

УДК 616.12–008.46–036.12–07	UDC 616.12–008.46–036.12–07
<b>ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЛИЗИНОПРИЛА И ФОЗИНОПРИЛА НА РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ</b>	<b>EVALUATION OF THE THERAPEUTIC EFFECTS OF LISINOPRIL AND FOSINOPRIL ON THE REGULATORY ADAPTIVE STATUS OF PATIENTS WITH DIASTOLIC CHRONIC HEART FAILURE</b>
Недвецкая Светлана Николаевна <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия</i>	Nedvetskaya Svetlana Nikolaevna <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia</i>
Шубитидзе Иосиф Зурабович <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия</i>	Shubitidze Iosif Zurabovich <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia</i>
Трегубов Виталий Германович – д.м.н. <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия</i>	Tregubov Vitalij Germanovich – MD <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia</i>
Веселенко Марина Игоревна – к.м.н. <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия</i>	Veselenko Marina Igorevna – MD <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia</i>
В статье определен наиболее предпочтительный вариант комбинированной терапии, включающий ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, с учетом ее влияния на регуляторно-адаптивный статус пациентов с диастолической хронической сердечной недостаточностью.	The study presents the most preferred option of combined therapy that includes the inhibitor of angiosin-transformed enzyme with its effect on the regular adaptive status, the parameters of echocardiography, exercise tolerance and quality of life in patients with diastolic chronic heart failure.
Ключевые слова: РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС, ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, ЛИЗИНОПРИЛ, ФОЗИНОПРИЛ	Key words: REGULATORY ADAPTIVE STATUS, DIASTOLIC CHRONIC HEART FAILURE, LISINOPRIL, FOSINOPRIL

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) (с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ  $\geq 50$  %) широко распространена среди пациентов кардиологического профиля и характеризуется отсутствием ярко выраженных клинических проявлений. Основные причины ее возникновения – ишемическая болезнь сердца (ИБС) и гипертоническая болезнь (ГБ) [1]. Известно, что в отсутствии адекватной фармакотерапии диастолическая сердечная недостаточность прогрессирует, что приводит к дальнейшему необратимому ремоделированию сердца и снижению ФВ ЛЖ [2, 3].

В основе большинства случаев возникновения ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ лежит диастолическая его дисфункция. Ее оценка – краеугольный камень в изучении этой формы сердечной недостаточности. Принципы чувствительной диагностики, включая эхокардиографию с оценкой диастолической функции ЛЖ при тканевой и импульсно-волновой доплерографии и исследование мозгового натрийуретического пептида, в настоящее время активно изучаются и применяются в клинической практике [4, 5].

Известно, что позитивные эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ связаны с воздействием на структуру миокарда, уменьшением его массы, обратным развитием фиброза и повышением эластичности стенки ЛЖ [6]. С учетом внутригрупповой химической неоднородности ингибиторов АПФ можно предположить их возможное разнонаправленное действие на функциональное состояние организма. Поэтому для определения эффективности фармакотерапии диастолической ХСН необходимы чувствительные методы диагностики, учитывающие не только влияние на органы-мишени, но и на регуляторно-адаптивный статус (РАС).

Оценить объективно и количественно РАС позволяет проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), которая учитывает взаимодействие двух

важнейших функций вегетативного обеспечения целостного организма – сердечной и дыхательной. Ранее была изучена зависимость РАС человека от пола и возраста, типологических особенностей личности, уровня тревожности. Динамика показателей РАС также исследована у пациентов в акушерстве и гинекологии, хирургии и терапии, психиатрии и спортивной медицине [7, 8]. Влияние ингибиторов АПФ на РАС пациентов с диастолической ХСН ранее нигде не изучалось.

**Целью исследования** является определение влияния на регуляторно-адаптивный статус комбинированной терапии с применением лизиноприла или фозиноприла у пациентов с диастолической хронической сердечной недостаточностью.

**Материал и методы.** В исследование было включено 80 пациентов в возрастном диапазоне от 40 до 70 лет с ХСН и сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ  $\geq 50$  %) I–II функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца на фоне ГБ или ее сочетания с ИБС, рандомизированные в две равные группы методом случайной выборки. В группе I назначался лизиноприл (диротон фирмы «Gedeon Richter», Венгрия), в группе II – фозиноприл (моноприл фирмы «Bristol-Myers Squibb», США) (таблица 1). Начальные дозы лизиноприла и фозиноприла составляли 5 мг/сутки (в два приема). Титрование доз препаратов осуществлялось с интервалом 2–4 недели до 40 мг/сутки с учетом индивидуальной переносимости и показателей гемодинамики.

Таблица 1 – Исходная характеристика пациентов с ХСН I–II ФК и дозы применяемых фармакопрепаратов (M  $\pm$  SD)

Параметр	Лизиноприл (n = 40)	Фозиноприл (n = 40)
Возраст, годы	57,8 $\pm$ 9,3	56,1 $\pm$ 7,6
Пол, мужчины / женщины	20/20	19/21
Анамнез ГБ, годы	9,7 $\pm$ 2,8	10,6 $\pm$ 3,5
Анамнез ИБС, годы	5,2 $\pm$ 2,1	4,7 $\pm$ 1,9
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,1 $\pm$ 4,3	28,8 $\pm$ 4,8

Ожирение		
1-й степени	13	15
2-й степени, человек	6	4
Сахарный диабет 2-й тип (диетотерапия), человек	4	5
Средняя ЧСС, в минуту	75,8 ± 6,5	76,2 ± 7,6
Ингибитор АПФ, мг/сутки	14,0 ± 3,8	14,7 ± 4,2
Небиволол, мг/сутки	7,1 ± 2,2	6,8 ± 2,1
Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЧСС – частота сердечных сокращений, АПФ – ангиотензинпре- вращающий фермент.		

В составе комбинированной терапии все пациенты получали небиволол (небилет фирмы «Berlin-Chemie/Менарини», Германия). По показаниям назначались ацетилсалициловая кислота в кишечнорастворимой оболочке (100 мг/сутки,  $n = 9$  в группе I и 100 мг/сутки,  $n = 10$  в группе II) и аторвастатин ( $15,3 \pm 4,9$  мг/сутки,  $n = 15$  в группе I и  $16,5 \pm 4,8$  мг/сутки,  $n = 17$  в группе II) соответственно. Пациенты в течение предшествующих 10 дней не принимали ни один из препаратов исследуемых групп и дали письменное согласие на участие в исследовании после ознакомления с его протоколом.

Критериями исключения были острые церебральные и коронарные события в ближайшие 12 месяцев, ХСН высоких градаций (III–IV ФК) с нарушенной систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <50 %), стенокардия напряжения III–IV ФК, артериальная гипертензия 3-й степени, синоатриальная и атриовентрикулярная блокады, кардио- и нейрохирургические вмешательства в анамнезе, бронхообструктивная патология, полиорганная (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, а также женщины в период беременности и лактации.

Исходно и через 6 месяцев комбинированной терапии выполнялись:

– оценка PАС на аппарате ВНС МИКРО (Россия) с применением пробы СДС и расчетом индекса PАС по формуле: диапазон синхронизации (ДС) / длительность развития СДС на минимальной границе ДС · 100 = индекс PАС. При этом высокими считаются значения индекса PАС 100 и более, хорошими – 99–50, удовлетворительными – 49–25, низкими – 24–10, неудовлетворительными – менее 10. ВНС МИКРО позволяет одновременно регистрировать электрокардиограмму (ЭКГ), пневмограмму и отметки подачи комбинированного сигнала (зрительного и звукового). Исходно определяют показатели ЭКГ и пневмограммы в покое, затем испытуемому предлагается дышать в такт сигналу. Частота сигналов задается автоматически. В процессе исследования выполняется серия проб продолжительностью 20–60 секунд, с пятипроцентным ростом частоты сигналов в последующей пробе до тех пор, пока регистрируется развитие синхронизма между интервалами R-R ЭКГ, идентичными элементами пневмограммы и отметками подачи комбинированного сигнала [9];

– эхокардиография в В- и М-режимах с оценкой диастолической функции ЛЖ при тканевой и импульсно-волновой доплерографии;

– тредмил-тест;

– тест с шестиминутной ходьбой (ШМХ);

– определение в плазме крови уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP);

– суточное мониторирование (СМ) артериального давления (АД) и ЭКГ;

– определение качества жизни с применением Миннесотского опросника (MLHFQ) для пациентов с ХСН.

Статистическая обработка выполнялась методами вариационной статистики с помощью 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  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В группе I по результатам пробы СДС увеличивались диапазон синхронизации (ДС) (на 23,1 %) и индекс РАС (на 35,7 %); существенно не менялась длительность развития СДС на минимальной границе ДС. Изменения демонстрируют повышение РАС. В группе II увеличивались ДС (на 49,2 %) и индекс РАС (на 66,5 %); уменьшалась длительность развития СДС на минимальной границе ДС (на 8,7 %). Полученные результаты демонстрируют более выраженное повышение РАС в сравнении с применением терапии лизиноприлом (таблица 2).

Таблица 2 – Основные параметры пробы СДС пациентов с ХСН I–II ФК исходно и через 6 месяцев терапии с применением лизиноприла или фозиноприла ( $M \pm SD$ )

Параметр	Лизиноприл ( $n = 40$ )		Фозиноприл ( $n = 40$ )	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
Длительность развития СДС на минимальной границе ДС, КЦ $\Delta$	14,3 $\pm$ 1,5	13,5 $\pm$ 1,8	13,9 $\pm$ 1,8	12,5 $\pm$ 1,8**
		-0,6 $\pm$ 0,9		-1,4 $\pm$ 1,5*
ДС, КРЦ в минуту $\Delta$	6,5 $\pm$ 1,3	8,0 $\pm$ 1,5**	6,1 $\pm$ 1,2	9,1 $\pm$ 1,6**
		1,7 $\pm$ 1,5		3,1 $\pm$ 1,5**
Индекс РАС $\Delta$	44,5 $\pm$ 8,3	60,4 $\pm$ 13,6*	45,7 $\pm$ 8,8	74,1 $\pm$ 14,2**
		14,3 $\pm$ 12,8		30,1 $\pm$ 14,8**

Примечание: здесь и далее \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  при сравнении с исходным значением показателя; СДС – сердечно-дыхательный синхронизм, ДС – диапазон синхронизации, КЦ – кардиоциклы, КРЦ – кардиореспираторные циклы, РАС – регуляторно-адаптивный статус.

По данным эхокардиографии в группе I увеличивались пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E ( $V_E$ ) (на 10,8 %), отношение  $V_E$  к пиковой скорости трансмитрального диастолического потока A ( $V_A$ ) ( $V_E/V_A$ ) (на 11,1 %), пиковая скорости подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу ( $Ve'$ ) (на 61,5 %); уменьшались толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) (на 5,7 %), передне-задний диаметр левого предсердия (ЛП) (на 2,4 %), отношения  $V_E$  к  $Ve'$  ( $V_E/Ve'$ ) (на 33,8 %); существенно не изменялись конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, толщина задней стенки (ЗС) ЛЖ, ФВ ЛЖ и  $V_A$ . Полученные данные демонстрируют улучшение структурных и функциональных показателей сердца. В группе II увеличивались  $V_E$  (на 9,3 %),  $V_E/V_A$  (на 11,1 %),  $Ve'$  (на 87,2 %); уменьшались толщина МЖП (на 12,1 %),  $V_E/Ve'$  (на 37,8 %), передне-задний размер ЛП (на 3,5 %); существенно не изменялись КДР ЛЖ, толщина ЗС ЛЖ, ФВ ЛЖ и  $V_A$ . Сдвиги отражают сопоставимый регресс сердечного моделирования в обеих группах (таблица 3).

Таблица 3 – Параметры эхокардиографии пациентов с ХСН I–II ФК исходно и через 6 месяцев терапии с применением лизиноприла или фозиноприла ( $M \pm SD$ )

Параметр	Лизиноприл ( $n = 40$ )		Фозиноприл ( $n = 40$ )	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
КДР ЛЖ, мм $\Delta$	47,7 $\pm$ 2,3	47,0 $\pm$ 1,9 -0,8 $\pm$ 0,9	48,0 $\pm$ 3,4	47,3 $\pm$ 2,9 -1,0 $\pm$ 1,4
ЗС ЛЖ, мм $\Delta$	9,6 $\pm$ 1,2	9,4 $\pm$ 1,3 -0,2 $\pm$ 1,3	8,9 $\pm$ 0,9	8,6 $\pm$ 0,6 -0,3 $\pm$ 0,7
МЖП, мм $\Delta$	10,5 $\pm$ 1,1	9,9 $\pm$ 1,1** -0,5 $\pm$ 0,6	9,9 $\pm$ 1,0	8,7 $\pm$ 1,1** -0,9 $\pm$ 1,5
ФВ ЛЖ, % $\Delta$	64,8 $\pm$ 3,5	65,7 $\pm$ 3,3 1,1 $\pm$ 2,1	66,2 $\pm$ 2,6	67,0 $\pm$ 2,5 1,4 $\pm$ 2,4
ЛП, мм $\Delta$	38,0 $\pm$ 3,0	37,1 $\pm$ 2,6* -1,1 $\pm$ 1,2	37,5 $\pm$ 2,3	36,2 $\pm$ 1,5** -1,5 $\pm$ 1,4
$V_E$ , см/с $\Delta$	65,8 $\pm$ 4,6	72,9 $\pm$ 10,2* 8,0 $\pm$ 7,4	63,4 $\pm$ 8,1	69,3 $\pm$ 7,9* 3,5 $\pm$ 16,9
$V_A$ , см/с $\Delta$	74,9 $\pm$ 11,7	73,1 $\pm$ 9,1 -2,1 $\pm$ 14,3	73,9 $\pm$ 12,0	69,9 $\pm$ 13,0 -0,2 $\pm$ 18,6

$V_E/V_A$	$0,9 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,2^*$	$0,9 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,3^*$
$\Delta$		$0,1 \pm 0,3$		$0,1 \pm 0,2$
$Ve', \text{ см/с}$	$5,2 \pm 0,8$	$8,4 \pm 1,3^{**}$	$4,7 \pm 0,6$	$8,8 \pm 1,7^{**}$
$\Delta$		$3,4 \pm 1,5$		$2,7 \pm 2,4$
$V_E/Ve'$	$13,3 \pm 1,8$	$8,8 \pm 1,3^{**}$	$13,5 \pm 1,3$	$8,4 \pm 1,2^{**}$
$\Delta$		$-4,2 \pm 1,9$		$-5,1 \pm 1,3$

Примечание: КДР – конечный диастолический размер, ЛЖ – левый желудочек, ФВ – фракция выброса, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗС – задняя стенка, ЛП – левое предсердие,  $V_E$  – пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E,  $V_A$  – пиковая скорость трансмитрального диастолического потока A,  $Ve'$  – пиковая скорость подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу.

По результатам тредмил-теста в группе I увеличивалась максимальная нагрузка (на 47,3 %) и уменьшалось двойное произведение (на 12,7 %); в группе II увеличивалась максимальная нагрузка (на 58,9 %), уменьшилось двойное произведение (на 20,8 %). Дистанция теста с ШМХ увеличивалась в группе I на 16,8 %, в группе II – на 23,8 %. Содержание NT-proBNP в плазме крови в группе I снижалось на 38,1 %, в группе II – на 40,9 %. Показатель MLHFQ снижался в группе I на 58,9 %, в группе II – на 74,4 %. Таким образом, в обеих группах отмечается сопоставимое снижение нейрогуморальной активности, однако в группе II более выражено проявлялись повышение толерантности к нагрузке и улучшение качества жизни (таблица 4).

Таблица 4 – Параметры тредмил-теста, теста с ШМХ, уровня NT-proBNP в плазме крови и MLHFQ пациентов с ХСН I–II ФК исходно и через 6 месяцев терапии с применением лизиноприла или фозиноприла ( $M \pm SD$ )

Параметр	Лизиноприл ( $n = 40$ )		Фозиноприл ( $n = 40$ )	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
Двойное произведение	$308,9 \pm 31,7$	$269,6 \pm 32,9^{**}$	$289,4 \pm 35,9$	$229,1 \pm 34,7^{**}$
$\Delta$		$-36,4 \pm 23,5$		$-65,8 \pm 24,7^{**}$
Максимальная нагрузка, METs	$5,5 \pm 1,4$	$8,1 \pm 1,2^{**}$	$5,6 \pm 1,1$	$8,9 \pm 1,8^{**}$
$\Delta$		$2,6 \pm 1,2$		$3,9 \pm 2,0^*$

Дистанция теста с ШМХ, м	379,5 ± 49,9	442,8 ± 47,5*	369,5 ± 51,5	457,4 ± 32,8*
Δ		60,8 ± 12,1		86,6 ± 14,7**
NT-proBNP, пг/мл	196,9 ± 36,8	121,8 ± 13,2**	201,8±48,8	119,3 ±10,8**
Δ		-66,8 ± 22,4		-71,9 ±28,6
MLHFQ, баллы	31,4 ± 4,8	12,9 ± 3,5**	29,3 ±5,4	7,5 ± 2,1**
Δ		-19,5 ± 4,4		-23,0 ± 4,9*
Примечание: NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, ШМХ – шестиминутная ходьба, MLHFQ – Миннесотский опросник определения качества жизни.				

Через 6 месяцев наблюдения у 53 % пациентов группы I уменьшался ФК ХСН от II к I, у 13 % – ХСН не регистрировалась; у 58 % пациентов группы II уменьшался ФК ХСН от II к I, у 17 % – ХСН не регистрировалась.

Данные суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и ЭКГ свидетельствовали об адекватном контроле артериальной гипертензии и частоты сердечных сокращений у пациентов обеих групп.

**Обсуждение.** Препаратами первой линии в современной терапии ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ являются ингибиторы АПФ [10]. Лизиноприл – представитель II поколения ингибиторов АПФ, содержащий карбоксильную группу (CO<sub>2</sub>). Учитывая его гидрофильность, отличительными свойствами являются выведение почками и отсутствие метаболизма в печени, а также влияние приема пищи на всасываемость, что позволяет назначать его при наличии сопутствующих заболеваний пищеварительного тракта. В таких исследованиях, как GISSI-3, TROPHY, EUCLID лизиноприл доказал эффективность при контроле АД, способствовал снижению ремоделирования миокарда ЛЖ, а также уменьшал общую смертность [11].

Фозиноприл – высоколипофильный ингибитор АПФ, имеющий в своем составе фосфинильную группу (PO<sub>3</sub>). Благодаря этим свойствам при лечении эффективно подавляется активность не только циркулирующей, но и тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, улучшается проникновение препарата через клеточные мембраны. Исследования FLIGHT,

FOPS, FAMIS продемонстрировали достаточную результативность применения фозиноприла в достижении целевого АД, в достоверном снижении риска смерти и развития выраженной ХСН [12].

В нашем исследовании комбинированная терапия с применением лизиноприла показала сопоставимое в сравнении с фозиноприлом улучшение структурно-функциональных показателей миокарда, снижение нейрогуморальной активности, повышение качества жизни, оптимизацию АД и частоты сердечных сокращений. Назначение фозиноприла сопровождалось сопоставимой направленностью клинических эффектов, однако, в сравнении с лизиноприлом, в большей степени повышались РАС, толерантность к физической нагрузке и улучшалось качество жизни. Не исключено, что полученные данные обусловлены двойным способом выведения фозиноприла, высокой его липофильностью и, как следствие, способностью проникать через гематоэнцефалический барьер.

### **Выводы**

1. Применение лизиноприла и фозиноприла в составе комбинированной терапии у пациентов с диастолической ХСН на фоне ГБ или ее сочетания с ИБС продемонстрировало сопоставимые органопротективные, гипотензивные и нейромодулирующие эффекты.

2. В сравнении с лизиноприлом, фозиноприл в большей степени положительно влиял на РАС, повышал толерантность к физической нагрузке и улучшал качество жизни.

3. В результате более выраженного положительного влияния на РАС пациентов с диастолической ХСН на фоне ГБ или ее сочетания с ИБС применение фозиноприла может быть предпочтительным, в сравнении с лизиноприлом.

### Список литературы

1. *Мареев В. Ю.* Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев и др. // Кардиология. – 2018; 58(S6):8–158.
2. *Segers V. F., De Keulenaer G. W.* Pathophysiology of diastolic dysfunction in chronic heart failure // *Future Cardiol.* – 2013; 9(5):711–20.
3. *Genet M., Lee L. C., Baillargeon B. et al.* Modeling Pathologies of Diastolic and Systolic Heart Failure // *Ann Biomed Eng.* – 2016; 44(1):112–27.
4. *Jungbauer C. G., Riedlinger J., Block D.* Panel of emerging cardiac biomarkers contributes for prognosis rather than diagnosis in chronic heart failure // *Biomark Med.* – 2014; 8(6):777–89.
5. *Cocco G., Jerie P.* Assessing the benefits of natriuretic peptides-guided therapy in chronic heart failure // *Cardiol. J.* – 2015; 22(1):5–11.
6. *Nicoara A., Jones-Haywood M.* Diastolic heart failure: diagnosis and therapy // *Curr Opin Anaesthesiol.* – 2016; 29(1):61–7.
7. *Pokrovskii V. M., Polischuk L. V.* Cardiorespiratory synchronism in estimation of regulatory потока and adaptive organism status // *J Integr Neurosci.* – 2016; 15(1):19–35.
8. *Покровский В. М.* Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма / В. М. Покровский. – Краснодар: Кубань-Книга, 2010; 244 с.
9. *Трегубов В. Г.* Регуляторно-адаптивный статус в оценке риска осложнений при хронической сердечной недостаточности / В. Г. Трегубов, С. Г. Канорский, В. М. Покровский // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2012; 3:172–9.
10. *Скотников А. С.* Гипотензивная терапия коморбидного больного: на что ориентироваться в выборе лекарственного средства? / А.С. Скотников, Д. Ю. Юдина, Е. Ю. Стахнёв // *Лечащий врач.* – 2018; 2:24–30.
11. *Преображенский Д. В.* Лизиноприл – гидрофильный ингибитор ангиотензинпревращающего фермента длительного действия: особенности клинической фармакологии и диапазон клинического применения / Д. В. Преображенский, Н. И. Некрасова, И. В. Талызина и др. // *РМЖ.* – 2010; 10:684.
12. *Карпов Ю. А.* Российские программы оценки эффективности лечения фозиноприлом больных с артериальной гипертонией и сердечной недостаточностью / Ю. А. Карпов, В. Ю. Мареев, И. Е. Чазова. Проект ТРИ Ф (ФЛАГ, ФАСОН, ФАГОТ) // *Сердечная недостаточность.* – 2003; 4(5):261–5.