

ВЛИЯНИЕ КВИНАПРИЛА НА РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ I ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА: РЕЗУЛЬТАТЫ НЕСРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В.Г. Трегубов^{1*}, С.Г. Канорский², В.М. Покровский²

¹ Городская больница № 2. 350012, Краснодар, ул. Красных Партизан 6/2

² Кубанский государственный медицинский университет. 350063, Краснодар, ул. Седина 4

Влияние квинаприла на регуляторно-адаптивный статус пациентов с хронической сердечной недостаточностью I функционального класса: результаты несравнительного исследования

В.Г. Трегубов^{1*}, С.Г. Канорский², В.М. Покровский²

¹ Городская больница № 2. 350012, Краснодар, ул. Красных Партизан 6/2

² Кубанский государственный медицинский университет. 350063, Краснодар, ул. Седина 4

Цель. Оценить влияние квинаприла на регуляторно-адаптивный статус (РАС) пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I функционального класса (ФК) и артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В открытое несравнительное исследование включено 49 пациентов с ХСН I ФК на фоне АГ I–II стадий (25 мужчин и 24 женщины, возраст $52,5 \pm 8,4$ лет). Исходно и через 6 мес терапии квинаприлом (в суточной дозе $17,3 \pm 7,9$ мг) выполняли пробу сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), тест 6-минутной ходьбы, тредмил-метрию с оценкой максимального потребления кислорода при нагрузке, суточное мониторирование артериального давления, эхокардиографию, определяли уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме крови.

Результаты. Терапия квинаприлом улучшала структурное и функциональное состояние миокарда, повышала толерантность к физической нагрузке, уменьшала нейрогуморальную активность, положительно влияла на РАС — значимо изменялись основные показатели пробы СДС: увеличивались диапазон синхронизации кардиореспираторных циклов в минуту с $8,0 \pm 2,1$ до $11,0 \pm 2,5$ ($\Delta 27,3\%$; $p < 0,01$) и индекс РАС с $52,6 \pm 7,8$ до $89,7 \pm 8,9$ ($\Delta 41,4\%$; $p < 0,01$), уменьшалась длительность развития СДС на минимальной границе кардиоциклов с $15,5 \pm 3,5$ до $12,9 \pm 2,8$ ($\Delta 15,8\%$; $p < 0,01$).

Заключение. Квинаприл оказывает положительное влияние на РАС пациентов с ХСН I ФК и АГ I–II стадий.

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

РФК 2012;8(4):526–530

Influence of quinapril on the regulatory-adaptive status of patients with chronic heart failure NYHA class I: results of not comparative study

V.G. Tregubov^{1*}, S.G. Kanorskiy², V.M. Pokrovskiy²

¹ City hospital № 2. Krasnykh partisan ul. 6/2, Krasnodar, 350012, Russia

² Kuban State Medical University. Sedina ul. 4, Krasnodar, 350063, Russia

Aim. To assess effects of quinapril on the regulatory-adaptive status (RAS) in patients with chronic heart failure (CHF) NYHA class I and arterial hypertension (HT).

Material and methods. Patients ($n=49$) with CHF NYHA class I and HT stage I–II (25 men and 24 women, aged 52.5 ± 8.4 years) were included into an open noncomparative study. A cardio-respiratory synchronization (CRS) test, 6 minute walk test, treadmill test with evaluation of the maximal oxygen uptake during exercise, ambulatory blood pressure monitoring, echocardiography, determination of N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) plasma level were performed at baseline and after 6 months of quinapril therapy.

Results. The quinapril treatment (average daily dose 17.3 ± 7.9 mg) improved myocardium structural and functional parameters, increased the exercise tolerance, reduced neurohumoral activity, improved the RAS according to CRS test: increase in synchronization range of cardiorespiratory cycles per minute from 8.0 ± 2.1 to 11.0 ± 2.5 ($\Delta 27.3\%$; $p < 0.01$), as well as RAS index from 52.6 ± 7.8 to 89.7 ± 8.9 ($\Delta 41.4\%$; $p < 0.01$), and decrease in the duration of CRS development at the minimal border of cardiac cycles from 15.5 ± 3.5 to 12.9 ± 2.8 ($\Delta 15.8\%$; $p < 0.01$).

Conclusion. Quinapril has a positive effect on the RAS in patients with CHF NYHA class I and HT of stage I–II.

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

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(4):526–530

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

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) становится все более актуальной проблемой кардиологии. Отмечается неуклонный рост 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 (ИМ). В исследовании HYPET лечение АГ у лиц старше 80 лет со-

проводилось снижением риска инсульта на 30% и общей смертности на 21%, но особенно эффективно удавалось предупреждать развитие ХСН — она встречалась на 64% реже [2].

Средства, ингибирующие активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), являются основным классом препаратов для лечения АГ. Они же — терапия первой линии у пациентов с клинически выраженной ХСН, бессимптомной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), а также с его систолической дисфункцией после перенесенного ИМ. 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 эндоте-

Сведения об авторах:

Трегубов Виталий Германович — к.м.н., врач-кардиолог кардиологического отделения, ГБ № 2

Канорский Сергей Григорьевич — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии КубГМУ

Покровский Владимир Михайлович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии КубГМУ

лиальной функции, подавлению пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, нейтрофилов и мононуклеарных лимфоцитов, снижению окислительного стресса, усилению эндогенного фибринолиза, снижению агрегации тромбоцитов, антиатерогенному действию [5]. Многие положительные эффекты ингибиторов АПФ, имеющие отношение к развитию атеросклеротического процесса, реализуются через эндотелий сосудов [6].

Современные методы диагностики позволяют определять структурные и функциональные нарушения сердца, выяснять их причины и механизмы развития, оценивать органопротективное влияние проводимой терапии [7, 8]. Между тем, в процессе лечения 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 используемых лекарственных средств. Тем не менее, признается и то, что их эффективность может быть различной даже у сходного контингента больных, следовательно, существуют ситуации, в которых определенные средства могут оказаться предпочтительными [10].

Поэтому медикаментозная терапия ХСН нуждается в чувствительных методах 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), которая учитывает взаимодействие двух важнейших функций вегетативного обеспечения — сердечную и дыхательную, и исходит 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].

Поиск новых антигипертензивных препаратов, оказывающих воздействие только на органы-мишени, пока не привел к стопроцентному клиническому результату ни в одной из групп фармакологических средств [12–14], сведения об их влиянии на регуляторно-адаптивные возможности больных с ХСН или отсутствуют, или малочисленны.

Цель исследования — оценить влияние ингибитора АПФ квинаприла на РАС пациентов с ХСН I функционального класса (ФК) и АГ I–II стадий.

Материал и методы

В открытое несравнительное исследование включено 49 пациентов с ХСН I ФК и АГ I–II стадий без предшествующей терапии.

Критерии включения:

- ХСН I ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, установленной на основании оценки клинических симптомов и дистанции 6-минутной ходьбы (426–550 м)
- АГ I–II стадий
- Письменное информированное согласие пациента.

Критерии исключения: алкогольная и наркотическая зависимость, острые церебральные и коронарные события в предшествующие 12 мес, стенокардия напряжения, фибрилляция и трепетание предсердий, синоатриальная и атриовентрикулярная блокады, кардио- и нейрохирургические вмешательства в анамнезе, дыхательная, почечная и печеночная недостаточность, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания в фазе обострения, декомпенсированные эндокринные расстройства.

Проведенное исследование одобрено локальным Этическим комитетом.

Исходно и через 6 мес выполнялось комплексное обследование:

- тест с 6-минутной ходьбой по стандартному протоколу для оценки ФК ХСН
- тредмилметрия с контролем показателей газообмена на аппаратах SHILLER CARDIOVITCS 200 (Швейцария) и OXYCON ALPHA (Германия), по протоколу Bruce, включавшая 4 ступени нагрузок по 3 мин каждая, для оценки толерантности к физической нагрузке, максимального потребления кислорода (VO_{2max}) 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 (СМАД) на аппарате МН СДП 2 (Россия), для определения суточного профиля АД и контроля эффективности терапии
- тест определения уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) плазмы крови на аппарате COBAS E (Швейцария), для верификации ХСН
- проба СДС на аппарате ВНС МИКРО (Россия), для оценки состояния РАС организма [15], за-

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов с ХСН I ФК (n=49)

Показатель	Значение
Возраст, годы	52,5±8,4
Мужчины	25 (51)
Анамнез гипертонической болезни, годы	4,9±1,3
САД, мм рт. ст.	152,3±17,1
ДАД, мм рт. ст.	98,1±12,8
Индекс массы тела, кг/м ²	27,2±2,3
Сахарный диабет 2 типа	3 (6,1)
Данные представлены в виде M±SD или n (%)	

ключающаяся 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 пробы СДС (индекс РАС = диапазон синхронизации/длительность развития на минимальной границе × 100): индекс РАС > 100, регуляторно-адаптивные возможности высокие, 95–50 – хорошие, 49–25 – удовлетворительные, 24–10 – низкие, < 9 – неудовлетворительные [16]. Проба проводилась в изолированном помещении после 10–15 минутного отдыха. Перед ней исключались курение и употребление продуктов, содержащих кофеин, в течение часа.

Всем пациентам, соответствующим критериям включения, после проведенного исходного обследования назначался квинаприл (Аккупро; Pfizer, США) в стартовой дозе 5 мг/сут. При недостижении целевого АД доза препарата повышалась с интервалом 5–7 дней с учетом переносимости лечения пациентом до 20–30 мг/сут.

Статистическая обработка проводилась методами вариационной статистики при помощи пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc.) с расчетом средней арифметической (M), стандартного отклонения средней арифметической (SD) и коэффициента достоверности Стьюдента (t). Различия признавались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Среднесуточная доза квинаприла составила 17,3±7,9 мг. В течение первого месяца у 2 пациентов отмечено появление сухого кашля на прием квинаприла, вслед-

Таблица 2. Показатели суточного мониторингирования АД у пациентов с ХСН I ФК исходно и через 6 мес терапии (n=47)

Показатель	Исходно	Через 6 мес	Δ%
САД день, мм рт. ст.	147,4±15,2	122,4±12,1*	16,9
САД ночь, мм рт. ст.	134,6±12,2	110,7±8,8*	17,8
ДАД день, мм рт. ст.	96,5±10,7	84,4±9,4*	12,5
ДАД ночь, мм рт. ст.	88,9±9,9	69,5±7,7*	21,8
ИБ САД день, %	40,1±12,2	25,1±7,9*	37,4
ИБ САД ночь, %	38,7±10,6	21,3±8,0*	44,9
ИБ ДАД день, %	40,4±9,7	17,9±6,6*	55,6
ИБ ДАД ночь, %	40,8±8,2	23,4±6,4*	42,5
Данные представлены в виде M±SD; *p<0,05 при сравнении с исходным значением; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИБ – индекс времени			

ствие чего они были исключены из исследования. В анализ включены данные больных, полностью выполнивших протокол исследования.

В соответствии с данными СМАД на фоне терапии квинаприлом за 6 мес отмечено значимое снижение САД и ДАД как днем, так и ночью, а также индекса времени (ИБ) САД и ДАД (табл. 2), что свидетельствуют об адекватном контроле АД.

Результаты проведенной пробы СДС показали, что на фоне терапии квинаприлом достоверно увеличивались минимальная (на 8,1%) и максимальная (на 10,6%) границы диапазона синхронизации, диапазон синхронизации (на 27,3%), индекс РАС (на 41,4%); уменьшалась длительность развития СДС на минимальной (на 15,8%) и максимальной (на 16,8%) границах; существенно не изменялась исходная ЧСС (табл. 3). Перечисленные изменения демонстрируют улучшение РАС обследованных.

Результаты эхокардиографии показали, что на фоне терапии квинаприлом значимо увеличивались ФВ ЛЖ (Δ3,5%), пиковая скорость трансмитрального диастолического потока Е (на 8,5%), отношение пиковых скоростей трансмитральных диастолических потоков Е и А (Δ15,7%); уменьшались конечный диастолический размер ЛЖ (Δ2,6%), толщина задней стенки ЛЖ (на 4%) и межжелудочковой перегородки (Δ3,7%), пиковая скорость трансмитрального диастолического потока А (Δ10,5%), время изоволюметрического расслабления (Δ13,4%); существенно не изменялись передне-задний размер левого предсердия, время замедления трансмитрального диастолического потока Е (табл. 4). Указанные изменения отражают улучшение структурного и функционального состояния сердца пациентов.

По данным тредмилотрии на фоне терапии квинаприлом значимо увеличивались максимальная нагрузка (на 13,3%) и VO_{2max} при нагрузке (на 11,1%), при этом существенно не изменялось двойное про-

Таблица 3. Показатели СДС у пациентов с ХСН I ФК исходно и через 6 мес терапии (n=47)

Показатель	Исходно	Через 6 мес
ЧСС, мин ⁻¹	69,6±5,2	69,0±4,7
Минимальная граница диапазона, кардиореспираторные циклы в минуту	69,6±5,3	75,7±5,5**
Максимальная граница диапазона, кардиореспираторные циклы в минуту	76,6±4,6	85,7±5,1**
Диапазон синхронизации, кардиореспираторные циклы в минуту	8,0±2,1	11,0±2,5**
Длительность развития СДС на минимальной границе, кардиоциклы	15,2±2,9	12,8±2,4**
Длительность развития СДС на максимальной границе, кардиоциклы	15,5±3,5	12,9±2,8**
Индекс РАС	52,6±7,8	89,7±8,9**

Данные представлены в виде M±SD; **p<0,01 по сравнению с исходным значением; РАС – регуляторно-адаптивный статус; СДС – сердечно-дыхательный синхронизм; ЧСС – частота сердечных сокращений

Таблица 4. Показатели эхокардиографии у пациентов с ХСН I ФК исходно и через 6 мес терапии (n=47)

Показатель	Исходно	Через 6 мес
КДР ЛЖ, мм	49,3±1,8	48,0±1,2**
ЗС ЛЖ, мм	10,1±0,4	9,7±0,3*
МЖП, мм	10,8±0,5	10,4±0,4*
ФВ ЛЖ, %	63,2±2,8	65,5±2,9*
ЛП, мм	39,6±1,9	38,9±1,7
V _E , см/с	60,6±6,9	66,2±7,1*
V _A , см/с	78,4±9,9	70,2±8,8*
E/A	0,80±0,06	0,95±0,07**
DT _E , мс	170,0±17,1	174,7±18,3
IVRT, мс	97,8±13,3	87,4±12,0*

Данные представлены в виде M±SD; *p<0,05, **p<0,01 по сравнению с исходным значением; 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

Таблица 5. Показатели тредмилотрии у пациентов с ХСН I ФК исходно и через 6 мес терапии (n=47)

Показатель	Исходно	Через 6 мес
Двойное произведение	271,4±23,2	258,2±20,3
Максимальная нагрузка (METs)	9,1±1,3	10,5±1,5*
VO _{2max} , мл × кг ⁻¹ × мин ⁻¹	19,2±2,5	21,6±2,7*

Данные представлены в виде M±SD; *p<0,05 по сравнению с исходным значением; VO_{2max} – максимальное потребление кислорода

изведение (табл. 5). Полученные результаты свидетельствуют в пользу повышения толерантности к нагрузкам.

В результате терапии квинаприлом уменьшалось содержание NT-proBNP в плазме крови с 234,0±30,3 до 210,3±23,4 пг/мл ($\Delta 10,1\%$; p<0,05), что соответствует снижению нейрогуморальной активности и выраженности ХСН.

Обсуждение

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 [17]. Результаты нашего исследования показали, что терапия квинаприлом в течение 6 мес у пациентов с ХСН I ФК на фоне АГ I–II стадий достоверно улучшала структурное и функ-

циональное состояние миокарда, повышала толерантность к физической нагрузке, уменьшала нейрогуморальную активность. Указанные позитивные сдвиги сопровождались значительным улучшением РАС обследованных. Данный результат получен впервые, ранее изучения влияния ингибиторов АПФ на РАС пациентов с ХСН не проводилось.

Эффективность квинаприла при лечении ХСН доказана в крупных многоцентровых исследованиях [18, 19]. 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 улучшением ФК по NYHA у 94% больных, которые переходили из 3 во 2 ФК. В группе сравнения лечение каптоприлом в дозе 50 мг/сутки улучшало ФК с 3 до 2 только в 78% случаях [20]. В рандомизированном исследовании у пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца применение квинаприла в дозе 20 мг/сутки течение 3 лет в сравнении с плацебо приводило к уменьшению риска сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и клинически значимого нарушения перфузии коронарных артерий [21]. Эффективность квинаприла доказана и у больных с АГ и избыточной массой тела. При использовании его 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) [22].

У пациентов с АГ 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. Вследствие сбалансированного подавления нейрогуморальной активности (снижения уровней адреналина, норадреналина, вазопрессина, повышения уровня брадикинина в плазме), ослабления вазоконстрикции и усиления выработки оксида азота ингибиторы АПФ улучшают расслабление и растяжимость сердца, вызывают регресс гипертрофии ЛЖ, улучшают нарушенную функцию эндотелия [23].

Поскольку регуляторно-адаптивные возможности опосредуются взаимодействием двух отделов вегета-

тивной нервной системы (симпатического и парасимпатического), можно предположить, что в нашем исследовании у пациентов с ХСН I ФК на фоне АГ I–II стадий положительные эффекты квинаприла выражались не только регрессом кардиальных нарушений, но и позитивным влиянием на РАС вследствие оптимальной коррекции вегетативного дисбаланса.

Данные, полученные в ходе настоящей работы, следует рассматривать с учетом ряда ограничений: несравнительный характер исследования, открытый способ назначения квинаприла, небольшое количество исследуемых, отсутствие «золотого» стандарта оценки РАС.

Заключение

В нашем исследовании показано, что квинаприл у пациентов с ХСН I ФК на фоне АГ I–II стадий не только улучшал структурное и функциональное состояние сердца, но и положительно влиял на РАС.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

- 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 (12): 948–954.
- 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): 1887–1898.
- 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 (10): 669–77.
- 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 (5): 351–353.
- Ma T.K., Kan K.K., Yan B.P., Lam Y.Y. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade for cardiovascular diseases: current status. *Br J Pharmacol* 2010; 160 (6): 1273–1292.
- Cecconi C., Fox K.M., Remme W.J. et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial dysfunction. Results of a substudy of EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res* 2007; 73 (1): 237–246.
- Gurevich M.A. Arterial hypertension and chronic heart failure – unity of pathogenesis and treatment methods. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal* 2005; 11(6): 91–95. Russian (Гуревич М.А. Артериальная гипертония и хроническая сердечная недостаточность – единство патогенеза и принципов лечения. *Российский Кардиологический Журнал* 2005; 11(6): 91–95).
- Trushinskiy Z.K., Dovgalyuk G.R., Skritskaya O.Yu. About correlation between hypertrophy of the left ventricle and disorder in its diastolic function during arterial hypertension. *Terapevticheskii arkhiv* 2003; 75 (3): 57–59. Russian (Трушинский З.К., Довгалоук Г.Р., Скрицкая О.Ю. О связи между гипертрофией левого желудочка и нарушением его диастолической функции при артериальной гипертонии. *Терапевтический архив* 2003; 75 (3): 57–59).
- Agadzhanian N.A., Bykov A.T., Trukhanov A.I. Modern technologies of rehabilitation medicine. Moscow: Meditsina; 2004. Russian (Агаджанян Н.А., Быков А.Т., Труханов А.И. Современные технологии восстановительной медицины. М.: Медицина; 2004).
- 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. *BMJ* 2009; 338: 1665–1683.
- Pokrovsky V.M. Heart rhythm formation in the organism of humans and animals. Krasnodar: Kuban-Kniga; 2007. Russian (Покровский В.М. Формирование ритма сердца в организме человека и животных. Краснодар: Кубань-Книга; 2007).
- Astakhova A.V., Lepakhin V.K., Medication. Adverse drug reactions and safety monitoring. Moscow: Eksmo; 2008. Russian (Астахова А.В., Лепахин В.К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. М.: Эксмо; 2008).
- Belousov Yu.B., Leonova M.V. Basics of clinical pharmacology and rational medicamentous therapy. Guide for practicing physicians. Moscow: Bionika; 2002. Russian (Белюсов Ю.Б., Леонова М.В. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. Руководство для практикующих врачей. М.: Бионика; 2002).
- Zborovsky A.B., Tyurenkov I.N. Complications in pharmacotherapy. Moscow: Meditsina; 2004. Russian (Зборовский А.Б., Тюреньков И.Н. Осложнения фармакотерапии. М.: Медицина; 2003).
- Pokrovsky 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).
- Pokrovsky V.M. Cardio-respiratory synchronism in assessment of regulatory-adaptive capabilities of an organism. Krasnodar: Kuban-Kniga; 2010. Russian (Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. Краснодар: Кубань-Книга; 2010).
- Pokrovsky V.M., Potyagaylo E.G., Abushkevich V.G. et al. Cardio-respiratory synchronism: determining in humans, dependency on characteristics 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).
- 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): 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 N., Chazova I.E., Mychka V.B. Results of nonmedical interventions in multicenter randomized open study of efficacy of lifestyle modification and therapy with quinapril in patients with obesity and hypertension. *Kardiologia* 2004; 44 (4): 14–9. Russian (Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Мычка В.Б. Результаты многоцентрового рандомизированного открытого исследования по изучению эффективности изменения образа жизни и терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (квинаприлом) у больных ожирением и артериальной гипертонией (ЭКО). *Кардиология* 2004; 44 (4): 14–19).
- 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): 1454–1470.

Поступила: 31.10.2010

Принята в печать: 20.05.2012