

УДК 616.12-008.64-036.12-085.22:[612.172.2+612.216]

РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ II ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ КВИНАПРИЛОМ

Трегубов Виталий Германович
МУЗ Городская больницы № 2 «КМЛДО», Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан 6/2

Самородская Наталья Анатольевна
МУЗ Городская больницы № 2 «КМЛДО», Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан 6/2

Макухин Валерий Валентинович
МУЗ Городская больницы № 2 «КМЛДО», Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан 6/2

Рутенко Светлана Владимировна
МУЗ Городская больницы № 2 «КМЛДО», Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан 6/2

В исследовании участвовало 47 пациентов с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса на фоне гипертонической болезни II стадии, из них 21 мужчина и 26 женщин. Исходно и через 6 месяцев монотерапии квинаприлом выполнялись тредмилометрия, эхокардиография, тест ремоделирование, пробы шестиминутной ходьбы и сердечно-дыхательного синхронизма. Монотерапия квинаприлом улучшала структурное и функциональное состояние миокарда, повышала толерантность к физической нагрузке, положительно влияла на регуляторно-адаптивные возможности обследованных.

Ключевые слова: ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, КВИНАПРИЛ, СЕРДЕЧНО-ДЫХАТЕЛЬНЫЙ СИНХРОНИЗМ, РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС

UDC 616.12-008.64-036.12-085.22:[612.172.2+612.216]

REGULATIVE-ADAPTIVE STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC CARDIAC INSUFFICIENCY II FUNCTIONAL CLASS COMBINED WITH QUINAPRIL THERAPY.

Tregubov Vitalii Germanovich
City Hospital # 2 (KMMDA), Krasnodar, Russia

Samorodskaya Natalia Anatol'evna
City Hospital # 2 (KMMDA), Krasnodar, Russia

Makukhin Valerii Valentinovich
City Hospital # 2 (KMMDA), Krasnodar, Russia

Rutenko Svetlana Vladimirovna
City Hospital # 2 (KMMDA), Krasnodar, Russia

47 patients (21 men, 26 women) with chronic cardiac insufficiency II functional class combined with arterial hypertension II stage was observed. Tredmylometry, echocardiography, remodeling, 6-min walking test and cardio-respiratory synchronism test were performed before and after 6 month quinapril monotherapy. The monotherapy has improved the structural and functional myocard condition, increased tolerancy to physical training, influenced positively at regulative-adaptive ability of the patients.

Key words: CHRONIC HEART FAILURE, QUINAPRIL, CARDIO-RESPIRATORY SYNCHRONISM, STATEDLY-ADAPTIVE STATUS.

В последние годы хроническая сердечная недостаточность (ХСН) становится особенно актуальной проблемой кардиологии. Статистика свидетельствует о неуклонном росте числа новых случаев ХСН, и ожидается, что с увеличением продолжительности жизни эта тенденция будет нарастать [1]. 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 HUYET 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 [2].

Препараты, ингибирующие активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), являются основным классом препаратов для лечения АГ. Они же средства первой линии у больных с клинически выраженной ХСН, бессимптомной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), а также с его систолической дисфункцией после перенесенного инфаркта миокарда. Наряду с этим, ингибиторы АПФ способны предупреждать ишемические повреждения миокарда у пациентов с АГ не только за счёт их антигипертензивной активности, но и вследствие прямого модулирующего влияния на тканевом уровне. В исследованиях SOLVD и SAVE длительная терапия ингибиторами АПФ у больных с ХСН и низкой фракцией выброса (ФВ) ЛЖ уменьшала смертность, частоту госпитализаций, риск острых ишемических событий [3, 4]. В экспериментах на животных и клинических исследованиях показано, что тканевые воздействия ингибиторов АПФ приводят к восстановлению эндотелиальной функции, подавлению пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, нейтрофилов и мононуклеарных лимфоцитов, снижению окислительного стресса, усилению эндогенного фибринолиза, снижению агрегации тромбоцитов,

антиатерогенному действию и стабилизации бляшек [5]. Многие положительные эффекты ингибиторов АПФ, имеющие отношение к развитию атеросклеротического процесса, реализуются через эндотелий сосудов, исследованию которого уделяется всё больше внимания [6].

Современные методы диагностики позволяют определять структурные и функциональные нарушения сердца, выяснять их причины и механизмы развития, оценивать органопротективное влияние проводимой терапии [7, 8]. В тоже время, в процессе лечения, как правило, меньше всего внимания уделяется функциональному состоянию организма в целом - резерву его прямых и опосредованных физиологических реакций, направленных на поддержание гомеостаза [9]. Общепринято, что положительный результат базисной антигипертензивной терапии обусловлен достигаемым снижением АД независимо от используемого лекарственного средства. При этом основные классы антигипертензивных препаратов - диуретики, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов к ангиотензину II - одинаково подходят как для начального, так и для поддерживающего лечения. Тем не менее, признается и то, что эффективность отдельных классов препаратов может быть различной у сходного контингента больных, следовательно, существуют ситуации, в которых определенные средства могут оказаться предпочтительными [10]. У различных категорий пациентов результаты лечения могут отличаться ещё больше, что требует достаточно чувствительных и специфичных методов контроля, учитывающих не только динамику сердечно-сосудистого ремоделирования, но и функциональное состояние организма - его способность к регуляции и адаптации. Так как любой регуляторно-адаптивный сдвиг – это, в первую очередь, многоуровневая реакция 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 – сердечную и дыхательную, исходящая из тесной функциональной связи центральных механизмов ритмогенеза сердца и дыхания, возможности произвольного управления ритмом дыхания, участия многоуровневых афферентных и эфферентных структур центральной нервной системы [11].

Недавно нам удалось показать, что терапия квинаприлом у пациентов с ХСН I функционального класса (ФК) на фоне гипертонической болезни (ГБ) I-II стадии в течение 6 месяцев улучшала структурное и функциональное состояние ЛЖ, повышала толерантность к физическим нагрузкам, положительно влияла на РАС. При этом в контрольной группе лечение метопролола сукцинатом сопровождалось лишь умеренным улучшением диастолической функции ЛЖ при отсутствии позитивных сдвигов РАС [12]. В литературе нет сведений о влиянии монотерапии квинаприлом на РАС пациентов с ХСН II ФК на фоне ГБ II стадии.

Цель исследования - определить эффективность терапии ингибитором АПФ квинаприлом у пациентов с ХСН II ФК и ГБ II стадии на базе оценки его влияния на РАС.

Материалы и методы. В исследовании участвовало 47 пациентов с ХСН II ФК на фоне ГБ II стадии. Из них 21 мужчина и 26 женщин, средний возраст $57,5 \pm 1,3$ года. Исходно и через 6 месяцев монотерапии ингибитором АПФ квинаприлом (Аккупро фирмы Pfizer, США, в суточной дозе $24,7 \pm 6,3$ мг), выполнялось комплексное обследование:

- тредмилметрия на аппарате SHILLER CARDIOVIT CS 200 (Швейцария) по протоколу Bruce, включавшая 4 ступени нагрузок по 3 минуты каждая, для оценки толерантности к физической нагрузке и

выявления скрытой коронарной недостаточности (динамика сегмента ST в стандартных электрокардиографических позициях);

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

- тест шестиминутной ходьбы по стандартному протоколу, для оценки ФК ХСН;

- суточное мониторирование АД на аппарате МН СДП 2 (Россия) для определения суточного профиля АД и контроля за эффективностью терапии;

- проба СДС для оценки состояния РАС организма [13], 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, интегрирующий два наиболее информативных параметра СДС (индекс РАС = $\text{ДС} / \text{ДР мин. гр.} \times 100$, где ДС – диапазон синхронизации, ДР мин. гр. – длительность развития СДС на минимальной границе) [14].

В работу не включали пациентов с алкогольной и наркотической зависимостью, острыми церебральными и коронарными событиями в ближайшие 12 месяцев, стенокардией напряжения, фибрилляцией и трепетанием предсердий, синоатриальной и атриовентрикулярной блокадой, кардио- и нейрохирургическими вмешательствами в анамнезе, дыхательной, почечной и печеночной недостаточностью, злокачественными новообразованиями, аутоиммунными заболеваниями в фазе обострения, декомпенсированными эндокринными расстройствами.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась методами вариационной статистики при помощи пакета анализа Microsoft Excel 2000 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 и обсуждение. Результаты проведенной пробы СДС показали, что на фоне монотерапии квинаприлом достоверно увеличивались минимальная (на 12,9%) и максимальная (на 8,2%) границы диапазона синхронизации, диапазон синхронизации (на 22,2%), индекс РАС (на 42,4%); уменьшались исходная ЧСС (на 11,2%), длительность развития СДС на минимальной (на 18,4%) и максимальной (на 17,9%) границах (таблица 1). Перечисленные изменения демонстрируют улучшение РАС обследованных.

Таблица 1- Параметры сердечно-дыхательного синхронизма у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса исходно и через 6 месяцев терапии (M±m)

Параметры СДС	Исходно (n=47)	Через 6 месяцев терапии (n=47)
Исходная ЧСС, в 1 минуту	79,4±1,6	66,5±1,5**
Минимальная граница диапазона, кардиореспираторные циклы в минуту	73,2±1,5	63,7±1,3**
Максимальная граница диапазона, кардиореспираторные циклы в минуту	77,1±1,5	70,8±1,4**
Диапазон синхронизации, кардиореспираторные циклы в минуту	6,3±0,3	8,1±0,3**
Длительность развития СДС на минимальной границе, кардиоциклы	21,7±0,8	17,7±1,5*
Длительность развития СДС на максимальной границе, кардиоциклы	25,6±1,5	21,0±1,7*
Индекс РАС	29,6±1,9	51,4±4,0**

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ при сравнении с исходными значениями

Результаты проведенной эхокардиографии показали, что на фоне терапии квинаприлом достоверно увеличивались фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (на 9,2%), скорость трансмитрального диастолического потока E (VE) (на 12,6%), отношение скоростей трансмитральных диастолических потоков E/A (на 15,9%); уменьшались толщина задней стенки (ЗС) ЛЖ (на 4,9%) и межжелудочковой перегородки (МЖП) (на 3,6%), размер левого предсердия (ЛП) (на 3,9%), скорость трансмитрального диастолического потока A (VA) (на 5,3%), время изоволюметрического расслабления (IVRT) (на 14,3%); существенно не изменялись конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ и время замедления трансмитрального диастолического потока E (DT) (таблица 2). Указанные изменения отражают улучшение структурного и функционального состояния сердца пациентов.

Таблица 2 - Параметры эхокардиографии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса исходно и через 6 месяцев терапии (M±m)

Параметры эхокардиографии	Исходно (n=47)	Через 6 месяцев терапии (n=47)
КДР, мм	50,1±0,3	48,7±0,9
ЗС ЛЖ, мм	10,1±0,2	9,6±0,1**
МЖП, мм	11,3±0,1	10,9±0,1**
ФВ ЛЖ, мм	56,3±0,5	62,0±0,9**
ЛП, мм	40,8±0,5	39,2±0,7*
VE, см/с	52,3±3,0	59,8±3,0*
VA, см/с	72,7±4,3	68,8±3,5**
E/A	0,74±0,03	0,88±0,02**
DT, мс	174,7±10,5	190,7±8,0
IVRT, мс	105,6±3,7	90,5±7,6*

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,01 при сравнении с исходными значениями

Терапия квинаприлом достоверно увеличивала максимальную нагрузку (на 12,5%); существенно не изменялось двойное произведение

(таблица 3). Следовательно, толерантность к нагрузкам больных повышалась.

Таблица 3 - Параметры тредмилометрии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса исходно и через 6 месяцев терапии (M±m)

Параметры тредмилометрии	Исходно (n=47)	Через 6 месяцев терапии (n=47)
Двойное произведение	275,6±11,4	253,9±10,5
Максимальная нагрузка (METs)	8,4±0,5	9,6±0,3*

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении с исходными значениями

Выводы. Известно, что расширение диапазона синхронизации и укорочение времени его развития на минимальной границе свидетельствует об улучшении регуляторно-адаптивных возможностей [5]. Результаты проведенного исследования показали, что монотерапия квинаприлом у пациентов с ХСН II ФК на фоне ГБ II стадии в течение 6 месяцев достоверно улучшала структурное и функциональное состояние миокарда, повышала толерантность к физической нагрузке. Указанные позитивные сдвиги сопровождались значительным улучшением РАС обследованных.

Эффективность квинаприла при лечении ХСН доказана в крупных многоцентровых исследованиях (Riegger, QHFPI) [16, 17]. Его высокая липофильность обеспечивает возможность подавления активности АПФ не только в кровяном русле, но и в тканях. Изучение действия ингибиторов АПФ при ХСН (ФВ ЛЖ $\leq 40\%$) показало, что при назначении квинаприла в дозе 20 мг/сутки 94% больных улучшили ФК по NYHA, перешли из III во II, только 6% остались в III ФК. В группе сравнения, получавшей каптоприл в дозе 50 мг/сутки, 22% больных остались в III ФК и только 78% улучшили ФК до II [18].

В рандомизированном исследовании у пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца применение квинаприла в дозе 20 мг/сутки

течение 3 лет привело в сравнении с плацебо к уменьшению риска сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и клинически значимого нарушения перфузии коронарных артерий. При этом наибольшие различия проявились через 2 года, а в группе плацебо через 3 года проведено большее количество оперативных коронарных вмешательств [19].

Эффективность квинаприла доказана и у больных с АГ и избыточной массой тела. В группе квинаприла 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 46% больных) [20].

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. 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 [21].

Поскольку регуляторно-адаптивные возможности организма опосредуются взаимодействием двух отделов вегетативной нервной системы (симпатического и парасимпатического) на периферии, можно думать, что квинаприл улучшал функциональное состояние организма не

только благодаря регрессу сердечно-сосудистого ремоделирования, но и оптимальному влиянию на развивающийся при ХСН вегетативный дисбаланс.

Таким образом, успех применения ингибитора АПФ квинаприла у больных с сохранной ФВ ЛЖ и ХСН II ФК на фоне ГБ II стадии опосредован не только положительным влиянием на сердечно-сосудистое ремоделирование, но и позитивными сдвигами РАС.

Литература

1. *Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M. et al.* Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics 2010 Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation.*- 2010.- 121.- P. 948-954.
2. *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.- P.- 1887-1898.
3. *Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. et al.* Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial // *N. Engl. J. Med.*- 1992.- 327.- P. 669.
4. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.*- 1991.- 325.- P.- 293-302.
5. *Lonn E.M., Yusuf S., Jha P. et al.* Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection // *Circulation.*- 1994.- 90.- P 2056-69.
6. *Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т.* Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // *Квинаприл и эндотелиальная дисфункция.*- М.: Медицина.- 2002.- 86 с.
7. *Гуревич М.А.* Артериальная гипертония и хроническая сердечная недостаточность единство патогенеза и принципов лечения // *Российский кардиологический журнал.*- 2005.- 6 (56).- С. 91-95.
8. *Трушинский З.К., Довгало Г.Р., Скрицкая О.Ю.* О связи между гипертрофией левого желудочка и нарушением его диастолической функции при артериальной гипертонии // *Терапевтический архив.*- 2003.- 75 (3).- С. 57-59.
9. *Агаджанян Н.А., Быков А.Т., Труханов А.И.* Функциональные резервы организма и его адаптация к различным условиям // *Современные технологии восстановительной медицины.*- М.: Медицина.- 2004.- 288 с.
10. *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 epidemiologic studies // *B. M. J.*- 2009.- 338.- P. в1665
11. *Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al.* The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report // *JAMA.*- 2003.- 289.- P. 2560-2572.
12. *Покровский В.М.* Воспроизведение сердцем ритма сигналов, сформированных в центральной нервной системе / Формирование ритма сердца в организме человека и животных // *Краснодар: Кубань-Книга.*- 2007.- 143 с.
13. *Трегубов В.Г., Спирина К.С., Веселенко М.И. и др.* Влияние терапии квинаприлом на регуляторно-адаптивный статус у пациентов с хронической сердечной недостаточностью I функционального класса // *Кубанский научный медицинский вестник.*- 2010.- 1.- С. 100-102.
14. *Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В. и др.* Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма
15. *Покровский В.М.* Сердечно-дыхательный синхронизм - метод количественной интегративной оценки регуляторно-адаптивного статуса (состояния) организма / Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма // *Краснодар: Кубань-Книга.*- 2010.- 244 с.
16. *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.- С. 68-77.

18. *Pflugfelder P.W., Baird M.G., Tonkon M.J.* et al. Clinical consequences of angiotensin-converting enzyme inhibitor withdrawal in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of quinapril // *J. Am. Coll. Cardiol.*- 1993.- 22 (6).- P. 1557-1563.

19. *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 heartfailure // *Curr. Med. Res. Opin.*- 1997.- 13 (10).- P. 583-592.

20. *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).- P. 181-188.

21. *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.- С. 1058-1063.

22. *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)- С. 2009-11.

23. *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.- P. 1454-1470.