https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-3-86-92

ISSN 2225-1685 (Print)
ISSN 2305-0748 (Online)

Трегубов В.Г.[1], *Хилькевич П.В.[1], Шубитидзе И.З.[2], Покровский В.М.[1]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЛИЯНИЯ БИСОПРОЛОЛА И КАРВЕДИЛОЛА НА РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

[1]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, Россия, Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4.
[2]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница №2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных Партизан, 6/2.

Сведения об авторах:
Трегубов Виталий Германович, доктор медицинских наук; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии №2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, доцент кафедры; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4; e-mail: vgtregubov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0635-3598;
Шубитидзе Иосиф Зурабович, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница №2» Министерства здравоохранения Краснодарского края кардиологическое отделение стационара, врач-кардиолог; Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, 6/2; e-mail: iosif.shubitidze@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4588-9515;
Покровский Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нормальной физиологии, заведующий кафедрой; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4; e-mail: pokrovskyvm@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4831-5143.
***Автор, ответственный за связь с редакцией: Хилькевич Павел Владимирович**, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нормальной физиологии, аспирант кафедры; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4; e-mail: vitiorus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2641-5189.

РЕЗЮМЕ

Цель. Определить влияние бисопролола и карведилола на регуляторно-адаптивный статус (РАС) пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сохраненной фракцией выброса (сФВ) левого желудочка (ЛЖ) на фоне гипертонической болезни (ГБ).
Материал и методы. В исследовании участвовало 68 пациентов с ХСН и сФВ ЛЖ, которых рандомизировали в две группы для лечения бисопрололом (7,3±2,4 мг/сутки, n=34) или карведилолом (28,4±12,3 мг/сутки, n=34). В составе комбинированной терапии назначались квинаприл (13,5±2,5 мг/сутки, n=34 и 12,6±2,9 мг/сутки, n=34), а при наличии показаний - аторвастатин (16,3±5,0 мг/сутки, n=11 и 15,5±5,2 мг/сутки, n=11) и ацетилсалициловая кислота в кишечно-растворимой оболочке (93,8±17,7 мг/сутки, n=8 и 94,4±15,8 мг/сутки, n=8), соответственно. Исходно и через 6 месяцев терапии проводились: количественная оценка РАС (посредством пробы сердечно-дыхательного синхронизма), тредмил-тест, тест шестиминутной ходьбы, субъективная оценка качества жизни, определение уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида, эхокардиоскопия, суточное мониторирование артериального давления.
Результаты. Обе схемы комбинированной медикаментозной терапии оказывали сопоставимые кардиопротективные, гипотензивные и нейромодулирующие эффекты, в равной степени повышали толерантность к нагрузкам. В сравнении с бисопрололом, карведилол отличался позитивным действием на РАС, в большей степени улучшал качество жизни.
Заключение. У пациентов с ХСН и сФВ ЛЖ на фоне ГБ в составе комбинированной терапии применение карведилола, в сравнении с бисопрололом, может быть предпочтительней ввиду положительного влияния на РАС.
Ключевые слова: регуляторно-адаптивный статус, гипертоническая болезнь, бисопролол, карведилол

Отношения и деятельность: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

✉ VITIORUS@MAIL.RU

Для цитирования: Трегубов В.Г., Хилькевич П.В., Шубитидзе И.З., Покровский В.М. Определение влияния бисопролола и карведилола на регуляторно-адаптивный статус пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Евразийский кардиологический журнал. 2020;(3):86-92, https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-3-86-92

Рукопись получена: 02.04.2020 | **Рецензия получена:** 06.04.2020 | **Принята к публикации:** 23.07.2020

© Трегубов В.Г., Хилькевич П.В., Шубитидзе И.З., Покровский В.М.

https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-3-86-92

Check for updates

ISSN 2225-1685 (Print)
ISSN 2305-0748 (Online)

Tregubov V.G.[1], *Khilkevich P.V.[1], Shubitidze I.Z.[2], Pokrovsky V.M.[1]

DETERMINATION OF THE IMPACT OF BISOPROLOL AND CARVEDILOL ON REGULATORY-ADAPTIVE STATUS OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND PRESERVED LEFT VENTRICULAR FRACTION

[1]State budgetary educational institution of higher professional education Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 350063, Russia, Krasnodar, Metrophanes Sedin st. 4.
[2]State budgetary institution of health care «Regional clinical hospital №2» of the Ministry of health of Krasnodar Region, 350012, Russia, Krasnodar, Krasnykh Partizan st., 6/2.

About the authors:
JunVitalij G. Tregubov, Dr. of Sci. (Med.), State budgetary educational institution of higher professional education Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Department of Therapy No. 2, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Associate Professor of the Department; 350063, Russia, Krasnodar, Metrophanes Sedin st. 4; e-mail: vgtregubov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0635-3598;
Iosif Z. Shubitidze, State budgetary health care institution «Regional Clinical Hospital No. 2» of the Ministry of Health of Krasnodar Region, cardiology department of the hospital, cardiologist; 350012, Russia, Krasnodar, Krasnykh Partizan st., 6/2.; e-mail: iosif.shubitidze@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4588-9515;
Vladimir M. Pokrovsky, Dr. of Sci. (Med.), State budgetary educational institution of higher professional education Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Department of Normal Physiology, Head of Department; Russia, 350063, Russia, Krasnodar, Metrophanes Sedin st. 4; e-mail: pokrovskyvm@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4831-5143.
***Corresponding author: Pavel V. Khilkevich**, State budgetary educational institution of higher professional education Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Department of Normal Physiology, postgraduate student of the Department; Russia, 350063, Russia, Krasnodar, Metrophanes Sedin st. 4; e-mail: vitiorus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2641-5189.

ABSTRACT

Objective. To determine the effect of bisoprolol or carvedilol therapy on the regulatory-adaptive status (RAS) of patients with chronic heart failure (CHF) and preserved ejection fraction (pEF) of the left ventricle (LV) the background of hypertensive disease (HD).
Material and methods. The study involved 68 patients with CHF and pEF of the LV, who were randomized into two groups for treatment with bisoprolol (7,3±2,4 mg/day, n=34) and carvedilol (28,4±12,3 mg/day, n=34). As part of the combination therapy, quinapril was prescribed (13,5±2,5 mg/day, n=34 and 12,6±2,9 mg/day, n=34), and if indicated – atorvastatin (16,3±5,0 mg/day, n=11 and 15,5±5,2 mg/day, n=11) and acetylsalicylic acid in the intestinal soluble shell (93,8±17,7 mg/day, n=8 and 94,4±15,8 mg/day, n=8), respectively. Initially and after 6 months of therapy were carried out: quantitative assessment of RAS (by means of a sample of cardiac-respiratory synchronism), treadmill test, six-minute walking test, subjective assessment of quality of life, determination of the level of N-terminal fragment of brain natriuretic peptide, echocardioscopy, daily monitoring of blood pressure.
Results. Both regimens of combined drug therapy had comparable cardioprotective, hypotensive and neuromodulating effects, equally increased exercise tolerance. In comparison with bisoprolol, carvedilol differed positive impact on RAS, improved quality of life more.
Conclusion. In patients with CHF and pEF LV in combination therapy, the use of carvedilol, in comparison with bisoprolol, may be preferable due to the positive effect on the RAS.

Keywords: adherence to treatment, quality of life, EQ-5D-5L, cardiovascular disease

Relations and activities: the study was not sponsored.

Conflict of Interest: the author declares no conflict of interest.

✉ VITIORUS@MAIL.RU

For quotation: Vitalij G. Tregubov, Pavel V. Khilkevich, Iosif Z. Shubitidze, Vladimir M. Pokrovsky. Determination of the impact of bisoprolol and carvedilol on regulatory-adaptive status of patients with chronic heart failure and preserved left ventricular fraction. Eurasian heart journal. 2020;(3):86-92 (In Russ.) https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-3-86-92

Received: 02.04.2020 | **Revision Received:** 06.04.2020 | **Accepted:** 23.07.2020

© Vitalij G. Tregubov, Pavel V. Khilkevich, Iosif Z. Shubitidze, Vladimir M. Pokrovsky

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. Несмотря на совершенствование методов диагностики и фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, ХСН по-прежнему сопряжена с высокой смертностью и необходимостью повторных госпитализаций в связи с ее декомпенсацией. По результатам исследования ЭПОХА-ХСН сохраненная фракции выброса (сФВ) левого желудочка (ЛЖ) выявлялась у 57% больных ХСН. При этом одна из основных причин развития ХСН и сФВ ЛЖ (до 96% случаев) – гипертоническая болезнь (ГБ), способствующая гипертрофии миокарда и выраженному изменению его геометрии [1].

Гипертрофия ЛЖ, являясь компенсаторным механизмом, сопряжена с ухудшением прогноза и повышением риска сердечно-сосудистой смертности. Ремоделирование миокарда приводит к уменьшению его эластичности и снижению скорости наполнения желудочков в диастолу. Прогрессирующая диастолическая дисфункция активирует нейрогуморальные системы, и в первую очередь, симпатоадреналовую [2]. Токсическое действие катехоламинов на миокард запускает генетические механизмы гипертрофии кардиомиоцитов, повышает периферическое сосудистое сопротивление, индуцирует оксидативный стресс [3].

Бета-адреноблокаторы (БАБ) - основной класс препаратов, улучшающий отдаленный прогноз у пациентов с ХСН на фоне ГБ. Благодаря оптимизации диастолической функции и автономной нервной регуляции, антиаритмическому и антиангинальному действиям, БАБ приводят к регрессу гипертрофии ЛЖ, снижают риск внезапной сердечной смерти [4]. Прогрессирование ХСН отражается не только органах-мишенях, но и на функциональном состоянии целостного организма, его способности к регуляции и адаптации. Проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС) – метод интегральной количественной оценки функционального состояния организма. При высокочастотном дыхании регистрируется синхронизация сердечных сокращений и дыхательных движений. Эффект синхронизации сохраняется в определенном частотном диапазоне. В реализации феномена СДС участвует многоуровневая система афферентных и эфферентных структур центральной нервной системы – от момента восприятия сигнала до реализации сформированной реакции автономной нервной системой [5].

Возможно, особенности химического строения и дополнительные свойства БАБ могут опосредовать неодинаковые клинические эффекты и, соответственно, разнонаправленное воздействие на регуляторно-адаптивный статус (РАС). Сравнительная оценка влияния БАБ с различными фармакохимическими свойствами на РАС пациентов с ХСН и сФВ ЛЖ ранее не изучалась.

Цель исследования – определить влияние комбинированной терапии с применением бисопролола или карведилола на регуляторно-адаптивный статус пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне гипертонической болезни.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе кардиологического отделения ГБУЗ ККБ №2 Министерства здравоохранения Краснодарского края (2016-2018 гг.). В исследовании участвовало 68 человек в возрасте от 30 до 70 лет, которые в течение двух недель не принимали ни один из препаратов тестируемых групп по независящим от исследователя причинам. Критерии включения: ХСН I-II функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) и сФВ ЛЖ (более 50%), на фоне ГБ III стадии. Общая продолжительность наблюдения составляла 6 месяцев и предполагала повторные визиты в стационар для контроля результативности терапии. Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании после ознакомления с протоколом. Критерии исключения: ХСН III-IV ФК по классификации NYHA, фракция выброса ЛЖ менее 50%, артериальная гипертензия третей степени, синоатриальная и атриовентрикулярная блокады, декомпенсированные эндокринные расстройства и электролитные нарушения, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания, беременность и лактация.

Пациенты методом случайной выборки были рандомизированы в две группы. В первой группе (n=34) назначался бисопролол (конкор фирмы «Nycomed», Норвегия). Начальная доза бисопролола составляла 2,5 мг/сутки и титровалась с интервалом 2-4 недели до 10 мг/сутки. Во второй группе (n=34) применялся карведилол (дилатренд фирмы «F.Hoffmann-La Roche Ltd.», Швейцария). Начальная доза карведилола составляла 12,5 мг/сутки и титровалась до 50 мг/сутки. В составе комбинированной терапии все пациенты получали хинаприл (аккупро фирмы «Pfizer», США). Дозы препаратов подбирались с учетом показателей гемодинамики и индивидуальной переносимости. При наличии показаний назначались аторвастатин (липримар фирмы «Pfizer», США) (16,3±5,0 мг/сутки, n=11 и 15,5±5,2 мг/сутки, n=11), ацетилсалициловую кислоту в кишечно-растворимой оболочке (тромбо АСС фирмы «Lannacher», Австрия) (93,8±17,7 мг/сутки, n=8 и 94,4±15,8 мг/сутки, n=8), соответственно (табл. 1).

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с ХСН и сФВ ЛЖ (M±SD)
Table 1.Baseline characteristics of patients with CHF and LVEF (M±SD)

Показатель	Бисопролол (n=34)	Карведилол (n=34)
Возраст, годы	56,1±5,6	54,7±6,7
Пол, мужчины/женщины	16/18	17/17
Длительность ГБ, годы	7,8±2,5	7,6±2,3
Индекс массы тела, кг/м^2	31,0±4,2	29,5±4,8
Ожирение:		
- 1 степени	6	7
- 2 степени, человек	2	1
Сахарный диабет 2 тип (без медикаментозной коррекции), человек	2	3
Суточная доза БАБ, мг	7,3±2,4	28,4±8,6
Суточная доза квинаприла, мг	13,5±2,5	12,6±2,9

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь, БАБ – бета-адреноблокатор.
Note: HD – hypertonic disease, BAB – beta-blocker

Исходно и через 6 месяцев терапии выполнялось комплексное обследование (табл. 2).

Количественная оценка РАС выполнялась посредством пробы СДС на программно-аппаратном комплексе ВНС МИКРО (Россия) с определением индекса РАС (индекс РАС = диапазон

Таблица 2. Методы исследования
Table 2. Research methods

Метод	Аппарат	Цель исследования
Проба СДС	ВНС МИКРО (Россия)	Количественная оценка РАС
Тредмил-тест	SHILLER CARDIOVIT CS 200 (Швейцария)	Выявление скрытой коронарной недостаточности и оценка толерантности к физической нагрузке
Тест ШМХ		Определение ФК ХСН
Анкетирование	Миннесотский опросник для пациентов с ХСН (MLHFQ)	Оценка субъективного восприятия качества жизни
Исследование уровня NT-proBNP в плазме крови	COBASE (Швейцария)	Верификация ХСН, оценка ее выраженности и контроль результативности терапии
ЭХОКС	ALOKA SSD 5500 (Япония)	Оценка структурного и функционального состояния сердца
СМАД	BPLab (Россия)	Определение суточного профиля АД

Примечание: СДС – сердечно-дыхательный синхронизм, ЭХОКС – эхокардиоскопия, СМАД – суточное мониторирование артериального давления, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность; Здесь и далее РАС – регуляторно-адаптивный статус, ШМХ – шестиминутная ходьба, NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида
Note: CRS – cardiorespiratory synchronism, ECHOCS – echocardioscopy, ABPM – 24-hour blood pressure monitoring, FC – functional class, CHF – chronic heart failure; Hereinafter, RAS – regulatory-adaptive status, SMW – six-minute walk, NT-proBNP – N-terminal fragment of brain natriuretic peptide

синхронизации (ДС)/длительность развития СДС на минимальной границе ДС × 100). При индексе РАС: 100 и более – РАС высокий, 99-50 – хороший, 49-25 – удовлетворительный, 24-10 – низкий, 9 и менее – неудовлетворительный [6]. Диапазон синхронизации – разность между минимальной и максимальной границами реализации СДС, выражаемая синхронными кардиореспираторными циклами в минуту. 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 секунд. 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 ЭКГ, расстояния между идентичными элементами пневмограммы и отметками подачи сигнала, задающего ритм дыхания. Если все перечисленные параметры равны, констатируется наличие СДС.

Статистическая обработка проводилась с применением программы Statistica 8.0 с расчетом стандартного отклонения средней арифметической (SD), средней арифметической (M) 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 иссле дования.

Исследование одобрено Этическим Комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №5 от 20.01.17 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным пробы СДС на фоне терапии с применением бисопролола полученные изменения демонстрируют снижение РАС. В результате терапии с применения карведилола отмечается повышение РАС. По данным тредмил-теста, теста ШМХ обе схемы фармакотерапии сопоставимо повышали толерантность к физической нагрузке. По данным Миннесотского опросника для пациентов с ХСН (MLHFQ) назначение карведилола сопровождалось более выраженным улучшением качества жизни, в сравнении с бисопрололом. Обе схемы лечения в равной степени снижали уровень NT-proBNP в плазме крови (табл. 3,4).

Таблица 3. Результаты пробы СДС, тредмил-теста, теста ШМХ, MLHFQ, исследования уровня NT-proBNP в плазме крови пациентов с ХСН и сФВ ЛЖ (n=34) на фоне применения бисопролола (M±SD)
Table 3. Results of SDS test, treadmill test, SHMH test, MLHFQ, study of NT-proBNP level in blood plasma of patients with CHF and LVEF (n = 34) while using bisoprolol (M±SD)

Показатель	Исходно	Через 6 месяцев	p	Динамика показателей, %
Индекс РАС	52,9±12,0	32,6±9,9	<0,01	-38,4
Двойное произведение	268,9±30,6	220,7±36,9	<0,01	-17,9
Предельная нагрузка, METs	4,9±0,5	5,5±0,9	<0,05	12,2
Расстояние ШМХ, м	375,7±53,5	429,2±45,6	<0,05	14,2
MLHFQ, баллы	34,3±8,9	25,1±6,0	<0,05	-26,8
NT-proBNP, пг/мл	203,6±30,6	180,6±48,5		-11,3

Примечание: здесь и далее MLHFQ – миннесотский опросник качества жизни
Note: hereinafter MLHFQ is the Minnesota Life Quality Questionnaire

Таблица 4. Результаты пробы СДС, тредмил-теста, теста ШМХ, MLHFQ, исследования уровня NT-proBNP в плазме крови пациентов с ХСН и сФВ ЛЖ (n=34) на фоне применения карведилола (M±SD)
Table 4. Results of SDS test, treadmill test, SHMH test, MLHFQ, study of NT-proBNP level in blood plasma of patients with CHF and LVEF (n = 34) during the use of carvedilol (M±SD)

Показатель	Исходно	Через 6 месяцев	p	Динамика показателей, %
Индекс РАС	53,4±13,4	61,6±11,5	<0,01	15,4
Двойное произведение	267,5±47,4	212,9±36,4	<0,01	-20,4
Предельная нагрузка, METs	4,9±0,4	5,8±1,2	<0,01	18,4
Расстояние ШМХ, м	384,8±44,2	450,2±50,1	<0,01	17
MLHFQ, баллы	35,0±10,5	20,9±6,0	<0,01	40,3
NT-proBNP пг/мл	203,4±40,6	178,2±44,7		-12,4

По данным ЭХОКС на фоне терапии с использованием бисопролола и карведилола отмечалось сопоставимое уменьшение гипертрофии миокарда и улучшение диастолической функции ЛЖ в обеих группах (табл. 5,6).

Результаты СМАД свидетельствуют об адекватном контроле артериальной гипертензии у пациентов обеих групп (табл. 7).

При сравнении между группами динамики показателей выявлены достоверные различия в результатах пробы СДС и MLHFQ. Терапия бисопролола сопровождалась снижением РАС и улучшением качества жизни. Карведилол, в сравнении с бисопрололом, повышал РАС и более выраженно улучшал качество жизни (табл. 8).

Таблица 5. Результаты ЭХОКС пациентов с ХСН и сФВ ЛЖ (n=34) на фоне применения бисопролола (M±SD)
Table 5. Results of EHOCS in patients with CHF and LVEF (n = 34) while using bisoprolol (M±SD)

Показатель	Исходно	Через 6 месяцев	p	Динамика показателей, %
ИММ ЛЖ, г/м^2	100,2±10,2	94,5±9,6	<0,01	-5,7
ЗС ЛЖ, мм	9,8±1,0	9,1±0,9	<0,01	-7,2
МЖП, мм	12,4±1,3	11,4±1,0	<0,01	-8,2
VE, см/с	99,4±7,6	83,1±10,0	<0,01	-16,4
VA, см/с	67,3±10,0	59,3±5,2	<0,05	-11,9
Ve´, см/с	7,4±1,3	8,5±1,3	<0,01	14,9
VE/Ve´	13,6±2,3	11,3±1,5	<0,01	-16,9
DTE, мс	232,4±66,8	297,6±73,7	<0,01	28,1

Примечание: здесь и далее ИММ – индекс массы миокарда, ЛЖ – левый желудочек; ЗС – задняя стенка, МЖП – межжелудочковая перегородка, VE – пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E, VA – пиковая скорость трансмитрального диастолического потока A, Ve´ – пиковая скорость подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу, DTE – время замедления трансмитрального диастолического потока E.

Note: hereinafter MMI – myocardial mass index, LV – left ventricle; PW – posterior wall, IVS – interventricular septum, VE – peak velocity of transmitral diastolic flow E, VA – peak velocity of transmitral diastolic flow A, Ve´ – peak rate of LV base ascent in early diastole, DTE – time of slowing down of transmitral diastolic flow E.

Таблица 6. Результаты ЭХОКС пациентов с ХСН и сФВ ЛЖ (n=34) на фоне применения карведилола (M±SD)
Table 6. Results of EHOCS in patients with CHF and LVEF (n = 34) while using carvedilol (M±SD)

Показатель	Исходно	Через 6 месяцев	p	Динамика показателей, %
ИММ ЛЖ, г/м^2	102,8±12,4	95,7±9,0	<0,01	-6,9
ЗС ЛЖ, мм	9,7±1,3	9,0±1,0	<0,01	-7,2
МЖП, мм	12,2±1,8	11,2±1,4	<0,01	-8,2
VE, см/с	98,5±5,6	85,4±8,7	<0,01	-13,3
VA, см/с	70,5±5,9	60,2±9,0	<0,05	-14,6
Ve´, см/с	7,3±0,9	8,9±1,8	<0,01	21,9
VE/Ve	13,4±2,4	10,8±2,0	<0,01	-19,4
DTE, мс	239,5±33,8	292,5±56,3	<0,01	22,2

Побочные эффекты зарегистрированы в 12% случаев применения бисопролола: сонливость (n=1), тошнота (n=2), сухой кашель (n=1). При приеме карведилола побочные эффекты отмечались в 15% случаев: сонливость (n=2), кожный зуд (n=2), сухой кашель (n=1). Указанные проявления носили слабовыраженный и временный характер, не требовали отмены препарата или исключения из исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

У людей в возрасте от 17 до 65 лет выявлена однонаправленная динамика показателей пробы СДС вне зависимости от пола. Преходящее снижение РАС определяется у здоровых людей при психоэмоциональном стрессе [7]. РАС исследовался у пациентов с различными патологическими состояниями (язвенная болезнь желудка, сахарный диабет, онкологические заболевания и др.). У больных в сравнении со здоровыми ниже минимальная и максимальная границы СДС, меньше ширина диапазона синхронизации и определялось снижение РАС. Успешное лечение приводило к улучшению функционального состояния и повышению РАС [8]. Показана зависимость РАС от природы желудочковых аритмий, наличия морфофункциональных кардиальных нарушений и возможного прогноза [9]. Отмечено, что РАС больных с постинфарктным кардиосклерозом повышался с увеличением толерантности к физической нагрузке. Выявлены различия по влиянию на РАС терапии с применением БАБ с различными фармакохимическими свойствами у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца, пароксизмальными фибрилляцией предсердий и суправентрикулярной тахикардией [10,11,12].

Бисопролол и карведилол – широко применяемые в кардиологии препараты, подтвердившие свою эффективность в ряде исследований (BIMS, BISOMET, CAPRICORN, COMET, GEMINI, CHAPS). Они снижают общую смертность и частоту острых коронарных событий, оптимизируют АД, уменьшают гипертрофию и ремоделирование ЛЖ при ГБ и/или ишемической болезни сердца. Отличительным свойством карведилола является блокирование α1-адренорецевторов, что приводит к снижению периферического сопротивления сосудов. Антиоксидантные свойства карведилола и его метаболитов препятствуют токсическому действию катехоламинов на миокард, уменьшают генерацию свободных радикалов, влияют на генетические механизмы ремоделирования сердца [13,14].

В нашем исследовании бисопролол повышал толерантность к нагрузке, улучшал качество жизни, обеспечивал целевые гипотензивные и нейромодулирующие эффекты, оптимизировал структурные и функциональные показатели сердца, но отрицательно влиял на РАС. Мы полагаем, что снижение РАС обусловлено односторонним (антиадренергическим) действием бисопролола на вегетативную нервную систему. Карведилол, в сравнении с бисопрололом, повышал РАС и в большей степени улучшал качество жизни. На наш взгляд, такой результат связан с меньшим его негативным влиянием на автономную нервную систему за счет дополнительных вазодилатирующих и антиоксидантных свойств.

ВЫВОДЫ

1. Обе схемы комбинированной медикаментозной терапии оказывали сопоставимые кардиопротективные, гипотензивные и нейромодулирующие эффекты, в равной степени повышали толерантность к нагрузкам.
2. В сравнении с бисопрололом, карведилол отличался позитивным действием на РАС и в большей степени улучшал качество жизни.
3. Применение карведилола, в сравнении с бисопрололом, у пациентов с ХСН и сФВ ЛЖ на фоне ГБ может быть предпочтительнее, учитывая положительное влияние на РАС.

Таблица 7. Результаты СМАД пациентов с ХСН и сФВ ЛЖ на фоне применения бисопролола или карведилола (M±SD)
Table 7. Results of ABPM in patients with CHF and LVEF with the use of bisoprolol or carvedilol (M±SD)

Параметр	Бисопролол (n=34)		Карведилол (n=34)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
Средняя ЧСС, в минуту Δ	79,2±9,1	63,9±6,8** -10,6±7,1	80,4±10,1	65,6±7,2** -9,8±6,7
САД, мм рт. ст. Δ	159,8±11,3	123,5±8,1* -33,8±12,9	154,8±11,3	117,4±7,5* -28,8±11,4
ДАД, мм рт. ст. Δ	94,8±9,5	87,8±5,6* -8,6±7,8	95,7±10,7	86,4±6,1* -8,4±8,3
ИВ САД, % Δ	44,5±8,2	25,7±3,4* -14,7±13,7	45,5±9,4	25,4±4,2* -13,5±12,6
ИВ ДАД, % Δ	45,8±2,7	24,9±2,5* -18,6±12,9	48,4±2,6	25,3±2,4* -19,4±11,7

*Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01 при сравнении с исходным значением показателя, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИВ – индекс времени.*
*Note: * – p <0.05; ** – p <0.01 when compared with the initial value of the indicator, HR – heart rate, SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, TI – time index.*

Таблица 8. Динамика результатов пробы СДС и MLHFQ пациентов с ХСН и сФВ ЛЖ на фоне применения бисопролола или карведилола (M±SD)
Table 8. Dynamics of the results of SDS and MLHFQ tests in patients with CHF and LVEF with the use of bisoprolol or carvedilol (M±SD)

Показатель	Бисопролол (n=34)	Карведилол (n=34)	p
Индекс РАС, Δ	-19,0±11,8	8,5±14,5	<0,01
MLHFQ, Δ баллы	-9,4±6,5	-14,8±7,8	<0,01

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и соавт. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. Журнал сердечная недостаточность. 2017; 18(1): 3-40. [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). Russian Heart Failure Journal. 2017; 18 (1): 3-40 (in Russ.)]*
2. *Münzel T., Gori T., Keaney J.F. at al. Response to Letters Regarding Article, Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. Circulation. 2019; 132 (16): 205-206.*
3. *Куркина М.В., Автандилов А.Г., Крутовцев И.А. Роль факторов, влияющих на формирование хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13 (5): 615-621. [Kurkina M.V., Avtandilov A.G., Krutovcev I.A. Role of factors affecting the formation of chronic heart failure with preserved ejection fraction. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017; 13 (5): 615-621 (in Russ.)]*
4. *Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. et al. Focused update incorporated info the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. A report of American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines developed in collaboration with the international society for heart and lung transplantation. Journal of the American college of cardiology. 2009; 53 (15): 1-90.*
5. *Покровский В.М., Потягайло Е.Г., Абушкевич В.Г. и соавт. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма. Успехи физиологических наук. 2003. 34 (3): 68-77. [Pokrovskii V.M., Potiagaylo E.G., Abushkevich V.G. et al. Cardio-respiratory synchronism: detection in humans, dependence on the properties of the nervous system and functional states of the body. Advances in physiological sciences. 2003; 34 (3): 68-77 (in Russ.)]*
6. *Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В. и соавт. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека. Россия, патент № 86860,2009 г. [Pokrovskii V.M., Ponomarev V.V., Artyushkov V.V. et al. System for determining cardio-respiratory synchronism in humans. Russia, patent № 86860,2009.*
7. *Пухняк Д.В., Мингалев А.Н., Патахов П.П. и соавт. Параметры пробы сердечно-дыхательного синхронизма в оценке стрессоустойчивости человека Фундаментальные исследования. 2017; 9 (2): 287-289. [Puchniak D.V., Mingalev A.N., Patakhov P.P. et al. Parameters of a sample of cardio-respiratory synchronism in the evaluation of stress tolerance of human basic research. 2017; 9 (2): 287-289 (in Russ.)]*
8. *Pokrovskii V.M., Polischuk L.V. Cardiorespiratory synchronism in estimation of regulatory and adaptive organism status. Journal of Integrative Neuroscience. 2016; 15 (1): 19-35. doi: 10.1142/S0219635216500060*
9. *Трегубов В.Г., Канорский С.Г., Покровский В.М. Количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса в определении прогноза при систолической хронической сердечной недостаточности. Клиническая медицина. 2015; 93 (11): 22-28. [Tregubov V.G., Kanorskii S.G., Pokrovskii V.M. Quantitative assessment of the regulatory-adaptive status in determining the prognosis for systolic chronic heart failure. Clinical Medicine. 2015; 93 (11): 22-28 (in Russ.)]*
10. *Трегубов В.Г., Шубитидзе И.З., Канорский С.Г., Покровский В.М. Регуляторно-адаптивный статус в сравнении эффективности бисопролола и соталола у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца. Российский кардиологический журнал. 2018; (1): 51-56. [Tregubov V.G., Shubitidze I.Z., Kanorskii S.G., Pokrovskii V.M. regulatory-adaptive status in comparison of bisoprolol and sotalol efficacy in ventricular rhythm disorders. Russian Journal of Cardiology. 2018; (1): 51-56 (in Russ.)] https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-51-56*
11. *Трегубов В.Г., Еремина М.А., Канорский С.Г., Покровский В.М. сравнение эффективности терапии у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(2):46-51. [Tregubov V.G., Eremina M.A., Kanorskii S.G., Pokrovskii V.M. Comparison of treatment efficacy in paroxysmal atrial fibrillation. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017; 16(2): 46-51 (in Russ.)] https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-46-51*
12. *Нажалкина Н.М., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности бисопролола и соталола у пациентов с пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией и гипертонической болезнью. Кардиология. 2017; 57(1S): 345-354. [Nazhalkina N.M., Tregubov V.G., Pokrovskii V.M. Regulatory adaptive status in determining the effectiveness of bisoprololum and sotalolum in patients with hypertensive disease and paroxysmal supraventricular tachycardia. Kardiologiia. 2017; 57(1S): 345-354 (in Russ.)]. https://doi.org/ 10.18087/cardio.2396*
13. *Марцевич С.Ю., Захарова Н.А., Кутишенко Н.П. и соавт. Практика применения бета-адреноблокаторов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями при хронических болезнях органов дыхания. Данные амбулаторных регистров профиль и рекваза. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13 (4): 469-475. [Martsevich S.Y., Zakharova N.A., Kutishenko N.P., et al. Clinical practice of beta-blockers usage in patients with cardiovascular and chronic respiratory diseases. Data of outpatient registries profile and recvasa. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017; 13 (4): 469-475 (in Russ.)]*
14. *Frohlich H., Torres L., Tager T. et al. Bisoprolol compared with carvedilol and metoprolol succinate in the treatment of patients with chronic heart failure. Clin Res Cardiol. 2017; 106 (9): 711-721. doi: 10.1007/s00392-017-1115-0.*