

Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности терапии бисопрололом и небивололом у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца

Шубитидзе И. З., Трегубов В. Г., Канорский С. Г., Покровский В. М.

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Краснодар, Россия

Цель. Сравнить эффективность терапии бисопрололом или небивололом у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца (ЖНРС) на фоне гипертонической болезни (ГБ) и/или ишемической болезни сердца (ИБС) с учетом ее влияния на регуляторно-адаптивный статус (РАС).

Материал и методы. В исследовании участвовали 60 пациентов с ЖНРС I-IV градаций по классификации Lown В., II-III групп по классификации Bigger J. на фоне ГБ II-III стадий и/или ИБС, которых рандомизировали в две группы для лечения бисопрололом в дозе 6,5±1,8 мг/сут. или небивололом в дозе 6,5±2,1 мг/сут. В составе комбинированной терапии назначали лизиноприл 12,3±4,0 мг/сут. и 13,7±4,5 мг/сут., ацетилсалициловую кислоту 92,3±18,8 мг/сут. и 92,9±18,2 мг/сут., аторвастатин 16,3±4,8 мг/сут. и 16,5±4,7 мг/сут. в дополнение к бисопрололу или небивололу, соответственно. Исходно и через 6 мес. терапии проводились: количественная оценка РАС посредством пробы сердечно-дыхательного синхронизма, эхокардиография, триплексное сканирование брахиоцефальных артерий, тредмилометрия, тест с шестиминутной ходьбой, суточное мониторирование артериального давления и электрокардиограммы, субъективная оценка качества жизни.

Результаты. Обе схемы комбинированной терапии сопоставимо улучшали структурное и функциональное состояния сердца, снижали артериальное давление, эффективно подавляли желудочковую аритмию. При этом комбинированная терапия с применением небиволола положительно влияла на РАС, в большей степени повышала толерантность к физической нагрузке и улучшала качество жизни.

Заключение. У пациентов с ЖНРС на фоне ГБ II-III стадий и/или ИБС применение небиволола, в сравнении с бисопрололом, в составе комбинированной терапии может быть предпочтительно ввиду положительного влияния на РАС.

Ключевые слова: регуляторно-адаптивный статус, желудочковые нарушения ритма сердца, бисопролол, небиволол.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(6): 24–30
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-6-24-30>

Поступила 18/01-2016

Принята к публикации 08/04-2016

Regulatory-adaptive state in evaluation of bisoprolol and nebivolol therapy effectiveness for ventricular arrhythmia

Shubitidze I. Z., Tregubov V. G., Kanorskii S. G., Pokrovsky V. M.

Kubansky State Medical University of the Ministry of Health. Krasnodar, Russia

Aim. To compare efficacy of bisoprolol and nebivolol treatment in ventricular arrhythmias patients (VA) and arterial hypertension (AH) and/or ischemic heart disease (IHD) taken its influence on regulatory-adaptive state (RAS).

Material and methods. Totally, 60 patients participated with VA of Lown I-IV grades, Bigger II-III grades, at the background of AH II-III stage and/or IHD, who were randomized to 2 groups of treatment: bisoprolol 6,5±1,8 mg daily or nebivolol 6,5±2,1 mg daily. As combination therapy, lisinopril was used 12,3±4,0 mg daily and 13,7±4,5 mg/daily, acetylsalicylic acid 92,3±18,8 mg/daily and 92,9±18,2 mg/daily, atorvastatin 16,3±4,8 mg/daily and 16,5±4,7 mg daily together with bisoprolol or nebivolol, respectively. At baseline and in 6 months of therapy we performed: quantitative RAS assessment via the test of cardio-respiratory synchronicity, echocardiography, triplex scanning of brachiocephalic arteries, treadmill, six minute walking test,

24-hour blood pressure monitoring and ECG monitoring, self-assessed life quality.

Results. Both regimens of combination therapy comparably same improved structural and functional state of the heart, decreased blood pressure, effectively suppressed ventricular arrhythmia. However, only nebivolol positively influenced RAS, better improved exercise tolerance and improved life quality.

Conclusion. In VA patients with AH of II-III stages and/or IHD, usage of nebivolol, comparing to bisoprolol, as combination therapy, might be more preferable due to positive influence on RAS.

Key words: regulatory-adaptive state, ventricular cardiac arrhythmias, bisoprolol, nebivolol.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(6): 24–30
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-6-24-30>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (961) 517-00-31

e-mail: iosif.shubitidze@mail.ru

[Шубитидзе И. З.* — аспирант кафедры нормальной физиологии, Трегубов В. Г. — д.м.н., ассистент кафедры терапии №2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Канорский С. Г. — д.м.н., зав. кафедрой терапии №2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Покровский В. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии].

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, β-АБ — β-адреноблокатор, ГБ — гипертоническая болезнь, ДС — диапазон синхронизации, ЖНРС — желудочковые нарушения ритма сердца, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КЖ — качество жизни, КИМ — комплекс интима-медиа, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — переднезадний диаметр левого предсердия, МЖП — межжелудочковая перегородка, РАС — регуляторно-адаптивный статус, СДС — сердечно-дыхательный синхронизм, СМ — суточное мониторирование, ТШМХ — тест с 6-минутной ходьбой, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, DT_E — время замедления трансмитрального диастолического потока E, IVRT — время изоволюметрического расслабления ЛЖ, V_A — пиковая скорость трансмитрального диастолического потока A, V_E — пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E, Ve' — пиковая скорость подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу.

Желудочковые нарушения ритма сердца (ЖНРС) — распространенная группа аритмий, встречающаяся как у пациентов с органическим поражением миокарда, так и при отсутствии его структурных и функциональных изменений. Наиболее частыми причинами ЖНРС являются гипертоническая болезнь (ГБ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1]. Поскольку с ЖНРС связаны тяжелые аритмические события, в т.ч. внезапная сердечная смерть, принципы их диагностики и фармакотерапии продолжают изучаться в многочисленных клинических исследованиях [2, 3].

Известно, что наибольшей прогностической эффективностью в лечении ЖНРС обладают β-адреноблокаторы (β-АБ) [4]. Рациональным обоснованием их применения в такой ситуации служит блокада симпатoadренальной системы, часто находящейся в состоянии гиперактивации. Однако, у значительной доли пациентов с ЖНРС, применение β-АБ может ограничиваться их побочными эффектами: повышением тонуса бронхов и периферических артерий, снижением физической и умственной работоспособности, эректильной дисфункцией. Назначение β-АБ лимитировано при брадикардиях, атриовентрикулярных блокадах, артериальной гипотензии, тяжелой систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ). Терапия β-АБ, изменяя электрофизиологические параметры сердца, иногда сопровождается усугублением уже имеющейся аритмии. Опосредованные приемом β-АБ отрицательное хроно-, ино-, дромо- и батмотропное действия, являются причиной осложнений у 10-12% пациентов с ИБС [5].

Класс β-АБ химически не однороден. Их внутриклассовая гетерогенность, опосредуя различные фармакодинамические эффекты, по-разному может влиять на функциональное состояние больных с ЖНРС. Предполагая разнонаправленное действие β-АБ, контроль результативности их применения должен осуществляться чувствительными методами диагностики, учитывающими не только антиаритмическую и органопротективную активности, но также функциональное состояние целостного организма, его способность к регуляции и адаптации.

Для объективной интегральной количественной оценки регуляторно-адаптивного статуса (РАС) применяется проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), учитывающая взаимодействие двух важнейших функций вегетативного обеспечения — сердечной и дыхательной. Проба основана на тесной функциональной связи центральных механизмов ритмо-

генеза сердца и дыхания, возможности произвольного управления ритмом дыхания, участия многоуровневых афферентных и эфферентных структур центральной нервной системы. Изучена зависимость РАС человека от пола и возраста, типологических особенностей личности и уровня тревожности. Динамика РАС людей продемонстрирована в акушерстве и гинекологии, клинике хирургических и внутренних болезней, психиатрии и спортивной медицине [6]. СДС воспроизводится у всех исследуемых в норме и при различных патологических состояниях, в т.ч. у пациентов с ЖНРС [1].

В литературе нет сведений о применении метода оценки РАС в определении результативности антиаритмической терапии у пациентов с ЖНРС. Выбор оптимальных β-АБ, эффективно подавляющих желудочковую эктопию и не ухудшающих функциональное состояние больных с ЖНРС, представляется актуальным.

Цель исследования — сравнить эффективность терапии бисопрололом и небивололом у пациентов с ЖНРС на фоне ГБ и/или ИБС с учетом их влияния на РАС.

Материал и методы

В исследование включены 60 человек с ЖНРС на фоне ГБ II-III стадий и/или ИБС. После рандомизации методом случайной выборки в первой группе (n=30) назначался бисопролол, во второй группе (n=30) — небиволол. Начальные дозы бисопролола и небиволола составляли 2,5 мг/сут. в 1 прием. Дозы препаратов титровались с интервалом 2-4 нед. до 10 мг/сут. с учетом индивидуальной переносимости и показателей гемодинамики (таблица 1). В составе комбинированной терапии все пациенты получали лизиноприл, а при наличии показаний, ацетилсалициловую кислоту (n=13, n=14) и аторвастатин (n=12, n=10), соответственно.

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика пациентов с ЖНРС (M±SD)

| Показатель | Бисопролол (n=30) | Небиволол (n=30) |
|---------------------------------|-------------------|------------------|
| Возраст, годы | 52,9±10,0 | 50,5±13,3 |
| Пол, мужчины/женщины | 15/15 | 15/15 |
| Анамнез ГБ, годы | 6,8±2,2 | 7,1±2,0 |
| Анамнез ИБС, годы | 4,4±1,1 | 4,6±1,2 |
| Суточная доза β-АБ, мг | 6,4±1,8 | 6,5±2,2 |
| Суточная доза лизиноприла, мг | 12,5±4,1 | 13,7±4,5 |
| Суточная доза АСК, мг | 92,3±18,8 | 92,3±18,2 |
| Суточная доза аторвастатина, мг | 16,3±4,8 | 16,5±4,7 |

Примечание: АСК — ацетилсалициловая кислота.

Основные параметры пробы СДС пациентов с ЖНРС исходно и через 6 мес. терапии с бисопрололом или небивололом (M±SD)

| Показатель | Бисопролол (n=30) | | Небиволол (n=30) | |
|--|-------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|
| | Исходно | Через 6 мес. | Исходно | Через 6 мес. |
| Длительность развития СДС на минимальной границе ДС, КЦ Δ | 13,2±2,7 | 17,4±4,3* 4,2±5,4 | 13,0±2,7 | 13,2±2,8 0,2±3,2 |
| ДС, КРЦ в мин Δ | 7,8±1,6 | 6,2±1,4* -1,6±1,9 | 7,4±1,7 | 9,8±2,1* 2,4±1,9* |
| Индекс РАС Δ | 60,2±13,5 | 36,6±8,9* -23,6±14,9 | 57,7±10,9 | 74,1±6,9* 16,4±13,9* |

Примечание: КЦ — кардиоциклы, КРЦ — кардиореспираторные циклы, * — $p < 0,05$ при сравнении с исходным значением показателя.

Критерии включения: пациенты в возрасте 30-70 лет с ГБ и/или ИБС и ЖНРС I-IV градаций по классификации Lowп В, II-III групп по классификации Bigger J, с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I-II функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца с сохранной систолической функцией ЛЖ — фракция выброса (ФВ) ЛЖ $\geq 50\%$, которые в течение предшествующих 10 сут. не принимали ни один из препаратов тестируемых классов и дали письменное согласие на участие в исследовании после ознакомления с его протоколом.

Критерии исключения: алкогольная и наркотическая зависимости, острые церебральные и коронарные события в ближайшие 12 мес., стенокардия напряжения III-IV ФК, артериальная гипертензия (АГ) 3 степени, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, синоатриальная и атриовентрикулярная блокады, кардиохирургические и нейрохирургические вмешательства в анамнезе, дыхательная, почечная и печеночная недостаточность, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания в фазе обострения, декомпенсированные эндокринные расстройства.

Исследование одобрено Этическим Комитетом Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (протокол №34 от 27.02.2015г).

Исходно и через 6 мес. фармакотерапии выполнялись:

— оценка РАС посредством пробы СДС на аппарате ВНС МИКРО (Россия) с системой для количественной оценки РАС организма [7] и определения индекса РАС;

— индекс РАС = диапазон синхронизации (ДС)/длительность развития СДС на минимальной границе ДС • 100.

Индекс РАС: ≥ 100 — РАС высокий, 99-50 — хороший, 49-25 — удовлетворительный, 24-10 — низкий, ≤ 9 — неудовлетворительный [6]. Используемый для получения СДС программно-аппаратный комплекс позволяет синхронно регистрировать электрокардиограмму (ЭКГ), пневмограмму и отметку подачи комбинированного сигнала (зрительного и звукового). Процесс исследования СДС состоит из серии проб. После оценки исходных показателей ЭКГ и пневмограммы испытуемому предлагают дышать в такт сигналу. Частота сигналов задается автоматически, а продолжительность каждой пробы колеблется от 20 до 60 сек. Цель — установление синхронизации между заданным ритмом дыхания

и сердцебиений. Исследование проводится с 5% ростом частоты сигналов в последующей пробе до тех пор, пока не прекратится развитие СДС. На записи это устанавливается измерением интервала R-R на ЭКГ, расстояния между идентичными элементами пневмограммы и отметками подачи сигнала, задающего ритм дыхания. Если все перечисленные параметры равны, то констатируется наличие СДС.

— эхокардиография (ЭхоКГ) в В- и М-режимах, с оценкой диастолической функции ЛЖ при импульсно-волновой и тканевой доплерографии, на ультразвуковом аппарате ALOKA SSD 5500 (Япония) датчиком с частотой колебаний 3,5 МГц для определения структурного и функционального состояния сердца;

— триплексное сканирование брахиоцефальных артерий экстракраниального уровня на ультразвуковом аппарате ALOKA SSD 5500 (Япония) линейным датчиком с частотой 7-10 МГц с количественной оценкой комплекса интима-медиа (КИМ) и степени стенозов;

— тест с 6-минутной ходьбой (Т6МХ) для подтверждения или исключения ХСН, определения ее ФК;

— тредмилметрия на аппарате SHILLER CARDIOVIT CS 200 (Швейцария), для выявления скрытой коронарной недостаточности и оценки толерантности к физической нагрузке;

— суточное мониторирование (СМ) артериального давления (АД) на аппарате МН СДП 2 (Россия) для определения суточного профиля АД, контроля эффективности фармакотерапии;

— СМ ЭКГ на аппарате МИОКАРД ХОЛТЕР (Россия) для выявления ЖНРС, контроля эффективности фармакотерапии;

— оценка качества жизни (КЖ) с применением опросника для определения КЖ больного с аритмией [8].

Статистическая обработка проводилась методами вариационной статистики при помощи 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 $p < 0,05$. Анализировались данные пациентов, полностью выполнивших протокол исследования.

Результаты

По данным пробы СДС на фоне терапии с бисопрололом увеличивалась длительность развития

Таблица 3

Показатели ЭхоКГ и триплексного сканирования брахиоцефальных артерий у пациентов с ЖНРС исходно и через 6 мес. терапии бисопрололом или небивололом ($M \pm SD$)

| Показатель | Бисопролол (n=30) | | Небиволол (n=30) | |
|----------------------|-------------------|--------------|------------------|--------------|
| | Исходно | Через 6 мес. | Исходно | Через 6 мес. |
| КДР ЛЖ, мм | 46,5±4,5 | 45,5±4,5* | 47,8±3,3 | 46,4±2,7* |
| Δ | | -1,0±1,2 | | -1,4±1,5 |
| ЗС ЛЖ, мм | 8,6±1,2 | 8,5±1,0 | 9,0±1,2 | 8,6±0,8 |
| Δ | | -0,1±1,0 | | -0,3±0,9 |
| МЖП, мм | 9,5±1,4 | 8,9±1,1* | 9,7±1,3 | 9,1±1,1* |
| Δ | | -0,6±0,8 | | -0,6±0,6 |
| ФВ ЛЖ, % | 67,2±4,0 | 68,2±3,9 | 66,9±4,0 | 68,3±3,3 |
| Δ | | 1,1±2,2 | | 1,4±2,0 |
| ЛП, мм | 36,5±2,7 | 35,4±2,3* | 36,6±2,8 | 34,9±3,2* |
| Δ | | -1,1±1,3 | | -1,9±1,4 |
| V_E , см/с | 70,3±17,9 | 81,8±16,4** | 76,9±15,6 | 83,5±16,8* |
| Δ | | 11,6±18,1 | | 8,6±14,3 |
| V_A , см/с | 63,9±15,5 | 56,2±14,1* | 74,3±16,1 | 63,3±16,6** |
| Δ | | -7,6±14,2 | | -11,0±18,5 |
| V_E/V_A | 1,2±0,4 | 1,6±0,5** | 1,1±0,4 | 1,4±0,4** |
| Δ | | 0,4±0,5 | | 0,3±0,4 |
| Ve' , см/с | 7,9±2,2 | 10,8±2,0** | 8,3±2,6 | 10,4±2,4** |
| Δ | | 2,9±2,3 | | 2,1±1,6 |
| V_E/V_e' | 9,3±2,6 | 7,8±1,9** | 9,8±2,5 | 8,1±1,7** |
| Δ | | -1,5±2,5 | | -1,7±2,0 |
| DT _E , мс | 246,8±68,7 | 349,6±86,7** | 223,0±58,0 | 274,6±75,5** |
| Δ | | 102,8±86,1 | | 51,6±97,8 |
| IVRT ЛЖ, мс | 86,2±19,7 | 92,8±24,3 | 94,4±18,2 | 95,7±25,7 |
| Δ | | 6,6±26,6 | | -1,3±21,0 |
| КИМ ОСА, мм | 0,81±0,11 | 0,79±0,10 | 0,85±0,15 | 0,80±0,2 |
| Δ | | -0,02±0,05 | | -0,03±0,08 |

Примечание: КДР — конечно-диастолический размер, ОСА — общая сонная артерия, ЗС — задняя стенка, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ при сравнении с исходным значением показателя.

СДС на минимальной границе ДС на 31,8%; уменьшались ДС на 20,5% и индекс РАС на 39,2%. Изменения демонстрируют снижение РАС. В результате терапии с небивололом увеличивались ДС на 32,4% и индекс РАС на 28,4%; существенно не изменялась длительность развития СДС на минимальной границе ДС. Сдвиги демонстрируют повышение РАС (таблица 2).

По данным ЭхоКГ на фоне терапии с бисопрололом увеличивались пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E (V_E) на 16,4%, отношение V_E и пиковой скорости трансмитрального диастолического потока A (V_A) (V_E/V_A) на 33,3%, пиковая скорость подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (Ve') на 36,7%, время замедления трансмитрального диастолического потока E (DT_E) на 41,7%; уменьшались конечный диастолический размер ЛЖ на 2,2%, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) на 6,4%, переднезадний диаметр левого предсердия (ЛП) на 4,6%, V_A на 12,1%, отношение V_E и Ve' (V_E/Ve') на 16,1%; существенно не изменялись ФВ, толщина задней стенки и время изоволюметрического расслабления (IVRT) ЛЖ.

Изменения демонстрируют улучшение структурных и функциональных показателей сердца. В результате терапии с небивололом увеличивались V_E на 8,6%, V_E/V_A на 27,3%, DT_E на 23,1%, Ve' на 25,3%; уменьшались конечно-диастолический размер ЛЖ на 2,9%, толщина МЖП на 6,2%, переднезадний размер ЛП на 5,7%, V_A на 11,7%, V_E/Ve' на 17,3%; существенно не изменялись ФВ, толщина задней стенки и IVRT ЛЖ. Сдвиги отражают регресс сердечного ремоделирования, сопоставимый с применением бисопролола. Триплексное сканирование брахиоцефальных артерий существенной динамики толщины КИМ общей сонной артерии в сравниваемых группах не выявляло (таблица 3).

По результатам тредмилометрии на фоне терапии с бисопрололом увеличивались максимальная нагрузка на 12,6%, дистанция Т6МХ на 14,7%; уменьшалось двойное произведение на 17,9%; у 32% пациентов уменьшался ФК ХСН с II до I, в 14% случаев ХСН не регистрировалась. В результате терапии с небивололом увеличивались максимальная нагрузка на 34,1%, дистанция Т6МХ на 24,5%; уменьшалось двойное произведение на 24,0%.

Таблица 4

Показатели тредмилотрии и Т6МХ у пациентов с ЖНРС
исходно и через 6 мес. терапии бисопрололом или небивололом (M±SD)

| Показатель | Бисопролол (n=30) | | Небиволол (n=30) | |
|----------------------------------|----------------------|----------------------------|---------------------|-----------------------------|
| | Исходно | Через 6 мес. | Исходно | Через 6 мес. |
| Двойное произведение Δ | 283,1±21,9 | 232,3±25,0** -50,8±20,7 | 288,4±48,0 | 218,9±21,4** -69,5±36,0* |
| Максимальная нагрузка, METs Δ | 8,7±1,9 | 9,8±1,6* 1,1±1,8 | 8,8±2,1 | 11,8±2,4** 3,0±2,1** |
| Дистанция Т6МХ, м Δ | 460,7±51,5 | 528,6±44,3* 67,9±29,8 | 448,4±53,7 | 558,4±49,8* 110,0±61,7* |

Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,01 при сравнении с исходным значением показателя.

Таблица 5

Показатели СМ АД у пациентов с ЖНРС исходно и через 6 мес. терапии бисопрололом (M±SD)

| Показатель | Исходно (n=30) | | Через 6 мес. (n=30) | |
|---------------------|----------------|-----------|--------------------------|--------------------------|
| | День | Ночь | День | Ночь |
| САД, мм рт.ст. Δ | 160,7±9,1 | 136,4±6,9 | 126,9±5,6* -35,7±14,6 | 118,9±5,2* -17,4±9,3 |
| ДАД, мм рт.ст. Δ | 100,1±7,1 | 92,3±6,7 | 82,2±6,3* -17,7±8,6 | 79,4±5,1* -13,3±7,6 |
| ИВ САД, % Δ | 54,3±6,3 | 47,9±6,6 | 24,4±3,2* -30,1±15,6 | 24,7±3,6* -22,6±12,1 |
| ИВ ДАД, % Δ | 62,5±6,3 | 56,2±8,1 | 27,9±4,5* -35,7±18,4 | 21,4±5,3** -36,0±18,6 |

Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,01 при сравнении с исходным значением показателя, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ИВ — индекс времени.

Таблица 6

Показатели СМ АД у пациентов с ЖНРС исходно и через 6 мес. терапии небивололом (M±SD)

| Показатель | Исходно (n=30) | | Через 6 мес. (n=30) | |
|---------------------|----------------|-----------|--------------------------|--------------------------|
| | День | Ночь | День | Ночь |
| САД, мм рт.ст. Δ | 166,4±8,1 | 147,4±7,6 | 124,7±6,8* -40,7±24,3 | 120,5±4,7* -27,0±14,6 |
| ДАД, мм рт.ст. Δ | 103,5±6,1 | 93,6±5,8 | 84,3±5,0** -19,7±11,4 | 77,6±4,7* -15,6±9,1 |
| ИВ САД, % Δ | 63,0±6,8 | 59,4±6,1 | 27,4±2,7* -36,4±17,5 | 28,2±2,9* -28,7±14,3 |
| ИВ ДАД, % Δ | 58,4±3,7 | 50,8±7,4 | 27,1±3,7** -30,9±16,4 | 27,6±4,2* -24,0±12,6 |

Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,01 при сравнении с исходным значением показателя, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ИВ — индекс времени.

Таблица 7

Показатели СМ ЭКГ и опросника КЖ у пациентов с ЖНРС
исходно и через 6 мес. терапии бисопрололом или небивололом (M±SD)

| Показатель | Бисопролол (n=30) | | Небиволол (n=30) | |
|---|----------------------|-----------------------------|---------------------|-----------------------------|
| | Исходно | Через 6 мес. | Исходно | Через 6 мес. |
| Средняя ЧСС, уд./мин Δ | 77,6±10,1 | 62,9±7,1** -14,7±8,9 | 75,8±9,6 | 64,8±7,6** -12,9±8,0 |
| Желудочковая экстрасистолия Δ | 859,1±209,0 | 274,4±80,2* -578,9±341,8 | 900,6±261,3* | 316,4±86,5* -582,7±359,0 |
| Эпизоды желудочковой аллоритмии Δ | 45,1±13,4 | 11,9±2,4* -33,7±19,0 | 44,3±12,4 | 12,2±3,0* -31,6±16,8 |
| КЖ, баллы Δ | 35,7±8,8 | 25,2±4,8* -10,4±7,8 | 36,2±9,0 | 22,6±5,3* -13,6±6,0* |

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений, * — p<0,05, ** — p<0,01 при сравнении с исходным значением показателя.

У 44% пациентов уменьшался ФК ХСН с II до I, в 16% случаев ХСН не регистрировалась (таблица 4). Следовательно, терапия с небивололом в большей степени увеличивала толерантность к физической нагрузке, чем терапия с бисопрололом.

Данные СМАД (таблицы 5, 6) и ЭКГ (таблица 7) свидетельствуют об адекватном контроле АД и сопоставимой антиаритмической эффективности комбинированной терапии у пациентов обеих групп.

По данным опросника КЖ пациентов с аритмией сумма негативных баллов уменьшалась на фоне терапии с применением бисопролола на 29,4%, на фоне терапии с применением небиволола — на 37,6% (таблица 7). Следовательно, в сравнении с бисопрололом, назначение небиволола сопровождалось более выраженным улучшением КЖ.

Обсуждение

В настоящее время обоснованно пересматриваются позиции β-АБ, как препаратов первой линии при ряде кардиологических заболеваний и сопутствующих патологических состояниях [9, 10]. Современные препараты этой группы должны отличаться высокой кардиоселективностью, оптимальными антиишемическими, антиаритмическими, антигипертензивными свойствами и удовлетворительной субъективной переносимостью. Однако характер и степень их воздействия на РАС, интегрально, объективно, количественно отражающего функциональное состояние организма, могут быть неоднозначными. Достаточная чувствительность метода оценки РАС доказана в клинических исследованиях, в т.ч. у больных с сердечно-сосудистой патологией. Полученные данные оказались сопоставимыми с результатами общепринятых лабораторных и инструментальных тестов [11, 12].

Бисопролол — классический кардиоселективный β-АБ без внутренней симпатомиметической и мембраностабилизирующей активностей. В исследованиях BIMS (Bisoprolol International Multicenter Study), BISOMET, TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study), MIRSA (Multicenter International Randomized Study of Angina pectoris) препарат убедительно продемонстрировал клиническую эффективность у больных АД и стабильной ИБС [13]. Небиволол — высокоселективный β-АБ третьего поколения, оказывающий вазодилатирующую

действие благодаря потенцированию высвобождения оксида азота (NO) из эндотелия сосудов и улучшающий эндотелиальную функцию [14]. В клинических проектах MR NOED (Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment), NEBIS, SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure) небиволол подтвердил свою эффективность при лечении АД и ХСН [15]. К дополнительным преимуществам препарата относили позитивное влияние на липидный, углеводный обмен и отсутствие негативного действия на эректильную функцию.

В настоящем исследовании, при лечении бисопрололом, улучшение структурных и функциональных показателей миокарда, оптимизация суточного профиля АД, целевое антиаритмическое действие, повышение толерантности к физической нагрузке сопровождалось улучшением КЖ, но снижением РАС. Не исключено, что этот феномен обусловлен, с одной стороны, достаточным подавлением желудочковой эктопии, с другой, угнетающим действием на симпатический отдел вегетативной нервной системы. В группе пациентов, принимавших небиволол, отмечались сопоставимые антиаритмические, гемодинамические и органопротективные эффекты. Однако при лечении небивололом регистрировалось положительное воздействие на РАС, более выраженное увеличение толерантности к физической нагрузке, улучшение КЖ. Такие свойства небиволола как сверхселективность и периферическая вазодилатация, возможно, в определенной степени нивелируют одностороннее (антиадренергическое) воздействие на вегетативную нервную систему.

Заключение

Обе схемы комбинированной фармакотерапии (с бисопрололом или небивололом) оказывали сопоставимые антиаритмические и органопротективные эффекты.

В сравнении с бисопрололом, небиволол отличался позитивным воздействием на РАС, в большей степени увеличивал толерантность к физической нагрузке и улучшал КЖ.

Учитывая положительное влияние небиволола на РАС пациентов с ЖНРС, его применение может быть предпочтительней в сравнении с бисопрололом.

Литература

1. Tregubov VG, Makukhin VV, Durbanov SA. Indices of cardio-respiratory synchronism in patients with ventricular arrhythmia of organic and functional nature. *Kubanskiy nauchnyi meditsinskiy vestnik* 2005; 3(4): 127-9. Russian (Трегубов В. Г., Макухин В. В., Дурбанов С. А. Показатели сердечно-дыхательного синхронизма у пациентов с желудочковой экстрасистолией органической и функциональной природы. *Кубанский научный медицинский вестник* 2005; 3(4): 127-9).
2. Skibitskiy VV, Kanorskiy SG. Ventricular arrhythmias. Mechanisms, forecasting, drug and non-drug treatment. *Krasnodar: Vest* 2000; 179 p. Russian (Скибицкий В. В., Канорский С. Г. Желудочковые аритмии. Механизмы, прогнозирование, медикаментозное и немедикаментозное лечение. Краснодар: Вест 2000; 179 с).
3. Bunin YA. Possibilities of antiarrhythmic therapy in the primary prevention of death in patients with ventricular arrhythmias. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*

- 2010; 6(6): 870-5. Russian (Бунин Ю. А. Возможности антиаритмической терапии в первичной профилактике смерти у больных с желудочковыми аритмиями. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2010; 6(6): 870-5).
4. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers: the task force on beta-blockers of the European Society of cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25(15): 1341-62.
5. Tarasov AV. Security issues in antiarrhythmic therapy. *Consilium Medicum* 2014; 16(10): 44-9. Russian (Тарасов А. В. Вопросы безопасности антиаритмической терапии. *Consilium Medicum* 2014; 16(10): 44-9).
6. Pokrovskiy VM. Cardio-respiratory synchronism in assessment of regulatory-adaptive capabilities of an organism. Krasnodar: Kuban-Kniga 2010; 244 p. Russian (Покровский В. М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. Краснодар: Кубань-Книга 2010; 244 с).
7. Pokrovskiy VM, Ponomarev VV, Artyushkov VV, 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. Россия. 2009. Патент № 86860).
8. Libis RA, Prokofiev AB, Kots YI. Quality of life in patients with arrhythmias. *Kardiologia* 1998; 38(3):49-51. Russian (Либис Р. А., Прокофьев А. Б., Коц Я. И. Оценка качества жизни у больных с аритмиями. *Кардиология* 1998; 38(3): 49-51).
9. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311(5): 507-20.
10. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, et al. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012; 308(13): 1340-9.
11. Tregubov VG, Pokrovskiy VM, Kanorskiy SG. Quantitative evaluation of regulatory adaptive status in determining the severity of chronic heart failure. *Clinical Medicine* 2012; 8: 32-5. Russian (Трегубов В. Г., Покровский В. М., Канорский С. Г. Количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса в определении тяжести хронической сердечной недостаточности. *Клиническая медицина* 2012; 8: 32-5).
12. Kanorskiy SG, Tregubov VG, Pokrovskiy VM. Advantages of quinapril therapy in patients with arterial hypertension and functional class I-II chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Kardiologia* 2012; 52(4): 31-8. Russian (Канорский С. Г., Трегубов В. Г., Покровский В. М. Преимущества терапии квиннаприлом у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью I-II функционального класса и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология* 2012; 52(4): 31-8).
13. Minuskina LO. Bisoprolol: opportunities in the treatment of hypertension. *Kardiologia* 2012; 52(6): 80-5. Russian (Минушкина Л. О. Бисопролол: возможности в лечении артериальной гипертензии. *Кардиология* 2012; 52(6): 80-5).
14. Toblli JE, DiGennaro F, Giani JF, et al. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. *Vascular Health and Risk Management* 2012; 8:151-60, doi: 10.2147/VHRM.S20669.
15. Sule SS, Frishman W. Nebivolol: new therapy update. *Cardiol Rev* 2006; 14(5): 259-64.