

Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности небиволола и соталола у пациентов с гипертонической болезнью и пароксизмальной фибрилляцией предсердий

М.А.Еремина[✉], В.Г.Трегубов, В.М.Покровский

ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России. 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

Цель: сравнить эффективность терапии небивололом или соталолом у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и пароксизмальной фибрилляцией предсердий (ФП), учитывая их влияние на регуляторно-адаптивный статус (РАС).

Материал и методы. В исследовании участвовали 50 пациентов с ГБ II–III стадии и пароксизмальной ФП, которых рандомизировали в две группы для лечения небивололом ($5,6 \pm 1,6$ мг/сут, $n=25$) или соталолом ($157,0 \pm 38,3$ мг/сут, $n=25$). В составе комбинированной терапии назначались лизиноприл ($14,3 \pm 3,7$ и $14,4 \pm 3,9$ мг/сут), а при наличии показаний – аторвастатин ($18,8 \pm 4,4$ мг/сут, $n=11$ и $16,0 \pm 5,1$ мг/сут, $n=12$) и ацетилсалициловая кислота ($91,2 \pm 14,1$ мг/сут, $n=11$ и $92,1 \pm 16,8$ мг/сут, $n=11$) соответственно. Исходно и через 6 мес терапии проводились: количественная оценка РАС (посредством пробы сердечно-дыхательного синхронизма), эхокардиография, триплексное сканирование брахиоцефальных артерий, тредмилметрия, тест с шестиминутной ходьбой, суточное мониторирование артериального давления и электрокардиограммы, субъективная оценка качества жизни.

Результаты. Обе схемы комбинированной фармакотерапии сопоставимо улучшали структурное и функциональное состояние сердца, контролировали артериальную гипертензию, эффективно подавляли пароксизмы ФП, улучшали качество жизни. При этом небиволол положительно влиял на РАС и в большей степени повышал толерантность к физической нагрузке.

Заключение. У пациентов с ГБ II–III стадии и пароксизмальной ФП применение небиволола в составе комбинированной терапии может быть предпочтительней ввиду положительного влияния на РАС, в сравнении с соталолом.

Ключевые слова: регуляторно-адаптивный статус, гипертоническая болезнь, пароксизмальная фибрилляция предсердий, небиволол, соталол.

[✉]marina_eremina@inbox.ru

Для цитирования: Еремина М.А., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности небиволола и соталола у пациентов с гипертонической болезнью и пароксизмальной фибрилляцией предсердий. Системные гипертензии. 2016; 13 (4): 30–35.

Regulatory adaptive status in determining the effectiveness of nebivololum and sotalolum in patients with hypertensive disease and paroxysmal atrial fibrillation

M.A.Eremina[✉], V.G.Tregubov, V.M.Pokrovsky

Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 350063, Russian Federation, Krasnodar, ul. Sedina, d. 4

Aim: compare the effectiveness of treatment with nebivololum or sotalolum in patients with hypertensive disease (HD) and paroxysmal atrial fibrillation (AF) taking into account quantitative evaluation of the regulatory adaptive status (RAS).

Materials and methods. 50 patients with HD of stages II–III and paroxysmal AF took part in the research, they were randomized into two groups for treatment with nebivololum (5.6 ± 1.6 mg/day $n=25$) or sotalolum (157.0 ± 38.3 mg/day, $n=25$). As part of combination therapy, patients were administered lisinopril (14.3 ± 3.7 mg/day and 14.4 ± 3.9 mg/day), when required also atorvastatin (18.8 ± 4.4 mg/day, $n=11$ and 16.0 ± 5.1 mg/day, $n=12$), acetylsalicylic acid (91.2 ± 14.1 mg/day, $n=11$ and 92.1 ± 16.8 mg/day, $n=11$), respectively. Initially and 6 months after therapy, the following was done: quantitative assessment of RAS (by cardio-respiratory synchronism test), echocardiography, triplex scanning of brachiocephalic 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, controlled arterial hypertension, effectively suppressed paroxysms of AF, improved the quality of life. At the same time, the use of nebivololum increased the RAS and increased exercise tolerance, to a lesser degree than the use of sotalolum.

Conclusion. In patients with HD of stages II–III and paroxysmal AF the use of nebivololum as part of combination therapy may be preferable to sotalolum due to its positive impact on the RAS.

Key words: regulatory adaptive status, hypertensive disease, paroxysmal atrial fibrillation, nebivololum, sotalolum.

[✉]marina_eremina@inbox.ru

For citation: Eremina M.A., Tregubov V.G., Pokrovsky V.M. Regulatory adaptive status in determining the effectiveness of nebivololum and sotalolum in patients with hypertensive disease and paroxysmal atrial fibrillation. Systemic Hypertension. 2016; 13 (4): 30–35.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная форма сердечных аритмий [1]. В общей популяции ФП встречается около 2% случаев, и с увеличением возраста риск ее развития повышается до 15% [2]. ФП ассоциируется с увеличением смертности от сердечно-сосудистых причин, системных тромбоэмболий, хронической сердечной недостаточности (ХСН), повышением частоты госпитализаций, значительным ухудшением качества жизни (КЖ) [3, 4]. Известно, что одной из наиболее частых причин ФП является гипертоническая болезнь (ГБ). Несмотря на применение современных антиаритмических препаратов, а также попытки проведения электрической кардиоверсии, ФП рецидивирует в 40–50% случаев [5].

Для профилактики рецидивов ФП у больных с ГБ могут применяться β -адреноблокаторы (β -АБ) [6]. Обоснованием их назначения служит угнетение симпатoadре-

нальной системы, находящейся в состоянии гиперактивации. Особенно эффективными в профилактике рецидивов ФП β -АБ оказались при отсутствии или слабо выраженных органических поражениях сердца [7]. Предупреждая рецидивы ФП, β -АБ улучшают системную гемодинамику, уменьшают вероятность острых церебральных ишемических событий, повышают толерантность к физической нагрузке [8]. Обладая антифибрилляторным, антиангинальным и гипотензивным действием, β -АБ уменьшают ремоделирование сердца, замедляют прогрессирование ХСН, снижают риск внезапной сердечной смерти (ВСС) [9, 10].

Изменяя электрофизиологические параметры сердца, антиаритмическая терапия иногда сопровождается усугублением уже имеющейся аритмии [11]. Более чем у 20% пациентов применение β -АБ ограничивается их побочным действием – повышением тонуса бронхов и периферических артерий, нарушением физической и умствен-

ной работоспособности, эректильной дисфункцией [12]. Внутригрупповая гетерогенность β -АБ может вызывать разные фармакодинамические эффекты и влияние на функциональное состояние организма. Поэтому для определения эффективности терапии β -АБ необходимо учитывать не только их антиаритмическую и органопротективную активность, но и способность организма к регуляции и адаптации.

Для объективной 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 [13]. Количественная оценка РАС в определении эффективности терапии β -АБ у пациентов с ГБ и пароксизмальной ФП нигде ранее не изучалась. Следовательно, выбор β -АБ, подавляющих ФП, положительно действующих на органы-мишени и функциональное состояние больных с ГБ, представляется актуальным.

Цель исследования – сравнить эффективность терапии небивололом и соталолом у пациентов с ГБ и пароксизмальной ФП, учитывая их влияние на РАС.

Материал и методы

В исследование включены 50 человек с ГБ и пароксизмальной ФП. После рандомизации (методом случайной выборки) в 1-й группе ($n=25$) назначался небиволол (Небилет фирмы «Берлин-Хеми», Германия), во 2-й группе ($n=25$) – соталол (Сотагексал фирмы «Салютас Фарма», Германия). Начальная доза небиволола составляла 2,5 мг/сут в 1 прием, соталол – 80 мг/сут в 2 приема. Дозы препаратов титровались с интервалом 2–4 нед до 10 и 320 мг/сут соответственно, с учетом показателей гемодинамики и индивидуальной переносимости (табл. 1). В составе комбинированной терапии все пациенты получали лизиноприл (Диротон фирмы «Гедеон Рихтер», Венгрия), а при наличии показаний – аторвастатин (Липримар фирмы «Пфайзер», США): 18,8 $\pm$ 4,4 мг/сут, $n=11$ и 16,0 $\pm$ 5,1 мг/сут, $n=12$, и ацетилсалициловую кислоту (Тромбо АСС фирмы «Ланнахер», Австрия): 91,2 $\pm$ 14,1 мг/сут, $n=11$ и 92,1 $\pm$ 16,8 мг/сут, $n=11$) соответственно.

Критерии включения: пациенты в возрасте от 30 до 70 лет с неустойчивыми (продолжительностью менее 30 с) пароксизмами ФП на фоне ГБ II–III стадии, с ХСН I–II функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца с сохранной систолической функцией левого желудочка – ЛЖ (фракция выброса – ФВ ЛЖ $\geq$ 50%), которые в течение предшествующих 10 дней не принимали ни один из препаратов тестируемых групп по независимым причинам и дали письменное согласие на участие в исследовании после ознакомления с его протоколом.

Критерии исключения: алкогольная и наркотическая зависимость, острые церебральные события в ближайшие 12 мес, острые коронарные события в анамнезе, все формы стенокардии, артериальная гипертензия (АГ) 3-й степени, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, сино-

атриальная и атриовентрикулярная блокады, систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ $<$ 50%), 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 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №34 от 27.02.2015).

Исходно и через 6 мес фармакотерапии выполнялись:

- Количественная оценка РАС посредством пробы СДС на программно-аппаратном комплексе ВНС МИКРО (Россия) [14] с определением индекса РАС по формуле:

индекс РАС = диапазон

синхронизации (ДС)/длительность развития СДС на минимальной границе ДС $\times$ 100.

Индекс РАС: 100 и более – РАС высокий, 99–50 – хороший, 49–25 – удовлетворительный, 24–10 – низкий, 9 и менее – неудовлетворительный [15].

- 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 выявляемых стенозов.
- Тредмилотрия 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 желудочковых нарушений ритма сердца, контроля эффективности фармакотерапии.
- Оценка КЖ с применением опросника для определения КЖ больного с аритмией [16].

Статистическая обработка проводилась методами вариационной статистики при помощи пакета Statistica (версия 6.0) с расчетом средней арифметической (М), 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 17,2%), индекс РАС (на 14,8%); уменьшалась длительность развития СДС на минималь-

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с ГБ II–III стадии и пароксизмальной ФП и дозы основных фармакопрепаратов(М $\pm$ SD)

Показатель	Небиволол (n=25)	Соталол (n=25)
Возраст, лет	54,2 $\pm$ 12,7	53,3 $\pm$ 10,6
Пол, мужчины/женщины	13/12	12/13
Длительность ГБ, годы	6,9 $\pm$ 2,5	6,9 $\pm$ 2,1
Суточная доза β -АБ, мг	5,6 $\pm$ 1,6	157,0 $\pm$ 38,3
Суточная доза лизиноприла, мг	14,3 $\pm$ 3,7	14,4 $\pm$ 3,9

ной границе ДС (на 17,3%). Указанные сдвиги демонстрируют повышение РАС. В результате терапии с соталолом уменьшались ДС (на 8,3%) и индекс РАС (на 15,1%); существенно не изменялась длительность развития СДС на минимальной границе ДС. Указанные сдвиги демонстрируют снижение РАС (табл. 2).

По данным ЭхоКГ на фоне терапии с небивололом увеличивались пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E (V_E) – на 8%, 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 (V_e) – на 22,9%, время замедления трансмитрального диастолического потока E (DT_E) – на 20,1%, ФВ ЛЖ – на 6,1%; уменьшались конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ на 8,1%, толщина межжелудочковой перегородки – МЖП на 6,9%, толщина задней стенки (ЗС) ЛЖ – на 2,2%, отношение V_E и V_e (V_E/V_e) – на 15,7%, V_A – на 2,9%; существенно не изменялись переднезадний размер левого предсердия (ЛП), время изоволюметрического расслабления (IVRT) ЛЖ. Полученные изменения де-

монстрируют улучшение структурных и функциональных показателей сердца. В результате терапии с соталолом увеличивались V_E (на 6,7%), V_E/V_A (на 10%), V_e (на 25,6%), DT_E (на 23,2%); уменьшались КДР ЛЖ (на 1,1%), толщина МЖП (на 5,9%), переднезадний размер ЛП (на 4%), толщина ЗС ЛЖ (на 3,1%), V_A (на 10,1%), V_E/V_e (на 38,7%); существенно не изменялись ФВ ЛЖ и IVRT ЛЖ. Указанные сдвиги отражают регресс сердечного ремоделирования, сопоставимый с небивололом. Триплексное сканирование брахиоцефальных артерий существенной динамики толщины КИМ общей сонной артерии (ОСА) в сравниваемых группах не выявляло (табл. 3).

По данным тредмилометрии на фоне терапии с небивололом увеличивалась максимальная нагрузка (на 27,5%); уменьшалось двойное произведение (на 13%). В результате терапии с соталолом увеличивалась максимальная нагрузка (на 10,9%); уменьшалось двойное произведение (на 20,6%).

По данным ТШМХ на фоне терапии с небивололом увеличивалась пройденная дистанция (на 26,6%); у 44% па-

Таблица 2. Основные параметры пробы СДС пациентов с ГБ II–III стадии и пароксизмальной ФП исходно и через 6 мес терапии с небивололом или соталолом ($M \pm SD$)

Показатель	Небиволол (n=25)		Соталол (n=25)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Длительность развития СДС на минимальной границе ДС, КЦ Δ	18,5 $\pm$ 3,1	15,3 $\pm$ 3,0* -3,2 $\pm$ 0,9	15,8 $\pm$ 4,6	16,4 $\pm$ 3,2 0,6 $\pm$ 0,8
ДС, КРЦ в минуту Δ	6,4 $\pm$ 1,2	7,5 $\pm$ 1,7** 1,1 $\pm$ 0,2	9,6 $\pm$ 1,4	8,8 $\pm$ 1,0** -0,8 $\pm$ 1,2
Индекс РАС Δ	43,4 $\pm$ 9,5	49,7 $\pm$ 10,0** 6,4 $\pm$ 1,3	66,7 $\pm$ 21,2	56,6 $\pm$ 17,0** -10,1 $\pm$ 8,6**

Примечание. КЦ – кардиоциклы, КРЦ – кардиореспираторные циклы.

Здесь и далее в табл. 3–7: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ при сравнении с исходным значением показателя.

Таблица 3. Показатели ЭхоКГ и триплексного сканирования брахиоцефальных артерий пациентов с ГБ и пароксизмальной ФП исходно и через 6 мес терапии с небивололом или соталолом ($M \pm SD$)

Показатель	Небиволол (n=25)		Соталол (n=25)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
КДР ЛЖ, мм Δ	46,9 $\pm$ 3,3	43,1 $\pm$ 2,7* -3,8 $\pm$ 1,1	46,8 $\pm$ 2,6	46,3 $\pm$ 2,5* -0,5 $\pm$ 1,0
ЗС ЛЖ, мм Δ	8,9 $\pm$ 1,4	8,7 $\pm$ 0,9* -0,2 $\pm$ 1,2	9,7 $\pm$ 0,9	9,4 $\pm$ 0,7 -0,3 $\pm$ 1,5
МЖП, мм Δ	10,2 $\pm$ 1,7	9,5 $\pm$ 1,3 -0,7 $\pm$ 0,2	10,2 $\pm$ 0,9	9,6 $\pm$ 0,8* -0,6 $\pm$ 0,9
ФВ ЛЖ, % Δ	65,3 $\pm$ 4,2	69,3 $\pm$ 4,7 4,0 $\pm$ 1,1	66,7 $\pm$ 2,2	66,5 $\pm$ 3,2 -0,2 $\pm$ 0,1
ЛП, мм Δ	34,3 $\pm$ 2,4	34,0 $\pm$ 3,1* -0,3 $\pm$ 0,1	37,8 $\pm$ 2,1	36,3 $\pm$ 2,1* -1,5 $\pm$ 0,9
V_E , см/с Δ	87,4 $\pm$ 16,7	94,4 $\pm$ 16,6* 7,0 $\pm$ 1,1	57,8 $\pm$ 12,6	61,7 $\pm$ 12,8* 3,9 $\pm$ 6,2
V_A , см/с Δ	71,7 $\pm$ 20,5	69,9 $\pm$ 22,1* -2,1 $\pm$ 0,7	63,2 $\pm$ 12,8	56,8 $\pm$ 13,2** -6,4 $\pm$ 15,1
V_E/V_A Δ	1,1 $\pm$ 0,5	1,4 $\pm$ 0,5** 0,3 $\pm$ 0,5	1,0 $\pm$ 0,3	1,1 $\pm$ 0,4* 0,1 $\pm$ 0,4
V_e , см/с Δ	8,3 $\pm$ 1,8	10,2 $\pm$ 2,2** 1,9 $\pm$ 0,3	8,6 $\pm$ 2,2	10,8 $\pm$ 2,3** 2,2 $\pm$ 1,6
V_E/V_e Δ	8,9 $\pm$ 2,3	7,5 $\pm$ 2,1** -1,4 $\pm$ 0,2	9,3 $\pm$ 2,8	5,7 $\pm$ 1,9* -3,6 $\pm$ 2,2
DT_E , мс Δ	220,5 $\pm$ 63,1	264,9 $\pm$ 69,6** 44,4 $\pm$ 11,7	236,8 $\pm$ 35,4	291,7 $\pm$ 57,3** 54,9 $\pm$ 47,3
IVRT ЛЖ, мс Δ	89,3 $\pm$ 19,7	90,3 $\pm$ 27,2 1,0 $\pm$ 0,2	71,4 $\pm$ 15,3	71,1 $\pm$ 11,7 -0,3 $\pm$ 9,2
КИМ ОСА, мм Δ	0,87 $\pm$ 0,16	0,81 $\pm$ 0,17 -0,05 $\pm$ 0,01	0,87 $\pm$ 0,18	0,83 $\pm$ 0,14 -0,04 $\pm$ 0,06

циентов снижался ФК ХСН от II к I, в 12% случаев ХСН не регистрировалась. В результате терапии с соталолом увеличивалась пройденная дистанция (на 15,3%); у 23% пациентов снижался ФК ХСН от II к I, в 17% случаев ХСН не регистрировалась. Следовательно, применение небиволола, в сравнении с соталолом, приводило к более выраженному увеличению толерантности к физической нагрузке (табл. 4).

По данным СМ АД на фоне терапии с небивололом уменьшались систолическое АД (САД) днем (на 23%) и ночью (на 15,9%), диастолическое АД (ДАД) днем (на 13,4%) и ночью (на 15,8%), индекс времени (ИВ) САД днем (на 54,5%) и ночью (на 52,8%), ИВ ДАД днем (на 56,5%) и ночью (на 46,6%). В результате терапии с соталолом уменьшались САД днем (на 24,9%) и ночью (на 13,6%), ДАД днем (на 19,7%) и ночью (на 16,5%), ИВ САД днем (на 59,5%) и ночью (на 53,4%), ИВ ДАД днем (на 56,4%) и ночью (на 50,3%). Полученные результаты свидетельствуют об адекватном контроле АД в обеих группах (табл. 5, 6). Целевое АД достигалось у 87% пациентов, получавших небиволол, и у 85% – получавших соталол.

По данным СМ ЭКГ на фоне терапии с небивололом уменьшались средняя частота сердечных сокращений (на 14,8%), количество наджелудочковых экстрасистол (на 79,2%), количество эпизодов наджелудочковой аллоритмии (на 86,4%), количество пароксизмов ФП за сутки (на 84,8%). В результате терапии с соталолом уменьшались средняя частота сердечных сокращений (на 19,9%), количество наджелудочковых экстрасистол (на 82,7%), количество эпизодов наджелудочковой аллоритмии (на 87,9%), количество пароксизмов ФП за сутки (на 80,4%). Полученные результаты свидетельствуют о сопоставимой антиаритмической эффективности комбинированной фармакотерапии в обеих группах.

По данным опросника КЖ пациентов с аритмией, сумма негативных баллов уменьшалась на фоне терапии с небивололом – на 33,3%, в результате терапии с соталолом – на 32,1%. Следовательно, обе схемы фармакотерапии в равной степени улучшали КЖ (табл. 7).

На фоне терапии с небивололом побочные эффекты возникали в 12% случаев: сухой кашель (n=1), эректильная дисфункция (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 слабо выраженный и преходящий характер, не требовали отмены лечения и исключения из исследования.

Обсуждение

Показано, что у пациентов с ХСН I–II ФК на фоне ГБ II стадии монотерапия метопролола сукцинатом или комбинированная терапия с его применением при положительных кардиотропных эффектах не способствовали повышению РАС. Отсутствие контроля АД сопровождалось ухудшением РАС [17]. У больных с ХСН III ФК на фоне ГБ III стадии и/или ишемической болезни сердца метопролола сукцинат в составе комплексной терапии позитивно влиял на органы-мишени и повышал РАС [18]. У пациентов с ГБ II–III стадии и/или ишемической болезнью сердца при увеличении ФК ХСН от I к II и от II к III выявлялось снижение РАС [19]. По мере снижения РАС больных с ХСН отмечалось увеличение встречаемости ишемических инсультов, инфарктов миокарда и летальных исходов. Исходно низкий и неудовлетворительный РАС ассоциировался с повышенным риском ВСС [20].

Небиволол – липофильный высокоселективный β -АБ III поколения, оказывающий вазодилатирующее действие благодаря потенцированию высвобождения оксида азота

Таблица 4. Показатели тредмилотрии и ТШМХ пациентов с ГБ II–III стадии и пароксизмальной ФП исходно и через 6 мес терапии с небивололом или соталолом (M $\pm$ SD)

Показатель	Небиволол (n=25)		Соталол (n=25)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Двойное произведение Δ	281,2 $\pm$ 45,5	244,7 $\pm$ 37,9** -36,5 $\pm$ 7,6	281,5 $\pm$ 24,7	223,6 $\pm$ 26,3** -57,9 $\pm$ 30,1
Максимальная нагрузка, METs Δ	8,0 $\pm$ 2,1	10,2 $\pm$ 2,8** 2,2 $\pm$ 0,7	9,2 $\pm$ 2,2	10,2 $\pm$ 2,3** 1,0 $\pm$ 1,2
Дистанция ТШМХ, м Δ	421,5 $\pm$ 57,7	533,8 $\pm$ 55,7* 112,3 $\pm$ 22,1	452,5 $\pm$ 45,1	521,6 $\pm$ 50,1* 69,1 $\pm$ 30,2

Таблица 5. Показатели СМ АД пациентов с ГБ и пароксизмальной ФП исходно и через 6 мес терапии с небивололом (M $\pm$ SD)

Показатель	Исходно (n=25)		Через 6 мес (n=25)	
	день	ночь	день	ночь
САД, мм рт. ст.	167,1 $\pm$ 6,3	144,3 $\pm$ 5,1	128,7 $\pm$ 5,8*	121,4 $\pm$ 3,8*
ДАД, мм рт. ст.	102,2 $\pm$ 4,8	92,4 $\pm$ 4,8	88,5 $\pm$ 4,7*	77,8 $\pm$ 3,7*
ИВ САД, %	62,4 $\pm$ 6,2	58,9 $\pm$ 5,9	28,4 $\pm$ 1,6*	27,8 $\pm$ 1,9*
ИВ ДАД, %	57,7 $\pm$ 2,6	49,8 $\pm$ 6,4	25,1 $\pm$ 2,4*	26,6 $\pm$ 2,2**

Таблица 6. Показатели СМ АД пациентов с ГБ и пароксизмальной ФП исходно и через 6 мес терапии с соталолом (M $\pm$ SD)

Показатель	Исходно (n=25)		Через 6 мес (n=25)	
	день	ночь	день	ночь
САД, мм рт. ст.	169,2 $\pm$ 9,1	138,2 $\pm$ 7,4	127,1 $\pm$ 5,3	117,3 $\pm$ 4,7*
ДАД, мм рт. ст.	101,2 $\pm$ 6,4	93,6 $\pm$ 6,1	81,3 $\pm$ 4,5**	78,2 $\pm$ 4,5*
ИВ САД, %	61,5 $\pm$ 5,7	51,8 $\pm$ 6,2	24,9 $\pm$ 2,7*	24,1 $\pm$ 3,6*
ИВ ДАД, %	57,4 $\pm$ 5,2	48,1 $\pm$ 5,7	26,1 $\pm$ 4,3**	23,9 $\pm$ 3,5*

Таблица 7. Показатели СМ ЭКГ и опросника КЖ пациентов с ГБ и пароксизмальной ФП исходно и через 6 мес терапии с небивололом или соталолом (M±SD)

Показатель	Небиволол (n=25)		Соталол (n=25)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Средняя частота сердечных сокращений, уд/мин Δ	77,0±9,8	65,6±6,6** -11,4±7,8	77,3±10,2	61,9±6,9** -15,4±7,8
Наджелудочковая экстрасистолия Δ	823,7±261,3	171,3±50,7* -652,4±157,3	879,5±272,3	151,8±34,2* -727,7±404,3
Эпизоды наджелудочковой аллоритмии Δ	114,3± 19,1	15,5±3,7 -98,8±22,7	110,8±17,5	13,4±2,9 -97,4± 22,3
Неустойчивые пароксизмы ФП Δ	12,5±1,8	1,9±0,4* -10,6±3,1	14,8±3,7	2,9±0,8* -11,9±26,9
КЖ, баллы Δ	21,6±7,1	14,4±4,6* -7,2±6,4	43,0±10,2	29,2±7,3** -13,8±7,4

(NO) из эндотелия сосудов [18]. В клинических проектах MRNOED, NEBIS, SENIORS небиволол подтвердил свою эффективность при лечении АГ 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 [21].

Соталол – гидрофильный некардиоселективный β-АБ, обладающий свойствами антиаритмических препаратов III класса. Действие соталола сопряжено с удлинением фазы реполяризации и потенциала действия кардиомиоцитов. Он блокирует как β₁- так и β₂-адренорецепторы, подавляет функцию калиевых каналов. Как все β-АБ, соталол уменьшает потребность миокарда в кислороде. В проектах ESSEM, VT-MASS, Brazilian multicenter study of sotalol effectiveness in ventricular arrhythmias, AVID при отсутствии достоверного снижения риска ВСС у больных с ГБ и ишемической болезнью сердца соталол предупреждал индукцию устойчивой желудочковой тахикардии, подавлял суправентрикулярные аритмии, эффективно контролировал АГ [22].

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 пароксизмов ФП, 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.

Поскольку РАС опосредуется оптимальным взаимодействием именно двух отделов вегетативной нервной системы (симпатического и парасимпатического), не исключено, что такие свойства небиволола, как сверхселективность и периферическая вазодилатация, нивелировали его ингибирующие симпатотропные эффекты.

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.

3. Учитывая положительное влияние небиволола на РАС, у пациентов с ГБ II–III стадии и пароксизмальной ФП его применение может быть предпочтительней, в сравнении с соталолом.

Литература/References

- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). JACC 2006; 48 (6): 854–906.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010; 31 (8): 2369–429.
- Wann S, Curtis AB, January CT et al. 2011 ACCF/AHA/ HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011; 123 (5): 104–23.
- Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2010; 31 (8): 967–97.
- Оганов Р.Г., Салимов В.А., Бокерия Л.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий. Вестн. аритмологии. 2010; 59: 53–77. / Oganov R.G., Salimov V.A., Bokeria L.A. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu patsientov s fibrillatsiei predserdii. Vestn. aritmologii. 2010; 59: 53–77. [in Russian].
- Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference "Research perspectives in AF". Eur Heart J 2009; 30 (24): 2969–77.
- Lafuente-Lafuente C, Valembois I, Bergmann JF, Belmin J. Cochrane Database Syst Rev 2015; 28 (3): CD005049. DOI: 10.1002/14651858.CD005049.pub4.
- CIBIS III trial: bisoprolol treatment for CHF leads to 46% reduction in sudden death after one year. Cardiovasc J South Africa 2006; 17 (5): 278.
- 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.
- Packer M, Coats A, Fowler M et al. Effect of Carvedilol on survival in severe chronic heart failure. NEJM 2001; 344 (22): 1651–8.
- 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. Oslozhneniia antiaritmicheskoi terapii. Meditsina neotlozhnykh sostoianii. 2009; 1 (20): 9–18. [in Russian].
- Bristow MR. β-Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. Circulation 2000; 101 (5): 558–69.
- Покровский В.М., Потягайло Е.Г., Абушкевич В.Г., Похотько А.Г. 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., Potiagailo E.G., Abushkevich V.G., Pokhot'ko A.G. Serdechno-dykhatel'nyi sinkhronizm: vyavlenie u cheloveka, zavisimost' ot svoystv nervnoi sistemy i funktsional'nykh sostoianii organizma. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2003; 34 (3): 68–77. [Russian].
- Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В. и др. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека. Россия. 2009. Патент № 86860. / Pokrovskii V.M., Ponomarev V.V., Artiushkov V.V. i dr. Sistema dlia opredeleniia serdechno-dykhatel'nogo sinkhronizma u cheloveka. Rossiia. 2009. Patent № 86860. [in Russian].

15. Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. Краснодар: Кубань-Книга, 2010: 244. / Pokrovskii V.M. Serdechno-dykhatel'nyi sinkhronizm v otsenke regulatorno-adaptivnykh vozmozhnostei organizma. Krasnodar: Kuban'-Kniga, 2010: 244. [in Russian].
16. 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., Kots Ia.I. Otsenka kachestva zhizni u bol'nykh s aritmiiami. Kardiologiya. 1998; 38 (3): 49–51. [in Russian].
17. Канорский С.Г., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Преимущества терапии квинаприлом 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. / Kanorskii S.G., Tregubov V.G., Pokrovskii V.M. Preimushchestva terapii kvinaprilom u patsientov s arterial'noi gipertenziei i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu I–II funktsional'nogo klassa i sokhranennoi fraktsiei vybrosa levogo zheludochka. Kardiologiya. 2012; 52 (4): 31–8. [in Russian].
18. Канорский С.Г., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Альтернативная терапия ивабрадином у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса. Кардиология. 2011; 51 (8): 39–43. / Kanorskii S.G., Tregubov V.G., Pokrovskii V.M. Al'ternativnaia terapiia ivabradinom u patsientov s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu III funktsional'nogo klassa. Kardiologiya. 2011; 51 (8): 39–43. [in Russian].
19. 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., Pokrovskii V.M., Kanorskii S.G. Kolichestvennaia otsenka regulatorno-adaptivnogo statusa v opredelenii tiazhesti khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. Klin. meditsina. 2012; 90 (8): 32–5. [in Russian].
20. 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): 22–8. / Tregubov V.G., Kanorskii S.G., Pokrovskii V.M. Kolichestvennaia otsenka regulatorno-adaptivnogo statusa v opredelenii prognoza pri sistolicheskoi khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. Klin. meditsina. 2015; 93 (11): 22–8. [in Russian].
21. Sule SS, Frishman W. Nebivolol: new therapy update. Cardiol Rev 2006; 14 (5): 259–64.
22. Шубик Ю.В., Чирейкин Л.В. Соталол в лечении аритмий. Вестн. аритмологии. 1998; 10: 80–3. / Shubik Yu.V., Chireikin L.V. Sotalol v lechenii aritmii. Vestn. aritmologii. 1998; 10: 80–3. [in Russian].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Еремина Марина Александровна – аспирант каф. нормальной физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: marina_eremina@inbox.ru

Трегубов Виталий Германович – д-р мед. наук, ассистент каф. терапии №2 фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ

Покровский Владимир Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. нормальной физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ