalolom u patsientov s zheludochkovymi narusheniiami ritma serdtsa. Klin. meditsina. 2017; 95 (11): 1050–6 (in Russian).]
11. Трегубов В.Г., Еремина М.А., Канорский С.Г., Покровский В.М. Сравнение эффективности терапии у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16 (2): 46–51.  
[Tregubov V.G., Eremina M.A., Kanorskii S.G., Pokrovskii V.M. Sravnienie effektivnosti terapii u patsientov s paroksizmal'noi fibrilliatssiei predserdii. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2017; 16 (2): 46–51 (in Russian).]
12. Назбалкина Н.М., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности терапии бисопролола и соталолола у пациентов с пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией и гипертонической болезнью. Кардиология. 2017; 57 (S1): 345–54.  
[Nazbalkina N.M., Tregubov V.G., Pokrovskii V.M. Regulatoryno-adaptivnyi status v opredelenii effektivnosti bisoprolola i sotalola u patsientov s paroksizmal'noi supraventrikuliarnoi takhikardiei i gipertonicheskoi bolezn'iu. Kardiologiya. 2017; 57 (S1): 345–54 (in Russian).]
13. 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.Iu., Stakbnev E.Iu. Gipotenziivnaia terapiia komorbidnogo bol'nogo: na chto orientiroval'sia v vybore lekarstvennogo sredstva? Lechashchii vrach. 2018; 2: 24–30 (in Russian).]
14. Piepho RW. Overview of the angiotensin-converting-enzyme inhibitors. Am J Health Syst Pharm 2000; 57 (1): 3–7. PMID: 11030016.
15. Wieser M, Rhyner D, Martinelli M et al. Pharmacological therapy of heart failure with reduced ejection fraction. Ther Umsch 2018; 75 (3): 180–6. <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a000986>

16. *Borghesi C, Omboni S, Reggiardo G et al. Efficacy of zofenopril in combination with amlodipine in patients with acute myocardial infarction: a pooled individual patient data analysis of four ran-*

*domized, double-blind, controlled, prospective studies. Curr Med Res Opin 2018; 34 (10): 1869–74. [https://doi: 10.1080/03007995.2018.1496076](https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1496076)*

### Информация об авторах / Information about the authors

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

**Svetlana N. Nedvetskaya** – Graduate Student, Kuban State Medical University. E-mail: [svetlana-90@mail.ru](mailto:svetlana-90@mail.ru); ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6940-0315>

**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>

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

**Шубитидзе Иосиф Зурабович** – врач-кардиолог, кардиологическое отделение стационара ГБУЗ ККБ №2. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4588-9515>

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

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

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

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.12.2019

---