

# Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности небиволола и соталолола у пациентов с пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией и гипертонической болезнью

Н.М.Нажалкина<sup>✉</sup>, В.Г.Трегубов, В.М.Покровский

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

<sup>✉</sup>hope87087@gmail.com

**Цель** – сравнить эффективность терапии небивололом или соталололом у пациентов с пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией (СВТ) на фоне гипертонической болезни (ГБ), учитывая их влияние на регуляторно-адаптивный статус (РАС).

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 49 пациентов с пароксизмальной СВТ на фоне ГБ II–III стадии, рандомизированных в 2 группы для лечения небивололом (7,4±1,9 мг/сут, n=25) или соталололом (16,5±4,6,2 мг/сут, n=24). В составе комбинированной терапии назначались лизиноприл (14,4±4,4 и 14,3±4,7 мг/сут), а при наличии показаний – аторвастатин (15,9±4,1 мг/сут, n=9 и 16,0±4,8 мг/сут, n=10) и ацетилсалициловая кислота (93,1±16,2 мг/сут, n=14 и 94,1±16,5 мг/сут, n=14). Исходно и через 6 мес терапии проводились: количественная оценка РАС (посредством пробы сердечно-дыхательного синхронизма), эхокардиография, триплексное сканирование брахиоцефальных артерий, тредмил-тест, тест с шестиминутной ходьбой, суточное мониторирование артериального давления и электрокардиограммы, субъективная оценка качества жизни.

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

**Заключение.** У пациентов с пароксизмальной СВТ на фоне ГБ II–III стадии применение небиволола в составе комбинированной терапии может быть предпочтительней ввиду положительного влияния на РАС, в сравнении с соталололом.

**Ключевые слова:** регуляторно-адаптивный статус, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия, небиволол, соталолол.

**Для цитирования:** Нажалкина Н.М., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности небиволола и соталолола у пациентов с пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией и гипертонической болезнью. Системные гипертензии. 2017; 14 (4): 20–26. DOI: 10.26442/2075-082X\_14.4.20-26

## Regulatory adaptive status in determining the effectiveness of nebivololum and sotalolum in patients with hypertensive disease and paroxysmal supraventricular tachycardia

[Original Article]

N.M.Nazhalkina<sup>✉</sup>, 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

<sup>✉</sup>hope87087@gmail.com

**For citation:** Nazhalkina N.M., Tregubov V.G., Pokrovsky V.M. Regulatory adaptive status in determining the effectiveness of nebivololum and sotalolum in patients with hypertensive disease and paroxysmal supraventricular tachycardia. Systemic Hypertension. 2017; 14 (4): 20–26.

DOI: 10.26442/2075-082X\_14.4.20-26

### Abstract

**Objective.** Compare the effectiveness of treatment with nebivololum or sotalolum in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia (SVT) on a background of essential hypertension (EH) taking into account quantitative evaluation of the regulatory adaptive status (RAS).

**Materials and methods.** 49 patients with paroxysmal SVT against the background of EH of stages II–III took part in the research, they were randomized into two groups for treatment with nebivololum (7.4±1.9 mg/day n=25) or sotalolum (16.5±4.6,2 mg/day n=24). As part of combination therapy, patients were administered lisinoprilum (14.4±4.4 and 14.3±4.7 mg/day), when required also atorvastatin (15.9±4.1 mg/day, n=9 and 16.0±4.8 mg/day, n=10), acetylsalicylic acid (93.1±16.2 mg/day, n=14 and 94.1±16.5 mg/day, n=14). 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 SVT, improved the quality of life. At the same time, the use of nebivololum increased the RAS and increased exercise tolerance to a greater degree than the use of sotalolum.

**Conclusion.** In patients with paroxysmal SVT against the background of EH of stages II–III, 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, paroxysmal supraventricular tachycardia, nebivololum, sotalolum.

### Введение

Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия (СВТ) является наиболее частой формой нарушений сердечного ритма (около 20% от общего числа аритмий). Она зачастую субъективно плохо переносится больными, отрицательно влияет на клиническое состояние и может быть предиктором негативного прогноза. Среди всех нарушений ритма сердца пароксизмальная СВТ занимает ведущее место в структуре обращаемости за экстренной медицинской помощью. Наиболее распространенные причины пароксизмальной СВТ – гипертоническая болезнь (ГБ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). Частые и продолжительные пароксизмы СВТ индуцируют аритмогенную дилатацию мио-

карда и симптомную хроническую сердечную недостаточность (ХСН) [1].

Чрезмерная суправентрикулярная эктопическая активность коррелирует с риском развития фибрилляции предсердий, ишемического инсульта и сердечно-сосудистой смерти даже в отсутствие органических поражений сердца [2]. При определенных условиях пароксизмальная СВТ способствует формированию клинически и прогностически более сложных нарушений ритма сердца [3]. Возникающие синкопе, приступы Морганьи–Адамса–Стокса и внезапная сердечная смерть в ряде случаев позволяют относить пароксизмальную СВТ к потенциально опасным для жизни сердечным аритмиям.

Для медикаментозной терапии пароксизмальной СВТ ишемического и ишемического генеза наиболее часто используются  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ). Обоснованием для их назначения служит блокада симпатoadренальной системы, часто находящейся в состоянии патологической гиперактивации.  $\beta$ -АБ обладают антифибрилляторным, гипотензивным и антиангинальным действием, благодаря чему достоверно снижают риск внезапной сердечной смерти больных с органической патологией сердца [4]. Наряду с улучшением прогноза  $\beta$ -АБ уменьшают ремоделирование сердца, замедляют прогрессирование ХСН и снижают число госпитализаций. Позитивные эффекты  $\beta$ -АБ опосредованы прямым влиянием на электрофизиологические параметры сердца и длительной нейрогуморальной модуляцией [5].

Однако терапия  $\beta$ -АБ иногда может сопровождаться усугублением уже имеющейся аритмии. Отрицательное хроно-, дромо- и инотропное действие лимитирует назначение  $\beta$ -АБ при брадикардиях, атриовентрикулярных блокадах, артериальной гипотензии, тяжелой систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ). Проаритмические эффекты некоторых  $\beta$ -АБ являются причиной неблагоприятного исхода у 10–12% пациентов с ИБС [6]. Это обосновывает выбор препаратов, избирательно устраняющих аритмию и не ухудшающих функциональное состояние организма.

Предполагая возможное разнонаправленное действие  $\beta$ -АБ, контроль эффективности медикаментозной терапии должен осуществляться чувствительными методами диагностики, определяющими не только их антиаритмические и органопротективные эффекты, но и функциональное состояние целостного организма, его способность 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 [7].

Традиционные способы оценки функционального состояния, как правило, базируются на изучении динамики только одной вегетативной реакции: с помощью электрокардиографии (ЭКГ), контроля артериального давления (АД), вариабельности сердечного ритма, функции внешнего дыхания, терморегуляции, кожно-гальванических тестов [8]. В литературе нет сведений о контроле влияния  $\beta$ -АБ на РАС пациентов с пароксизмальной СВТ. Не исключено, что внутригрупповая гетеро-

генность  $\beta$ -АБ, опосредуя разные клинические и электрофизиологические эффекты, оказывает различное влияние на РАС. Следовательно, выбор оптимальных  $\beta$ -АБ, эффективно подавляющих пароксизмы СВТ, положительно действующих как на органы-мишени, так и на РАС, представляется актуальным.

**Цель исследования** – сравнить эффективность применения небиволола и соталолола у пациентов с пароксизмальной СВТ на фоне ГБ, учитывая их влияние на РАС.

#### Материалы и методы

В исследование включены 49 человек с пароксизмальной СВТ на фоне ГБ II–III стадии. После рандомизации (методом случайной выборки) в 1-й группе (n=25) назначался небиволол (Небилет, «Берлин-Хеми», Германия), во 2-й группе (n=24) – соталолол (Сотагексал, Salutas Pharma, Германия). Начальная доза небиволола составляла 2,5 мг/сут в 1 прием, соталолола – 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, «Гедеон Рихтер», Венгрия), а при наличии показаний – аторвастатин (Липримар, «Пфайзер», США) 15,9±4,1 мг/сут (n=9) и 16,0±4,8 мг/сут (n=10) и ацетилсалициловую кислоту (Тромбо АСС, фирмы Lannacher, Австрия) 93,1±16,2 мг/сут (n=14) и 94,1±16,5 мг/сут (n=14). Ежемесячно во время визита к врачу оценивалась приверженность пациента лечению.

Критерии включения: пациенты в возрасте от 30 до 70 лет с пароксизмальной СВТ на фоне ГБ II–III стадии, 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: алкогольная и наркотическая зависимость, острые церебральные и/или коронарные события в ближайшие 12 мес, все формы ИБС, артериальная гипертензия 3-й степени, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, синусовая и атриовентрикулярная блокады, ХСН III–IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, систолическая дисфункция ЛЖ (фракция выброса – 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 г.).

**Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с пароксизмальной СВТ на фоне ГБ II–III стадии и дозы основных фармакопрепаратов (M±SD)**

Показатель	Небиволол (n=25)	Соталолол (n=24)
Возраст, годы	51,2±12,8	52,2±10,6
Пол, мужчины/женщины	14/11	11/13
Анамнез ГБ, годы	7,0±2,7	6,7±2,4
Степень артериальной гипертензии, 1/2, число человек	15/10	15/9
Диастолическая дисфункция ЛЖ	16	17
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,7±7,4	28,5±7,3
Ожирение, число человек		
• 1-й степени	4	5
• 2-й степени	2	1
Сахарный диабет типа 2, число человек		
• без медикаментозной коррекции	4	3
• гликлазид МВ 30 мг/сут	2	1
Суточная доза $\beta$ -АБ, мг	7,4±1,9	162,5±46,2
Суточная доза лизиноприла, мг	14,4±4,4	14,3±4,7

Таблица 2. Основные параметры пробы СДС пациентов с пароксизмальной СВТ на фоне ГБ II–III стадии исходно и через 6 мес терапии с применением небиволола или соталолола (M±SD)

Показатель	Небиволол (n=25)		Соталолол (n=24)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Длительность развития СДС на минимальной границе ДС, КЦ	17,1±5,7	15,2±4,7*	15,6±4,4	15,8±3,1
Δ		-3,4±1,1		0,6±0,7*
ДС, КРЦ в минуту	6,7±1,9	8,3±2,5*	9,2±1,3	8,6±1,0**
Δ		1,2±1,3		-0,8±1,1*
Индекс РАС	40,7±13,3	51,9±13,8*	67,1±21,3	55,6±16,8**
Δ		11,8±4,1		-9,8±8,4**

Здесь и далее в таблице 3–5 :\* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,01$  при сравнении с исходным значением показателя или динамики показателя между группами.  
Примечание: КЦ – кардиоциклы.

Таблица 3. Показатели ЭхоКГ и триплексного сканирования брахиоцефальных артерий пациентов с пароксизмальной СВТ на фоне ГБ II–III стадии исходно и через 6 мес терапии с применением небиволола или соталолола (M±SD)

Показатель	Небиволол (n=25)		Соталолол (n=24)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
КДР ЛЖ, мм	47,9±3,0	45,9±2,7*	46,5±2,4	44,2±2,4*
Δ		-1,9±1,5		-2,3±1,1
ЗС ЛЖ, мм	9,1±1,2	8,6±0,9	9,2±0,8	8,4±0,6
Δ		-0,5±0,9		-0,7±1,0
МЖП, мм	10,0±1,6	9,1±1,6	9,9±0,8	8,4±0,8
Δ		-0,8±0,7		-1,4±0,8
ФВ ЛЖ, %	65,5±4,3	66,0±3,0	66,3±2,1	66,9±3,4
Δ		0,8±1,2		0,2±0,1
Переднезадний диаметр ЛП, мм	36,7±2,5	35,3±3,2*	37,0±4,0	36,1±4,2*
Δ		-1,4±1,0		-1,1±0,8
$V_E$ , см/с	72,2±21,8	79,1±15,3*	74,4±16,1	79,2±17,4*
Δ		7,1±5,9		3,6±3,0
$V_A$ , см/с	69,2±19,1	63,1±17,0*	72,2±12,1	65,8±12,8**
Δ		-6,0±9,2		-6,2±14,8
$V_E/V_A$	1,1±0,3	1,3±0,4**	1,0±0,3	1,2±0,3*
Δ		0,2±0,5		0,2±0,3
$Ve'$ , см/с	9,3±2,6	11,8±3,5**	8,8±2,1	10,4±3,2**
Δ		2,6±2,5		2,1±1,5
$V_E/Ve'$	8,3±2,2	6,5±1,8**	9,1±2,7	6,9±1,8*
Δ		-1,3±0,5		-2,1±1,2
DTE, мс	220,5±63,	294,9±69,9**	245,7±54,	302,1±58,1**
Δ	1	68,9±49,1	6	57,8±31,2
IVRT ЛЖ, мс	87,3±19,2	89,3±26,2	91,6±15,5	101,0±33,4
Δ		2,0±7,2		9,3±13,9
КИМ ОСА, мм	0,83±0,1	0,81±0,12	0,84±0,16	0,81±0,12
Δ		-0,02±0,05		-0,03±0,05

Исходно и через 6 мес фармакотерапии выполнялись:

- Количественная оценка РАС посредством пробы СДС на программно-аппаратном комплексе ВНС МИКРО (Россия) с определением индекса РАС (индекс РАС = диапазон синхронизации – ДС/длительность развития СДС на минимальной границе ДС×100). Индекс РАС: 100 и более – РАС высокий, 99–50 – хороший, 49–25 – удовлетворительный, 24–10 – низ-

кий, 9 и менее – неудовлетворительный [9]. ДС – разность между минимальной и максимальной границами реализации СДС, выражаемая синхронными кардиореспираторными циклами (КРЦ) в минуту. Используемый для получения СДС программно-аппаратный комплекс позволяет синхронно регистрировать ЭКГ, пневмограмму и отметку подачи комбинированного сигнала (зрительного и звукового). Про-

**Таблица 4. Показатели тредмил-теста и ТШМХ пациентов с пароксизмальной СВТ на фоне ГБ II–III стадии исходно и через 6 мес терапии с применением небиволола или соталола (M±SD)**

Показатель	Небиволол (n=25)		Соталол (n=24)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Двойное произведение	292,0±31,0	219,4±32,9**	280,5±34,5	244,6±25,1*
Δ		-70,6±36,8		-37,4±21,8*
Максимальная нагрузка, METs	8,5±2,6	10,7±2,9**	9,1±2,1	10,1±2,9**
Δ		1,9±1,1		1,1±0,7*
Дистанция ТШМХ, м	431,5±56,7	520,7±56,7*	453,5±45,8	520,6±50,4*
Δ		90,3±22,5		68,9±30,0*

**Таблица 5. Показатели СМ ЭКГ и опросника КЖ пациентов с пароксизмальной СВТ на фоне ГБ II–III стадии исходно и через 6 мес терапии с применением небиволола или соталола (M±SD)**

Показатель	Небиволол (n=25)		Соталол (n=24)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Средняя ЧСС, в минуту	73,5±9,4	63,3±6,8**	77,1±9,8	61,5±6,4**
Δ		-6,1±2,0		-14,6±7,4
Суправентрикулярная экстрасистолия	802,8±280,6	264,4±84,1*	878,5±273,3	151,4±33,8*
Δ		-635,1±409,5		-726,7±402,6
Неустойчивые пароксизмы СВТ	13,7±2,3	3,3±0,4*	13,8±3,2	2,6±0,6*
Δ		-10,6±3,4		-11,4±6,3
КЖ, баллы	48,6±13,4	27,9±9,3*	42,0±9,9	24,7±7,1**
Δ		-20,8±16,7		-17,5±9,3p

цесс 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 с. Цель – установление синхронизации между заданным ритмом дыхания и сердцебиения. 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.

- 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 интимомедиа (КИМ) и степени выявляемых стенозов.
- Тредмил-тест 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) АД в течение 24 ч на аппарате МН СДП 2 (Россия) для определения суточного профиля АД, контроля эффективности фармакотерапии.
- СМ ЭКГ в течение 24 ч на аппарате МИОКАРД ХОЛТЕР (Россия) для выявления пароксизмальной СВТ, контроля эффективности фармакотерапии.
- Оценка качества жизни (КЖ) с применением опросника для определения КЖ больного с аритмией.

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 применением небиволола увеличивались ДС (на 23,9%), индекс PAC (на 27,5%); уменьшалась длительность развития СДС на минимальной границе ДС (на 11,1%). Указанные сдвиги демонстрируют повышение PAC. В результате терапии с применением соталола уменьшались ДС (на 6,5%) и индекс PAC (на 17,1%); существенно не изменялась длительность развития СДС на минимальной границе ДС. Указанные сдвиги демонстрируют снижение PAC (табл. 2).

По данным ЭхоКГ на фоне терапии с применением небиволола увеличивались пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E ( $V_E$ ) (на 9,6%), отношение  $V_E$  и пиковой скорости трансмитрального диастолического потока A ( $V_A$ ) ( $V_E/V_A$ ) (на 18,2%), пиковая скорость подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу ( $Ve'$ ) (на 26,9%), время замедления трансмитрального диастолического потока E (DTE) (на 33,7%); уменьшались конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ (на 4,2%), переднезадний размер левого предсердия – ЛП (на 3,8%), отношение  $V_E$  и  $Ve'$  ( $V_E/Ve'$ ) (на 21,7%),  $V_A$  (на 8,8%); существенно не изменялись толщина задней стенки (ЗС) ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), ФВ ЛЖ и время изоволюметрического расслабления (IVRT) ЛЖ. Полученные изменения демонстрируют улучшение структурных и функциональных показателей сердца. В результате терапии с применением соталола увеличивались  $V_E$  (на 5%),  $V_E/V_A$  (на 20%),  $Ve'$  (на 18,2%), DTE (на 23%); уменьшались КДР ЛЖ (на 4,9%), переднезадний размер ЛП (на 2,4%),  $V_A$  (на 8,9%),  $V_E/Ve'$  (на 24,2%); существенно не изменялись толщина ЗС ЛЖ, толщина МЖП, ФВ ЛЖ и IVRT ЛЖ. Указанные сдвиги отра-

жают регресс сердечного ремоделирования, сопоставимый с терапией небивололом. Триплексное сканирование брахиоцефальных артерий существенной динамики толщины КИМ общей сонной артерии (ОСА) в сравниваемых группах не выявляло (табл. 3).

По данным тредмилметрии на фоне терапии с применением небиволола увеличивались максимальная нагрузка (на 12,6%); уменьшалось двойное произведение (на 24,7%). В результате терапии с применением соталолола увеличивалась максимальная нагрузка (на 11%); уменьшалось двойное произведение (на 12,8%).

По данным ТШМХ на фоне терапии с применением небиволола увеличивалась пройденная дистанция (на 20,7%). У 40% пациентов уменьшался ФК ХСН от II к I, в 12% случаев ХСН не регистрировалась. В результате терапии с применением соталолола увеличивалась пройденная дистанция (на 14,8%); у 29% пациентов снижался ФК ХСН от II к I, в 13% случаев ХСН не регистрировалась. Следовательно, применение небиволола, в сравнении с соталололом, приводит к более выраженному увеличению толерантности к физической нагрузке (табл. 4).

По данным СМ АД целевые значения АД достигались у 88% пациентов на фоне терапии с применением небиволола и у 83% – соталолола.

По данным СМ ЭКГ на фоне терапии с применением небиволола уменьшались средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) – на 13,9%, количество наджелудочковых экстрасистол (на 67,1%), пароксизмов СВТ (на 75,9%). В результате терапии с применением соталолола уменьшались средняя ЧСС (на 20,2%), количество наджелудочковых экстрасистол (на 82,8%) и пароксизмов СВТ (на 81,2%). Полученные результаты свидетельствуют о целевой и сопоставимой антиаритмической эффективности комбинированной фармакотерапии в обеих группах.

По данным опросника КЖ пациентов с аритмией сумма негативных баллов уменьшалась на фоне терапии с применением небиволола на 42,6%, в результате терапии с применением соталолола – на 41,2%. Следовательно, обе схемы комбинированной фармакотерапии в равной степени улучшают КЖ (табл. 5).

На фоне терапии с применением небиволола побочные эффекты возникали в 12% случаев: сухой кашель (n=1), диспепсия (n=1), сонливость (n=1). В результате терапии с применением соталолола побочные эффекты регистрировались в 17% случаев: сухой кашель (n=2), диспепсия (n=1), сонливость (n=1). Указанные проявления носили слабовыраженный 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 артериальной гипертензии сопровождалось ухудшением РАС [10]. У больных с ХСН III ФК на фоне ГБ III стадии и/или ИБС метопролола сукцинат в составе комплексной терапии позитивно влиял на органы мишени и повышал РАС [11]. У пациентов с ГБ II–III стадии и/или ИБС при увеличении ФК ХСН от I ко II и от II к III выявлялось отчетливое снижение РАС [12]. 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 внезапной сердечной смерти [13].

Небиволол – липофильный высокоселективный  $\beta$ -АБ III поколения, оказывающий вазодилатирующее действие благодаря потенцированию высвобождения оксида азота (NO) из эндотелия сосудов. В клинических проектах MR NOED, NEBIS, SENIORS небиволол подтвердил свою эффективность при лечении артериальной гипертензии 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 [14].

Соталол – гидрофильный некардиоселективный  $\beta$ -АБ, обладающий свойствами антиаритмических препаратов III класса. Антиаритмическое действие соталолола сопряжено с удлинением фазы реполяризации и потенциала действия кардиомиоцитов. Он блокирует как  $\beta_1$ - так и  $\beta_2$ -адренорецепторы, подавляет функцию калиевых каналов. Как все  $\beta$ -АБ, соталол 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 внезапной сердечной смерти у больных с ГБ и ИБС соталол предупреждал индукцию устойчивой желудочковой тахикардии, подавлял суправентрикулярные аритмии, эффективно контролировал артериальную гипертензию [15].

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 СВТ, так и угнетающим действием на симпатический отдел вегетативной нервной системы. В группе пациентов, принимавших небиволол, отмечались сопоставимые органопротективные, антиаритмические, гипотензивные эффекты и улучшение КЖ. Однако небиволол положительно влиял на РАС и 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 односторонние (симпатотропные) эффекты.

## Выводы

1. Обе схемы комбинированной фармакотерапии (с небивололом или соталолом) оказывали сопоставимые органопротективные эффекты, в равной степени повышали толерантность к физической нагрузке, оказывали гипотензивное и антиаритмическое действие, 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 пароксизмальной СВТ на фоне ГБ II–III стадии, его применение может быть предпочтительней в сравнении с соталолом.

## Литература/References

- Almendral J, Castellanos E, Ortiz M. Update: Arrhythmias (V). Paroxysmal supraventricular tachycardias and preexcitation syndromes. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012; 65 (5): 456–69. DOI: 10.1016/j.recesp.2011.11.026
- Camm CF, James CA, Tichnell C, Murray B. Prevalence of atrial arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2013; 10 (11): 1661–8. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.08.032
- Miyamoto KJ, Tsuchihashi K, Uno K et al. Studies on the prevalence of complicated atrial arrhythmias, flutter, and fibrillation in patients with reciprocating supraventricular tachycardia before and after successful catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24 (6): 969–78.
- Vanoli EL, Dei Cas, Willenheimer R. Sudden death prevention in heart failure: The case of CIBIS III. *Heart Int* 2006; 2 (2): 73. DOI: 10.4081/hi.2006.73

5. Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344 (22): 1651–8.
6. Тарасов А.В. Вопросы безопасности антиаритмической терапии. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (10): 44–9. / Tarasov A.V. Voprosy bezopasnosti antiaritmicheskoi terapii. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (10): 44–9. [in Russian]
7. Покровский В.М. Альтернативный взгляд на механизм формирования ритма сердца. *Heart, Lung and Circulation*. 2003; 12 (1): 18–24. DOI: 10.1046/j.1444-2892.2003.00192.x / Pokrovskiy V.M. Al'ternativnyy vzglyad na mehanizm formirovaniya ritma serdca. *Heart, Lung and Circulation*. 2003; 12 (1): 18–24. DOI: 10.1046/j.1444-2892.2003.00192.x [in Russian]
8. Ломакин А.И., Шнайдер Н.А., Садыкова А.В., Стручков П.В. Актуальные вопросы функциональной диагностики. Медицина экстремальных ситуаций. 2011; 4 (38): 111–8. / Lomakin A.I., Shneider N.A., Sadykova A.V., Struchkov P.V. Aktual'nye voprosy funktsional'noi diagnostiki. *Meditsina ekstremal'nykh situatsii*. 2011; 4 (38): 111–8. [in Russian]
9. Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. Краснодар: Кубань-Книга, 2010. / Pokrovskiy V.M. Serdechno-dykhatel'nyi sinkhronizm v otsenke reguliatsionno-adaptivnykh vozmozhnostei organizma. *Krasnodar: Kuban'-Kniga*, 2010. [in Russian]
10. 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 vybroza levogo zheludochka. *Kardiologiya*. 2012; 52 (4): 31–8. [in Russian]
11. Трегубов В.Г., Кумачева Е.С., Спирина К.С. и др. Ивабрадин в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности III функционального класса. *Кубанский научный медицинский вестн.* 2010; 8: 184–8. / Tregubov V.G., Kumacheva E.S., Spirina K.S. i dr. Ivabradin v kompleksnoi terapii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti III funktsional'nogo klassa. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestn.* 2010; 8: 184–8. [in Russian]
12. Трегубов В.Г., Покровский В.М., Канорский С.Г. Количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса в определении тяжести хронической сердечной недостаточности. *Клин. медицина*. 2012; 90 (8): 32–5. / Tregubov V.G., Pokrovskii V.M., Kanorskii S.G. Kolichestvennaia otsenka reguliatsionno-adaptivnogo statusa v opredelenii tiazhesti khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. *Klin. meditsina*. 2012; 90 (8): 32–5. [in Russian]
13. Трегубов В.Г., Канорский С.Г., Покровский В.М. Регуляторно-адаптивный статус в оценке риска осложнений при хронической сердечной недостаточности. *Кубанский научный медицинский вестн.* 2012; 3: 172–9. / Tregubov V.G., Kanorskii S.G., Pokrovskii V.M. Reguliatsionno-adaptivnyi status v otsenke riska oslozhenii pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestn.* 2012; 3: 172–9. [in Russian]
14. Sule SS, Frishman W. Nebivolol: new therapy update. *Cardiol* 2006; 14 (5): 259–64. DOI: 10.1097/01.crd.0000223651.03023.8e
15. 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

Нажалкина Надежда Михайловна – аспирант каф. нормальной физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: hope87087@gmail.com

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

Покровский Владимир Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. нормальной физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: pokrovskiyvm@gmail.com