

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

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕБИВОЛОЛА И СОТАЛОЛА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА

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

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

COMPARE THE EFFECTIVENESS OF NEBIVOLOL AND SOTALOL IN PATIENTS WITH HYPERTENSIVE DISEASE AND VENTRICULAR ARRHYTHMIAS

State Budgetary educational institution of higher professional education Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Krasnodar, Russia

РЕЗЮМЕ

Цель. Сравнить эффективность небиволола и соталола у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и желудочковыми нарушениями ритма сердца (ЖНРС) учитывая их влияние на регуляторно-адаптивный статус (РАС).

Материал и методы. В исследовании участвовало 49 пациентов с ГБ II-III стадий и ЖНРС I-IV градаций по классификации B.Lown, II-III групп по классификации J.Bigger, рандомизированных для лечения небивололом (6,9±1,8 мг/сутки) или соталолом (159,1±47,4 мг/сутки). В составе комбинированной терапии назначались лизиноприл (13,9±3,7 и 13,7±4,5 мг/сутки), а при наличии показаний – ацетилсалициловая кислота (90,0±14,6 и 95,0±16,2 мг/сутки), atorvastatin (18,7±4,1 и 15,6±4,9 мг/сутки), соответственно. Исходно и через 6 месяцев терапии проводились: количественная оценка РАС (посредством пробы сердечно-дыхательного синхронизма), эхокардиография, триплексное сканирование общих сонных артерий, тредмилометрия, тест с шестиминутной ходьбой, точное мониторирование артериального давления и электрокардиограммы, субъективная оценка качества жизни.

Результаты. Обе схемы фармакотерапии сопоставимо улучшали структурное и функциональное состояния сердца, контролировали артериальную гипертензию, эффективно подавляли желудочковую аритмию, улучшали качество жизни. Небиволол положительно влиял на РАС и в большей степени повышал толерантность к физической нагрузке.

Заключение. У пациентов с ГБ II-III стадий и ЖНРС в составе комбинированной терапии небиволол, в сравнении с соталолом, может быть предпочтительней ввиду положительного влияния на РАС.

Ключевые слова: регуляторно-адаптивный статус, гипертоническая болезнь, желудочковые нарушения ритма сердца, небиволол, соталол.

Summary

Aim. Compare the effectiveness of nebivolol and sotalol in patients with hypertensive disease (HD) and ventricular arrhythmias (VA) taking into account its effect on regulatory adaptive status (RAS).

Materials and methods. 49 patients with HD of stages II-III and VA of grade I-IV based on the B.Lown grading system, II-III groups based on J.Bigger grading system took part in the research, they were randomized into two groups for treatment with nebivolol (6,9±1,8 mg/day) or sotalol (159,1±47,4 mg/day). As part of combination therapy, patients were administered lisinopril (13,9±3,7 mg/day and 13,7±4,5 mg/day), acetylsalicylic acid when required (90,0±14,6 and 95,0±16,2 mg/day), atorvastatin (18,7±4,1 mg/day and 15,6±4,9 mg/day), respectively. Initially and 6 months after therapy, the following was done: quantitative assessment of RAS (by cardio-respiratory synchronism test), echocardiography, triplex scanning of common carotid arteries, treadmill test, six-minute walk test, all-day monitoring of blood pressure and electrocardiogram, subjective assessment of quality of life.

Results. Both drug regimens comparably improved structural and functional condition of the heart, increased controlled arterial hypertension, effectively suppressed ventricular arrhythmia, improved the quality of life. Nebivolol positively affected the RAS and increased exercise tolerance more.

Conclusion. In patients with HD of stages II-III and VA as part of combination therapy the use of nebivolol may be preferable to sotalol due to its positive impact on the RAS.

Key words: regulatory adaptive status, hypertensive disease, ventricular cardiac arrhythmias, nebivolol, sotalol.

Сведения об авторах:

Трегубов Виталий Германович	доктор медицинских наук; Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии №2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ассистент кафедры, 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Седина 4; MD, Department of therapy assistant, State Budgetary educational institution of higher professional education Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 350063, Russia, Krasnodar, Sedina str., d. 4
Покровский Владимир Михайлович	доктор медицинских наук, профессор; Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нормальной физиологии, заведующий кафедрой, 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Седина 4; MD, Head of the Department of normal physiology, State Budgetary educational institution of higher professional education Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 350063, Russia, Krasnodar, Sedina str., d. 4
Автор, ответственный за связь с редакцией: Шубитидзе Иосиф Зурабович	Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нормальной физиологии, аспирант кафедры, 350062, Россия, г. Краснодар, ул. Гагарина 81-92; тел.: +79615170031; e-mail: iosif.shubitidze@mail.ru; Graduate student of chair of Normal Physiology, State Budgetary educational institution of higher professional education Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 350062, Russia, Krasnodar, Gagarina str., 81-92

В настоящее время пересматриваются позиции бета-адреноблокаторов (БАБ) как препаратов первой линии в лечении гипертонической болезни (ГБ). В Британских (NICE/BHS) [1] и Канадских (CNEP) [2] рекомендациях по лечению артериальной гипертензии (АГ) применение БАБ ограничивается тяжелой сопутствующей патологией и возрастом. В рекомендациях Европейского общества кардиологов отмечено, что БАБ не должны быть приоритетными у пациентов с метаболическим синдромом [3]. Российские рекомендации, рассматривая БАБ среди основных антигипертензивных средств, вводят ограничения для больных с нарушением углеводного обмена и спортсменами [4]. Применение БАБ лимитируется их побочными эффектами: повышением тонуса бронхов и периферических артерий, снижением физической и умственной работоспособности, нарушением эректильной функции. С осторожностью БАБ применяются при брадикардиях, атриовентрикулярных блокадах, тяжелой систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [5].

У 70-80% пациентов с ГБ выявляются желудочковые нарушения ритма сердца (ЖНРС) – бесспорные предикторы внезапной сердечной смерти (ВСС) [6] у больных с органической кардиальной патологией. Известно, что наибольшей эффективностью в лечении ЖНРС обладают БАБ [7]. Рациональным обоснованием их применения является блокада симпатoadреналовой системы, находящейся в состоянии хронической гиперактивации [8]. Обладая антифибрилляторным, гипотензивным и антиангинальным действием, БАБ уменьшают ремоделирование сердца, замедляют прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН), снижают риск ВСС. Ввиду изменения электрофизиологических параметров миокарда, терапия БАБ иногда сопровождается усугублением уже имеющейся аритмии. Опосредованные приемом БАБ отрицательное хроно-, ино-, дромо- и батмотропное действия являются причиной осложнений у 10-12% пациентов с ГБ и

ишемической болезнью сердца (ИБС) [9].

Химическая гетерогенность БАБ может индуцировать разнонаправленные фармакологические эффекты и неоднозначное влияние на функциональное состояние больных с ЖНРС. Поэтому контроль результативности применения БАБ должен осуществляться чувствительными методами диагностики, учитывающими не только антиаритмическую и органопротективную активность, но и функциональное состояние 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 ритмогенеза сердца и дыхания, возможности произвольного управления ритмом дыхания, участии многоуровневых афферентных и эфферентных структур центральной нервной системы [10].

Исследована зависимость РАС человека от пола и возраста, типологических особенностей личности и уровня тревожности. Нарушение РАС людей отражено в акушерстве и гинекологии, хирургической клинике, психиатрии, спортивной медицине, клинике внутренних болезней [11]. Количественная оценка РАС в определении эффективности терапии БАБ у пациентов с ГБ и ЖНРС ранее нигде не изучалась. Следовательно, выбор оптимальных БАБ, подавляющих аритмию, положительно воздействующих на органы-мишени и улучшающих функциональное состояние больных с ГБ и ЖНРС, представляется актуальным.

Цель исследования – сравнить эффективность небивола и соталола у пациентов с гипертонической болезнью и желудочковыми нарушениями ритма сердца, учитывая их влияние на регуляторно-адаптивный статус.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 49 человек с ГБ и ЖНРС. После рандомизации (методом случайной выборки) в первой группе (n=25) назначался небиволол (небилет фирмы Berlin-Chemie, Германия), во второй группе (n=24) – соталол (сотагексал фирмы Salutas Pharma, Германия). Начальная доза небиволола 2,5 мг/сутки в 1 прием, соталола – 80 мг/сутки в 2 приема. Дозы титровались с интервалом 2-4 недели до 10 мг/сутки и 320 мг/сутки, соответственно, с учетом показателей гемодинамики и индивидуальной переносимости (таблица 1). При наличии показаний назначались ацетилсалициловая кислота (тромбо АСС фирмы Lannacher, Австрия 90,0±14,6 мг/сутки, n=9 и 95,0±16,2 мг/сутки, n=8) (неустойчивые пароксизмы фибрилляции предсердий, сахарный диабет 2 тип, ожирение, курение) и аторвастатин (липримар фирмы Pfizer, США 18,7±4,1 мг/сутки, n=9 и 15,6±4,9 мг/сутки, n=6) (гиперхолестеринемия и/или гипертриглицеридемия), соответственно.

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика пациентов с ГБ II-III стадий и ЖНРС и дозы применяемых фармакопрепаратов (M±SD)

Показатель	Небиволол (n=25)	Соталол (n=24)
Возраст, годы	51,0±13,5	49,7±10,8
Пол, мужчины/женщины	13/12	13/11
Длительность ГБ, годы	7,1±2,8	6,6±2,9
АД мм рт. ст. - систолическое - диастолическое,	154,9±10,2 97,3±4,0	155,6±10,5 98,0±4,6
ЧСС, в минуту	78,5±9,9	77,9±9,7
Суточная доза БАБ, мг	6,9±1,8	159,1±47,4
Суточная доза лизиноприла, мг	13,9±3,7	13,7±4,5

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь, АД – артериальное давление, БАБ – бета-адреноблокатор, здесь и далее ЧСС – частота сердечных сокращений.

Критерии включения: пациенты в возрасте от 30 до 70 лет с ГБ II-III стадий и ЖНРС I-IV градаций по классификации B.Lown, I-II групп по классификации J.Bigger, с сохранной систолической функцией ЛЖ (фракция выброса (ФВ) ЛЖ ≥50%), которые в течение предшествующих 10 дней не принимали препараты тестируемых групп по независимым причинам и дали письменное согласие на участие в исследовании после ознакомления с его протоколом.

Критерии исключения: АГ 3 степени, вторичная АГ, все формы ИБС, алкогольная и наркотическая зависимость, перенесенные острые церебральные события, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, синоатриальная и атриовентрикулярная блокады, систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ <50%), ХСН III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, 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 Российской Федерации (протокол №34 от 27.02.2015 г.).

Исходно и через 6 месяцев фармакотерапии выполнялись:

- количественная оценка PAC посредством пробы СДС на аппарате ВНС МИКРО (Россия) с определением индекса PAC (индекс PAC = диапазон синхронизации (ДС) / длительность развития СДС на минимальной границе ДС × 100) [12]. Индекс PAC: 100 и более – PAC высокий, 99-50 – хороший, 49-25 – удовлетворительный, 24-10 – низкий, 9 и менее – неудовлетворительный [13].

- эхокардиография (ЭХОКГ) в В- и М-режимах с оценкой диастолической функции ЛЖ при импульсноволновой 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 (ТС) общих сонных артерий (ОСА) на ультразвуковом аппарате ALOKA SSD 5500 (Япония) линейным датчиком с частотой 7-10 МГц, с количественной оценкой комплекса интима-медиа (КИМ) и степени выявляемых стенозов;

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

- тест с шестиминутной ходьбой (ТШМХ) для подтверждения или исключения ХСН, определения ее ФК;

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

- СМ электрокардиограммы (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 Р.А.Либиса [14].

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 небивололом увеличивались ДС (на 21,6%) и индекс PAC (на 14,9%); существенно не изменялась длительность развития СДС на минимальной границе ДС. Полученные изменения демонстрировали повышение PAC. В результате терапии с соталолом уменьшались ДС (на 18,1%) и индекс PAC (на 20,6%); существенно не изменялась длительность развития СДС на

Таблица 2. Основные параметры пробы СДС пациентов с ГБ II-III стадий и ЖНРС исходно и через 6 месяцев терапии с небивололом или соталолом (M±SD)

Показатель	Небиволол (n=25)		Соталол (n=24)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
Длительность развития СДС на минимальной границе ДС, КЦ Δ	13,4±3,1	12,9±3,0*	13,8±3,1	14,0±2,4
		-0,5±1,9		0,2±4,0
ДС, КРЦ в минуту Δ	7,7±1,4	9,4±1,6* 1,6±1,9	8,3±2,5	6,8±1,9** -1,6±1,8^
Индекс РАС Δ	58,3±10,4	67,0±11,8* 8,7±10,1	60,6±14,0	48,1±10,2** -1,9±12,6^^

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

минимальной границе ДС. Указанные сдвиги демонстрировали снижение РАС (таблица 2).

По данным ЭХОКГ на фоне терапии с небивололом увеличивались пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E (V_E) (на 6,7%), отношение V_E и пиковой скорости трансмитрального диастолического потока A (V_A) (V_E/V_A) (на 27,3%), пиковая скорость подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (Ve') (на 24,4%), отношение Ve' и Va' (Ve'/Va') (на 27,3%), время замедления трансмитрального диастолического потока E (DT_E) (на 25,1%); уменьшались конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ (на 3,7%), толщина задней стенки (ЗС) ЛЖ (на 4,4%), переднезадний размер левого предсердия (ЛП) (на 5,7%), отношение V_E и Ve' (V_E/Ve') (на 15,7%), V_A (на 11,7%); существенно не изменялись толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), ФВ ЛЖ и время изоволюметрического расслабления (IVRT) ЛЖ. В результате терапии с соталолом увеличивались V_E (на 12,8%), V_E/V_A (на 16,7%), Ve' (на 35,0%), DTE (на 34,4%); уменьшались КДР ЛЖ (на 1,9%), толщина МЖП (на 7,4%), переднезадний размер ЛП (на 2,8%), V_A (на 11,7%), V_E/Ve' (на 17,2%); существенно не изменялись ФВ ЛЖ, толщина ЗС ЛЖ и IVRT ЛЖ. Указанные сдвиги отражают сопоставимый регресс ремоделирования сердца в обеих группах.

При ТС существенной динамики толщины КИМ ОСА в сравнивавшихся группах не выявлялось (таблица 3).

По данным тредмилотрии на фоне терапии с небивололом увеличивалась максимальная нагрузка (на 29,5%); уменьшалось двойное произведение (на 25,4%). В результате терапии с соталолом увеличивалась максимальная нагрузка (на 9,8%); уменьшалось двойное произведение (на 18,4%).

По данным ТШМХ на фоне терапии с небивололом увеличивалась пройденная дистанция (на 27,1%); у 44% пациентов уменьшался ФК ХСН от II к I, и в 20% случаев ХСН не регистрировалась. В результате терапии с соталолом увеличивалась пройденная дистанция (на 16,7%); у 21% пациентов снижался ФК ХСН от II к I, ХСН не регистрировалась в 17% случаев. Следовательно, применение небиволола, в сравнении с соталолом, приводило к более выраженному увеличению толерантности к физической нагрузке (таблица 4).

В соответствии с данными СМ АД на фоне терапии с при-

менением биспролола уменьшались систолическое АД (САД) днем (на 18,3%) и ночью (на 13,6%), диастолическое АД (ДАД) днем (на 14,7%) и ночью (на 14,1%), индекс времени (ИВ) САД днем (на 61,9%) и ночью (47,7%), ИВ ДАД днем (на 56,4%) и ночью (на 61,7%) (таблица 5). На фоне терапии с применением небиволола достоверно уменьшались САД днем (на 23%) и ночью (на 15,9%), ДАД днем (на 13,4%) и ночью (на 15,8%), ИВ САД днем (на 54,5%) и ночью (52,8%), ИВ ДАД днем (на 56,5%) и ночью (на 46,6%) (таблица 6). Целевые гипотензивные эффекты достигались у 84% ($n=21$) пациентов, получавших небиволол, и у 83% ($n=20$) – соталол. Полученные данные свидетельствуют об адекватном контроле артериальной гипертензии у пациентов обеих групп.

По данным суточного мониторирования ЭКГ на фоне терапии с небивололом уменьшались средняя частота сердечных сокращений (на 18,2%), общее количество желудочковых экстрасистол (на 74,0%), эпизодов желудочковой аллоритмии (на 78,1%). В результате терапии с соталолом уменьшались средняя частота сердечных сокращений (на 19,5%), общее количество желудочковых экстрасистол (на 82,3%), эпизодов желудочковой аллоритмии (на 78,3%). Целевой регресс ЖНРС достигался у 80% ($n=20$) пациентов, получавших небиволол, и у 83% ($n=20$) – соталол. Полученные результаты демонстрировали сопоставимую антиаритмическую эффективность фармакотерапии в обеих группах.

По данным опросника КЖ пациентов с аритмией сумма негативных баллов уменьшалась на фоне терапии с небивололом на 37,1%, в результате терапии с соталолом – на 36,1%. Следовательно, и небиволол и соталол, в равной степени улучшали КЖ (таблица 7).

На фоне терапии с небивололом побочные эффекты возникали в 12% случаев: сухой кашель ($n=1$), диспепсия ($n=1$), сонливость ($n=1$). В результате терапии с соталолом побочные эффекты регистрировались в 16% случаев: сухой кашель ($n=2$), диспепсия ($n=1$), сонливость ($n=1$). Указанные проявления носили слабовыраженный и преходящий характер, не требовали отмены назначенного лечения и исключения из исследования. Целевые уровни общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов крови были достигнуты у всех пациентов с исходной гиперлипидемией.

Таблица 3. Показатели ЭХОКГ и ТС БЦА пациентов с ГБ II-III стадий и ЖНРС исходно и через 6 месяцев терапии с небивололом или соталолом ($M \pm SD$)

Показатель	Небиволол (n=25)		Соталол (n=24)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
КДР ЛЖ, мм Δ	48,2 $\pm$ 3,4	46,4 $\pm$ 2,5* -1,7 $\pm$ 1,5	46,2 $\pm$ 4,2	45,3 $\pm$ 3,8* -0,9 $\pm$ 1,0
ЗС ЛЖ, мм Δ	9,0 $\pm$ 1,3	8,6 $\pm$ 0,9* -0,5 $\pm$ 0,9	9,0 $\pm$ 1,3	8,8 $\pm$ 1,0 -0,2 $\pm$ 1,5
МЖП, мм Δ	10,1 $\pm$ 1,7	9,0 $\pm$ 1,2 -1,0 $\pm$ 1,6	9,5 $\pm$ 1,7	8,8 $\pm$ 1,3* -0,6 $\pm$ 0,9
ЛП, мм Δ	37,1 $\pm$ 2,8	35,0 $\pm$ 2,3* -1,1 $\pm$ 1,2	36,1 $\pm$ 2,9	35,1 $\pm$ 2,7* -1,0 $\pm$ 0,9
V_E , см/с Δ	79,4 $\pm$ 18,3	84,7 $\pm$ 17,6* 5,5 $\pm$ 10,1	71,7 $\pm$ 14,2	80,9 $\pm$ 13,9* 8,2 $\pm$ 13,7
V_A , см/с Δ	76,5 $\pm$ 24,1	66,7 $\pm$ 23,6* -9,6 $\pm$ 14,0	64,9 $\pm$ 14,9	57,3 $\pm$ 12,8** -7,4 $\pm$ 16,2
V_E/V_A Δ	1,1 $\pm$ 0,4	1,4 $\pm$ 0,4** 0,3 $\pm$ 0,5	1,2 $\pm$ 0,3	1,4 $\pm$ 0,4* 0,2 $\pm$ 0,4
Ve' , см/с Δ	8,2 $\pm$ 2,2	10,2 $\pm$ 2,2** 2,1 $\pm$ 2,5	8,0 $\pm$ 2,1	10,8 $\pm$ 2,3** 2,6 $\pm$ 1,8
V_E/Ve' Δ	8,9 $\pm$ 2,2	7,5 $\pm$ 2,1** -1,3 $\pm$ 1,7	9,3 $\pm$ 2,8	7,7 $\pm$ 1,9* -1,7 $\pm$ 2,2
DT_E , мс Δ	220,5 $\pm$ 65,0	275,9 $\pm$ 71,9** 55,6 $\pm$ 66,2	247,3 $\pm$ 68,7	332,3 $\pm$ 88,2** 84,6 $\pm$ 59,8

Примечание: КДР – конечный диастолический размер, ЛЖ – левый желудочек, ЗС – задняя стенка, МЖП – межжелудочковая перегородка, 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, DT_E – время замедления трансмитрального диастолического потока E.

Таблица 4. Показатели тредмилотрии и ТШМХ пациентов с ГБ II-III стадий и ЖНРС исходно и через 6 месяцев терапии с небивололом или соталолом ($M \pm SD$)

Показатель	Небиволол (n=25)		Соталол (n=24)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
Двойное произведение Δ	290,4 $\pm$ 45,5	216,7 $\pm$ 37,9** -72,7 $\pm$ 38,7	280,3 $\pm$ 25,0	228,7 $\pm$ 26,1** -51,2 $\pm$ 32,9^
Максимальная нагрузка, METs Δ	8,8 $\pm$ 2,1	11,4 $\pm$ 2,8* 2,5 $\pm$ 2,2	9,2 $\pm$ 2,3	10,1 $\pm$ 2,4** 0,9 $\pm$ 1,8^
Дистанция ТШМХ, м Δ	441,7 $\pm$ 57,7	561,4 $\pm$ 55,7* 119,7 $\pm$ 94,3	461,7 $\pm$ 50,3	538,6 $\pm$ 55,3* 77,1 $\pm$ 38,2^

Примечание: ТШМХ – тест с шестиминутной ходьбой.

Таблица 5. Показатели СМ АД у пациентов с ГБ II-III стадий и ЖНРС исходно и через 6 месяцев терапии с небивололом ($M \pm SD$)

Показатель	Исходно (n=25)		Через 6 месяцев (n=25)	
	День	Ночь	День	Ночь
САД, мм рт. ст. Δ	165,5 $\pm$ 7,7	143,1 $\pm$ 7,1	125,4 $\pm$ 6,5* -39,9 $\pm$ 23,8	120,5 $\pm$ 4,7* -26,5 $\pm$ 14,1
ДАД, мм рт. ст. Δ	104,1 $\pm$ 6,3	95,9 $\pm$ 5,7	83,9 $\pm$ 5,2** -20,8 $\pm$ 11,6	77,8 $\pm$ 4,8* -16,1 $\pm$ 10,0
ИБ САД, % Δ	64,1 $\pm$ 7,0	60,2 $\pm$ 6,3	27,7 $\pm$ 2,6* -35,9 $\pm$ 16,6	27,2 $\pm$ 2,8* -27,9 $\pm$ 14,1
ИБ ДАД, % Δ	58,0 $\pm$ 3,2	49,3 $\pm$ 6,8	25,8 $\pm$ 3,1** -28,8 $\pm$ 15,7	27,1 $\pm$ 4,2* -24,1 $\pm$ 12,5

Примечание: здесь и далее САД - систолическое артериальное давление, ДАД - диастолическое артериальное давление, ИВ – индекс времени.

Таблица 6. Показатели СМ АД у пациентов с ГБ II-III стадий и ЖНПС исходно и через 6 месяцев терапии с соталолом (M±SD)

Показатель	Исходно (n=24)		Через 6 месяцев (n=24)	
	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
ИБ 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
ИБ 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

Таблица 7. Показатели СМ ЭКГ и опросника КЖ больного с аритмией пациентов с ГБ II-III стадий и ЖНПС исходно и через 6 месяцев терапии с небивололом или соталолом (M±SD)

Показатель	Небиволол (n=25)		Соталол (n=24)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
Средняя ЧСС, в минуту Δ	75,9±9,8	62,9±6,5** -13,2±7,5	77,1±10,2	62,1±6,9** -14,8±7,8
Желудочковая экстрасистолия Δ	907,7±261,3	236,0±52,4* -670,9±392,1	891,5±291,3	158,1±35,7* -695,3±404,3
Эпизоды желудочковой аллоритмии Δ	47,3±13,1	13,2±3,2* -35,8±29,7	54,8±11,7	11,9±2,8* -42,1±26,9
КЖ, баллы Δ	33,7±8,5	21,2±4,6* -12,5±7,3	40,1±11,2	25,7±5,7** -13,9±8,0

Примечание: КЖ – качество жизни.

ОБСУЖДЕНИЕ

В клинических исследованиях продемонстрирована высокая чувствительность метода оценки РАС, в том числе у больных с сердечно-сосудистой патологией. При ХСН выявлялось снижение РАС, которое становилось более выраженным при увеличении ФК от I ко II и от II к III [15]. Назначение БАБ метопролола сукцината больным с ХСН I-II ФК на фоне ГБ II стадии вызывало положительные кардиотропные эффекты и не сопровождалось повышением РАС. Отсутствие должного контроля АД ассоциировалось со снижением РАС. У больных с ХСН III ФК применение метопролола сукцината позитивно влияло на органы-мишени и повышало РАС [16]. У больных с ЖНПС дана оценка РАС в зависимости от природы, анамнеза и предполагаемого прогноза. Более низкий РАС регистрировался при структурных и функциональных кардиальных нарушениях, длительном существовании, высоких грациях по классификации V.Lowm и J.Bigger [17].

Небиволол – липофильный высокоселективный БАБ третьего поколения, оказывающий вазодилатирующее действие благодаря потенцированию высвобождения оксида азота (NO) из эндотелия сосудов [18]. В клинических проектах MR NOED, NEBIS, SENIORS небиволол подтвердил свою эффективность при лечении АД и ХСН. Его применение снижало общую смертность и частоту острых коронарных событий у больных с ИБС, уменьшало ремоделирование сердца, стабилизировало АД. К дополнительным преимуществам относили позитивное влияние на липидный и углеводный обмен, отсутствие негативного действия на эректильную функцию [19].

Соталол – гидрофильный неселективный БАБ, обладающий антиаритмическими свойствами препаратов III класса. Это сопряжено с удлинением фазы реполяризации и потенциала действия кардиомиоцитов. Соталол блокирует как β1- так и β2-адренорецепторы, подавляет функцию калиевых каналов. Как все БАБ, он уменьшает потребность миокарда в кислороде. В проектах ESVEM, VT-MASS, Brazilian multicenter study of sotalol effectiveness in ventricular arrhythmias, AVID при отсутствии достоверного снижения риска ВСС у больных с ГБ и ИБС, соталол предупреждал суправентрикулярную и желудочковую тахикардию, контролировал АД [20].

В нашем исследовании при лечении соталолом улучшение структурных и функциональных показателей миокарда, целевые антиаритмическое и гипотензивное действия, повышение толерантности к физической нагрузке сопровождалось улучшением КЖ, но снижением РАС. Не исключено, что этот феномен обусловлен как достаточным подавлением желудочковой эктопии, так и угнетающим действием на симпатический отдел вегетативной нервной системы. В группе пациентов, принимавших небиволол, отмечались сопоставимые органопротективные, антиаритмические, гемодинамические эффекты и улучшение КЖ. Однако небиволол положительно влиял на РАС, в большей степени увеличивал толерантность к физической нагрузке.

В сравнении с другими БАБ, за счет NOопосредованной дилатации вен и артерий, небиволол более эффективно уменьшает пред и постнагрузку на миокард и в большей степени улучшает системную гемодинамику у больных с ХСН [21]. Ввиду высокой кардиоселективности, небиволол, не снижает,

а наоборот, увеличивает ударный объем сердца, что приводит к сохранению (отсутствию снижения) ФВ ЛЖ, несмотря на уменьшение частоты сердечных сокращений [22]. Кроме того, небиволол не увеличивает, а в ряде случаев снижает давление в легочной артерии [23]. Указанные эффекты могут выгодно отличать небиволол от соталолола, как во влиянии на органы-мишени, так и в действии на функциональное состояние пациентов с ЖНРС на фоне ГБ II-III стадий.

Полученные в нашей работе результаты, требуют дальнейшего детального изучения. Не исключено, что такие свойства небиволола как сверхселективность и периферическая вазодилатация, нивелируют его односторонние (ингибирующие симпатотропные) эффекты и способствуют положительному влиянию на РАС.

ВЫВОДЫ

1. Обе схемы комбинированной терапии (с небивололом или соталолом) оказывали сопоставимые гипотензивные, антиаритмические, органопротективные эффекты и улучшали КЖ.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, McCormack T, Williams B et al. Management of hypertension: summary of NICE guidelines. *BMJ*. 2011; 343:d4891.
2. Houle SK, Padwal R, Tsuyuki RT. The 2012-2013 Canadian Hypertension Education Program (CHEP) guidelines for pharmacists: An update. *Can Pharm J* 2013; 146 (3): 146-50.
3. Недогода С.В., Ледеяева А.А., Чумачок Е.Г. и соавт. β -адреноблокатор небиволол с позиции решения проблем лечения артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики. Справочник поликлинического врача. 2012; 1: 10-14. / Nedogoda S.V., Ledjaeva A.A., Chumachok E.G. i soavt. β -adrenoblokator nebivolol s pozicii reshenija problem lechenija arterial'noj gipertenzii v uslovijah real'noj klinicheskoy praktiki. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2012; 1: 10-14.
4. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиологический вестник. 2015; 10 (1): 3-30. / Chazova I.E., Oshhepkova E.V., Zhernakova Ju.V. *Klinicheskie rekomendacii. Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertonii*. *Kardiologicheskij vestnik*. 2015; 10 (1): 3-30.
5. Тарасов А.В. Вопросы безопасности антиаритмической терапии. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (10): 44-9. / Tarasov A.V. *Voprosy bezopasnosti antiaritmicheskoy terapii*. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (10): 44-9.
6. Трешкур Т.В., Тулинцева Т.Э., Пармон Е.В. и соавт. Консервативная терапия ишемических желудочковых аритмий: опыт и перспектива. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2013; 6 (5): 58-66. / Treshkur T.V., Tulinceva T.Je., Parmon E.V. i soavt. *Konservativnaja*

terapija neishemicheskikh zheludochkovykh aritmij: opyt i perspektiva. *Kardiologija i serdechno-sosudistaja hirurgija*. 2013; 6 (5): 58-66.

7. 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.
8. Скибицкий В.В., Канорский С.Г. Желудочковые аритмии. Механизмы, прогнозирование, медикаментозное и немедикаментозное лечение. Краснодар: Весть 2000; 179 с. / Skibickij V.V., Kanorskij S.G. *Zheludochkovye aritmii. Mehanizmy, prognozirovanie, medikamentoznoe i nemedikamentoznoe lechenie*. *Krasnodar: Vest'* 2000; 179 s.
9. Никонов В.В., Киношенко Е.И., Грушко Т.И. Осложнения антиаритмической терапии. Медицина неотложных состояний. 2009; 1 (20): 9-18. / Nikonov V.V., Kinoshenko E.I., Grushko T.I. *Oslozhnenija antiaritmicheskoy terapii*. *Medicina neotlozhnyh sostojanij*. 2009; 1 (20): 9-18.
10. Покровский В.М. Формирование ритма сердца в организме человека и животных. Краснодар: Кубань-Книга. 2007; 143 с. / Pokrovskij V.M. *Formirovanie ritma serdca v organizme cheloveka i zhivotnyh*. *Krasnodar: Kuban'-Kniga*. 2007; 143 s.
11. Pokrovskii VM, Polischuk LV. Cardiorespiratory synchronism in estimation of regulatory and adaptive organism status. *Journal of Integrative Neuroscience*, 2016; 15 (1): 19-35.
12. Покровский В.М., Пономарев В.В., Артющков В.В. и др. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека. Россия. 2009. Патент № 86860. / Pokrovskij V.M., Ponomarev V.V., Artjushkov V.V. i dr. *Sistema dlja opredelenija serdechno-dyhatel'nogo sinhronizma u cheloveka*. *Rossija*. 2009. *Patent № 86860*.
13. Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. Краснодар: Кубань-Книга. 2010; 244 с. / Pokrovskij V.M. *Serdechno-dyhatel'nyj sinhronizm v ocenke reguljatorno-adaptivnyh vozmozhnostej organizma*. *Krasnodar: Kuban'-Kniga*. 2010; 244 s.
14. Либис Р.А., Прокофьев А.Б., Коц Я.И. Оценка качества жизни у больных с аритмиями. Кардиология 1998; 38 (3): 49-51. / Libis R.A., Prokof'ev A.B., Koc Ja.I. *Ocenka kachestva zhizni u bol'nyh s aritmijami*. *Kardiologija* 1998; 38 (3): 49-51.
15. Трегубов В.Г., Покровский В.М., Канорский С.Г. Количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса в определении тяжести хронической сердечной недостаточности. Клиническая медицина. 2012; 90 (8): 32-5. / Tregubov V.G., Pokrovskij V.M., Kanorskij S.G. *Kolichestvennaja ocenka reguljatorno-adaptivnogo statusa v opredelenii tjazhesti hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti*. *Klinicheskaja medicina*. 2012; 90 (8): 32-5.
16. Трегубов В.Г., Канорский С.Г., Покровский В.М. Регуляторно-адаптивный статус в оценке эффективности фармакотерапии и прогнозе осложнений при хронической сердечной недостаточности III функционального класса. Кардиология, 2016. 56 (1): 12-7. / Tregubov V.G., Kanorskij S.G., Pokrovskij V.M. *Reguljatorno-adaptivnyj*

- status v ocenke jeffektivnosti farmakoterapii i prognoze oslozhnenij pri hronicheskoj serdečnoj nedostatochnosti III funkcional'nogo klassa. Kardiologija, 2016. 56 (1): 12-7.*
17. 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. / Tregubov V.G., Makuhin V.V., Durbanov S.A. Pokazateli serdechno-dyhatel'nogo sinhronizma u pacientov s zheludochkovoj jekstrasistoliej organicheskoj i funkcional'noj prirody. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2005; 3 (4): 127-9.
 18. Toblli JE, DiGennaro F, Giani JF, Dominici FP. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. *Vascular Health and Risk Management* 2012; 8: 151-60, doi: 10.2147/VHRM.S20669.
 19. Sule SS, Frishman W. Nebivolol: new therapy update. *Cardiol Rev* 2006; 14 (5): 259-64.
 20. Шубик Ю.В., Чирейкин Л.В. Соталол в лечении аритмий. Вестник аритмологии. 1998; 10: 80-3. / Shubik Ju.V., Chirejkin L.V. Sotalol v lechenii aritmij. Vestnik aritmologii. 1998; 10: 80-3.
 23. Sahana GN, Sarala N, Kumar TN. Nebivolol - pharmacological aspects. *Int J Biol Med Res* 2011; 2 (2): 57780.
 24. Liberopoulos EN, Elisaf MS. Clinical Use of Nebivolol in the Treatment of Chronic Heart Failure. *Hell J Cardiol* 2005; 46 (3): 20811.
 25. Münzel T, Gori T. Nebivolol: the somewhat different beta-adrenergic receptor blocker. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (16): 1491-9.