

Влияние β -адреноблокаторов на функциональное состояние пациентов с желудочковыми аритмиями

И.З. Шубитидзе^{✉1}, В.Г. Трегубов^{1,2}

¹ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия;

²ГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

Аннотация

Актуальность. С желудочковыми аритмиями (ЖА) ассоциированы и внезапная сердечная смерть, и ряд тяжелых аритмических событий. Остается актуальным вопрос оптимизации лекарственной терапии ЖА. Не исключая разнонаправленность действия противоаритмических лекарственных средств на функциональное состояние организма, для определения эффективности лечения пациентов с ЖА необходим ступенчатый комплексный подход.

Цель. Сравнить влияние бисопролола, небиволола и соталолола на функциональное состояние пациентов с ЖА.

Материалы и методы. В исследование включены 120 пациентов с ЖА и гипертонической болезнью или ее сочетанием с ишемической болезнью сердца, рандомизированные в три группы для лечения бисопрололом, небивололом или соталололом. В составе комбинированной терапии назначались лизиноприл, а при наличии показаний — ацетилсалициловая кислота, atorvastatin. Исходно и через 24 нед терапии проводились: количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса, тредмил-тест, тест с 6-минутной ходьбой, субъективная оценка качества жизни, 24-часовое мониторирование артериального давления и электрокардиограммы.

Результаты. При равнозначных гипотензивных и антиаритмических действиях лечение с применением небиволола отличалось положительным влиянием на регуляторно-адаптивный статус, лучше влияло на толерантность к физической нагрузке при сравнении с бисопрололом и соталололом, на качество жизни при сравнении с бисопрололом.

Заключение. У пациентов с ЖА и гипертонической болезнью или ее сочетанием с ишемической болезнью сердца комбинированная схема с назначением небиволола, в сравнении с бисопрололом или соталололом, может являться оптимальной ввиду более выраженного положительного влияния на функциональное состояние.

Ключевые слова: функциональное состояние, желудочковые аритмии, бисопролол, небиволол, соталол

Для цитирования: Шубитидзе И.З., Трегубов В.Г. Влияние β -адреноблокаторов на функциональное состояние пациентов с желудочковыми аритмиями. Системные гипертонии. 2021; 18 (1): 19–24. DOI: 10.26442/2075082X.2021.1.200246

ORIGINAL ARTICLE

Effects of the β -blockers on the functional state of patients with ventricular arrhythmias

Iosif Z. Shubitidze^{✉1}, Vitalii G. Tregubov^{1,2}

¹Regional Clinical Hospital №2, Krasnodar, Russia;

²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

For citation: Shubitidze I.Z., Tregubov V.G. Effects of the β -blockers on the functional state of patients with ventricular arrhythmias. Systemic Hypertension. 2021; 18 (1): 19–24.

DOI: 10.26442/2075082X.2021.1.200246

Abstract

Sudden cardiac death and the heaviest arrhythmic events are connected to ventricular arrhythmias (VA). The issue of optimization of drug therapy for VA remains relevant. Given the possible multidirectional effects of antiarrhythmic drugs on the functional state, in order to determine the effectiveness of pharmacotherapy in patients with VA it is advisable to use a stepwise integrated approach.

Aim. Compare the effects of bisoprolol, nebivolol and sotalol on the functional state of patients with VA.

Materials and methods. 120 patients with VA of grade I–IV based on the B. Lown grading system, I–II groups based on J. Bigger grading system against the background of essential hypertension or its combination with coronary heart disease took part in the research, they were randomized into three groups for treatment with bisoprolol, nebivolol and sotalol. As part of combination therapy, patients were administered lisinopril, and if indicated, acetylsalicylic acid, atorvastatin. Initially and after 24 weeks of therapy the following was done: quantitative assessment of regulatory-adaptive status by cardio-respiratory synchronism test, treadmill test, six-minute walk test, subjective assessment of quality of life, all-day monitoring of blood pressure and electrocardiogram.

Results. With comparable hypotensive and antiarrhythmic effects, therapy with nebivolol had a positive effect on the regulatory-adaptive status, had a better effect on exercise tolerance in comparison with bisoprolol and sotalol, more improved the quality of life, in comparison with bisoprolol and sotalol.

Conclusion. In patients with VA against the background of essential hypertension or its combination with coronary heart disease as part of combination therapy the use of nebivolol may be preferable to bisoprolol or sotalol due to a more pronounced positive effect on the functional state.

Keywords: functional state, ventricular arrhythmias, bisoprolol, nebivolol, sotalol

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Шубитидзе Иосиф Зурабович — врач-кардиолог кардиологического отделения стационара ГБУЗ ККБ №2. E-mail: iosif.shubitidze@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4588-9515

Трегубов Виталий Германович — д-р мед. наук, доц. каф. терапии №2 фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ, ГБУЗ ККБ №2. ORCID: 0000-0003-0635-3598

[✉]Iosif Z. Shubitidze — cardiologist, Regional Clinical Hospital №2. E-mail: iosif.shubitidze@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4588-9515

Vitalii G. Tregubov — D. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Regional Clinical Hospital №2. ORCID: 0000-0003-0635-3598

Введение

В течение нескольких десятилетий сохраняется интерес к оптимизации медикаментозного лечения желудочковых аритмий (ЖА). Это обусловлено их большой распространенностью, широким выбором антиаритмических средств, значительным влиянием на прогноз. Частые причины ЖА – гипертоническая болезнь (ГБ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1]. Интенсивное развитие интервенционной аритмологии определяет новый подход к лечению желудочковых нарушений ритма сердца (ЖНРС). Вместе с тем остается важным выбор фармакопрепаратов, позитивно влияющих и на функциональное состояние организма, и на органы-мишени [2].

Известно, что большой доказательной базой в медикаментозном лечении ЖА обладают β -адреноблокаторы (β -АБ). Определенно, они чаще других применяются у пациентов с желудочковой экстрасистолой (ЖЭ) и пароксизмальной желудочковой тахикардией. Оправданное обоснование их назначения – это эффекты регресса гиперстимуляции симпатoadреналовой системы. β -АБ убедительно продемонстрировали высокую результативность в профилактике и лечении ЖНРС, в том числе и жизнеопасных [3].

Нежелательные лекарственные реакции, характерные для β -АБ (тошнота, бронхоспазм, синдром Рейно, алоpecia, нарушение сна, снижение либидо, физической и умственной работоспособности), ограничивают перспективы их применения. При артериальной гипотензии, дисфункции синусового узла, нарушениях атриовентрикулярного проведения, значительном снижении систолической функции левого желудочка назначение β -АБ сопряжено с высоким риском осложнений. Различные химическая структура, тропность к адренорецепторам и дополнительные свойства могут обусловить разнонаправленное влияние β -АБ на функциональное состояние организма [4].

Непрерывное расширение диагностических и лечебных потенциалов закономерно способствует более детальному изучению различных схем фармакотерапии не только в рамках таргетного органного влияния, но и глобального действия на организм на уровне. Узкая нацеленность терапии на орган или функцию-мишень в настоящее время не может считаться достаточно эффективной, и при выборе медикаментозного лечения следует учитывать особенности его влияния на пациента с учетом его функционального состояния, степени выраженности заболевания, сопутствующей патологии, возраста и т.д.

В современных условиях адекватный контроль результативности медикаментозного лечения возможен с использованием лишь чувствительных диагностических методик, из-

учающих не только целевые антиаритмические и антиремоделирующие эффекты, но и функциональный резерв целостного организма – толерантность к физической нагрузке, качество жизни, возможность регуляции и адаптации.

Традиционные методы оценки функционального состояния (кожно-гальванические пробы, эргоспирометрия, оценка вариабельности сердечного ритма, терморегуляции и др.) не лишены недостатков. Стандартизация исследований часто затруднительна в связи с широким диапазоном полученных результатов. Нагрузочные пробы подразумевают достижение максимального либо субмаксимального уровней нагрузки, что не всегда целесообразно. В ряде случаев требуются применение дорогостоящей аппаратуры и высокая квалификация исследователя. Следовательно, внедрение указанных методик в рутинную практику часто бывает затруднительным [5].

Одним из методов оценки регуляторно-адаптивного статуса (РАС) является проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС) [6]. Аппаратное обеспечение для выполнения исследования относительно недорогое. Проба проста в освоении и не требует длительного обучения специалиста. В последние годы опубликованы результаты достаточного количества клинических испытаний у здоровых лиц и пациентов с различной патологией, где оценка РАС оказалась универсальным и объективным количественным тестом. Определены различия РАС человека по возрастным и гендерным признакам, личностным особенностям и характеристикам темперамента. Изменение параметров РАС изучено у людей в акушерско-гинекологической клинике, клиниках хирургического и терапевтического профиля, неврологии и психиатрии, спортивной и военной медицины [7].

В современной литературе мы не нашли данных о применении метода количественной оценки РАС в комплексном определении влияния применения β -АБ на функциональное состояние пациентов с ЖА.

Цель исследования – сопоставить клинические эффекты биспролола, небиволола и соталола на функциональное состояние пациентов с ЖА.

Материалы и методы

Методом случайной выборки рандомизированы 120 человек с ЖА на фоне ГБ III стадии или ее сочетания с ИБС в три группы по 40 пациентов для назначения биспролола (Конкор, Норвегия, Nyscomed), небиволола (Небилет, Германия, Berlin-Chemie) и соталола (Сотагексал, Германия, Salutas Pharma). Стартовая суточная доза биспролола и небиволола – 2,5 мг (в 1 прием), соталола – 80 мг (в 2 приема). Суточные дозы изменялись с промежутком в 14–28 дней:

Таблица 1. Исходные данные включенных в исследование пациентов с ЖА и дозы основных применяемых фармакопрепаратов (M $\pm$ SD)
Table 1. Baseline data of patients with ventricular arrhythmias (VA) who were included in the study and doses of the main pharmacological agents used (M $\pm$ SD)

Показатель	Биспролол (n=40)	Небиволол (n=40)	Соталол (n=40)
Возраст, лет	53,2 $\pm$ 10,8	52,1 $\pm$ 12,7	49,8 $\pm$ 11,2
Пол, муж/жен	19/21	20/20	21/19
Индекс массы тела, кг/м ²	28,2 $\pm$ 8,8	26,1 $\pm$ 9,2	30,9 $\pm$ 7,9
Длительность ГБ, годы	7,1 $\pm$ 2,3	6,8 $\pm$ 2,0	6,7 $\pm$ 2,1
Длительность ИБС, годы	4,8 $\pm$ 1,2	4,1 $\pm$ 1,3	4,5 $\pm$ 1,4
ЧСС, уд/мин	78,7 $\pm$ 9,8	80,2 $\pm$ 10,4	81,2 $\pm$ 12,3
АД, мм рт. ст. САД ДАД	152,1 $\pm$ 10,1 98,3 $\pm$ 4,1	158,9 $\pm$ 12,2 97,0 $\pm$ 4,8	156,0 $\pm$ 10,8 98,6 $\pm$ 5,4
Диастолическая ХСН, I/II ФК	26/14	24/16	25/15
β -АБ, мг/сут	6,7 $\pm$ 1,4	6,4 $\pm$ 2,8	166,5 $\pm$ 49,1
Лизиноприл, мг/сут	12,0 $\pm$ 4,6	13,5 $\pm$ 4,1	14,7 $\pm$ 4,5

Таблица 2. Методы исследования**Table 2. Examination methods**

Метод	Аппарат	Цель исследования
Проба СДС [8]	ВНС МИКРО (Россия)	Количественная оценка РАС
Тредмил-тест	SHILLER CARDIOVIT CS 200 (Швейцария)	Выявление хронической коронарной патологии, определение толерантности к физической нагрузке
Тест ШМХ		Определение ФК ХСН
Анкетирование	Опросник «Качество жизни больного с аритмией» [9]	Оценка субъективного восприятия качества жизни
СМАД	BP Lab (Россия)	Определение суточного профиля АД
СМ ЭКГ	МИОКАРД ХОЛТЕР (Россия)	Выявление аритмии, контроль результативности лечения

Таблица 3. Терапия с применением бисопролола (проба СДС, тредмил-тест, тест с ШМХ, опросник качества жизни, СМАД, СМ ЭКГ) у пациентов (n=40) с ЖА (M±SD)**Table 3. Therapy with bisoprolol (cardiorespiratory synchronization (CRS) test, treadmill test, 6-minute walk test (6MWT), quality of life questionnaire, ambulatory (24 hours) blood pressure monitoring (ABPM), ambulatory (24 hours) electrocardiography monitoring (AECG) in patients (n=40) with VA (M±SD)**

Показатель	Исходно	Через 24 нед	p
Индекс РАС	56,5±14,1	34,7±8,4	<0,01
Максимальная нагрузка, METs	8,1±1,7	9,3±1,8	<0,05
Двойное произведение	288,3±26,3	237,6±24,5	<0,01
Дистанция теста с ШМХ, м	443,3±47,2	498,0±49,5	<0,05
Качество жизни, негативные баллы	35,9±10,7	27,1±6,8	<0,05
Среднее САДд, мм рт. ст.	160,7±9,1	126,9±5,6	<0,05
ИБ САДд, %	160,7±9,1	126,9±5,6	<0,05
Среднее ДАДд, мм рт. ст.	100,1±7,1	82,2±6,3	<0,05
ИБ ДАДд, %	54,3±6,3	24,4±3,2	<0,05
Среднее САДн, мм рт. ст.	136,4±6,9	118,9±5,2	<0,05
ИБ САДн, %	56,2±8,1	21,4±5,3	<0,01
Среднее ДАДн, мм рт. ст.	92,3±6,7	79,4±5,1	<0,05
ИБ ДАДн, %	47,9±6,6	24,7±3,6	<0,05
Средняя ЧСС, уд/мин	82,4±9,5	65,0±6,7	<0,01
ЖЭ, в сутки	2678,4±698,5	606,8±121,9	<0,05
Эпизоды ЖАР, в сутки	50,8±16,5	9,9±2,2	<0,05

Примечание. САДд – САД в дневное время, ДАДд – ДАД в дневное время, САДн – САД в ночное время, ДАДн – ДАД в ночное время.

бисопролол и небиволол – до 10 мг, соталол – до 320 мг (учитывались параметры гемодинамики и субъективной переносимости). Всем участвующим в исследовании назначались лизиноприл (Диротон, Венгрия, Gedeon Richter), а при необходимости – аторвастатин (Липримар, США, Pfizer) в суточной дозе 16,1±4,9 мг (n=17), 15,4±4,8 мг (n=15), 15,7±5,1 мг (n=19) и ацетилсалициловая кислота (Тромбо АСС, Австрия, Lannacher) в суточной дозе 94,2±17,7 мг (n=20), 92,8±17,1 мг (n=22), 93,2±15,6 мг (n=12) в группах соответственно (табл. 1).

Критериями включения являлись: возраст 30–70 лет, ЖНРС I–IV градаций по классификации В. Lowen, I–II групп по классификации J. Bigger, симптомные гемодинамически незначимые на фоне ГБ III стадии или ее сочетания с ИБС, с сохранной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса ≥50%), без предшествовавшего в течение 2 нед лечения применяемыми препаратами.

Критерии исключения: перенесенные острые церебральные и кардиальные сосудистые катастрофы, стенокардия напряжения высоких градаций (III–IV функциональных классов – ФК), тяжелая артериальная гипертензия (3-й степени), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) высоких градаций (III–IV ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца и систолическая дисфункция левого желудочка, наличие противопоказаний к применению тестируемых препаратов, перенесенные кардиохирургические и нейрохирургические вмешательства, наркомания и алкоголизм, декомпенсированные дыхательная, почечная и печеночная недоста-

точность, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания в фазе обострения, декомпенсированные эндокринные расстройства, беременность и лактация.

Работа одобрена независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ (протокол № 65 от 21.09.2018).

Исходно и через 24 нед терапии выполняли комплексное обследование (табл. 2).

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica (версия 6.0) и включала в себя методы вариационной статистики с расчетом средней арифметической (M), стандартного отклонения средней арифметической (SD), t-критерия Стьюдента после оценки выборки по критерию Колмогорова–Смирнова. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На фоне терапии с применением бисопролола (табл. 3) снижался РАС – по данным пробы СДС индекс РАС уменьшался (на 38,6%); повышалась толерантность к физической нагрузке – по данным тредмил-теста максимальная нагрузка увеличивалась (на 14,8%), двойное произведение уменьшалось (на 17,6%), по данным теста с 6-минутной ходьбой (ШМХ) пройденная дистанция увеличивалась (на 12,3%); улучшалось качество жизни – по данным опросника качества жизни сумма негативных баллов уменьшалась (на 24,5%); достигались целевые гипотензивные и антиаритмические эффекты – по результатам суточного мониторингирования артериального давления (СМАД) снижались систолическое АД – САД

Таблица 4. Терапия с применением небиволола (проба СДС, тредмил-тест, тест с ШМХ, опросник качества жизни, СМАД, СМ ЭКГ) у пациентов (n=40) с ЖА (M±SD)**Table 4. Therapy with nebivolol (CRS test, treadmill test, 6MWT, quality of life questionnaire, ABPM, AECG) in patients (n=40) with VA (M±SD)**

Показатель	Исходно	Через 24 нед	p
Индекс РАС	60,5±11,8	77,4±13,6	<0,05
Максимальная нагрузка, METs	9,0±2,1	11,8±3,0	<0,01
Двойное произведение	284,7±53,4	208,3±31,0	<0,01
Дистанция теста с ШМХ, м	426,9±47,4	530,5±55,0	<0,05
Качество жизни, негативные баллы	36,8±9,7	19,4±5,3	<0,05
Среднее САДд, мм рт. ст.	166,4±8,1	124,7±6,8	<0,05
ИБ САДд, %	63,0±6,8	27,4±2,7	<0,05
Среднее ДАДд, мм рт. ст.	103,5±6,1	84,3±5,0	<0,01
ИБ ДАДд, %	58,4±3,7	27,1±3,7	<0,01
Среднее САДн, мм рт. ст.	147,4±7,6	120,5±4,7	<0,05
ИБ САДн, %	59,4±6,1	28,2±2,9	<0,05
Среднее ДАДн, мм рт. ст.	93,6±5,8	77,6±4,7	<0,05
ИБ ДАДн, %	50,8±7,4	27,6±4,2	<0,05
Средняя ЧСС, уд/мин	79,4±10,7	66,7±8,6	<0,01
ЖЭ, в сутки	2511,2±716,4	684,1±92,7	<0,05
Эпизоды ЖАР, в сутки	51,6±12,6	10,4±2,7	<0,05

Таблица 5. Терапия с применением соталола (проба СДС, тредмил-тест, тест с ШМХ, опросник качества жизни, СМАД, СМ ЭКГ) у пациентов (n=40) с ЖА (M±SD)**Table 5. Therapy with sotalolol (CRS test, treadmill test, 6MWT, quality of life questionnaire, ABPM, AECG) in patients (n=40) with VA (M±SD)**

Показатель	Исходно	Через 24 нед	p
Индекс РАС	61,5±14,6	53,1±12,4	<0,01
Максимальная нагрузка, METs	8,2±2,3	9,3±1,9	<0,01
Двойное произведение	285,4±35,0	227,1±32,6	<0,01
Дистанция теста с ШМХ, м	431,3±53,0	494,4±63,2	<0,05
Качество жизни, негативные баллы	37,1±10,4	21,8±6,5	<0,05
Среднее САДд, мм рт. ст.	166,0±8,3	125,7±5,1	<0,05
ИБ САДд, %	63,1±5,9	25,2±2,7	<0,05
Среднее ДАДд, мм рт. ст.	99,5±5,8	79,7±4,6	<0,01
ИБ ДАДд, %	59,1±5,2	27,2±4,4	<0,01
Среднее САДн, мм рт. ст.	132,4±7,0	120,3±4,5	<0,05
ИБ САДн, %	52,7±6,1	24,8±3,5	<0,05
Среднее ДАДн, мм рт. ст.	95,1±6,2	76,2±4,7	<0,05
ИБ ДАДн, %	50,3±5,0	25,2±4,1	<0,05
Средняя ЧСС, уд/мин	78,0±11,4	63,8±9,6	<0,01
ЖЭ, в сутки	2816,6±905,8	644,9±115,1	<0,05
Эпизоды ЖАР, в сутки	48,4±10,2	9,4±2,5	<0,05

(на 21,0% днем и 12,8% ночью), индекс времени (ИБ) САД (на 55,4% днем и 61,9% ночью), диастолическое АД – ДАД (на 17,9% днем и 14,0% ночью), ИБ ДАД (на 55,1% днем и 48,4% ночью), по результатам суточного мониторирования электрокардиограммы (СМ ЭКГ) уменьшались средняя частота сердечных сокращений – ЧСС (на 21,1%), общее количество желудочковых экстрасистол (на 77,3%) и эпизодов желудочковой аллоритмии – ЖАР (на 80,5%).

В результате терапии с назначением небиволола (табл. 4) повышался РАС – по данным пробы СДС индекс РАС увеличивался (на 27,9%); повышалась толерантность к физической нагрузке – по данным тредмил-теста максимальная нагрузка увеличивалась (на 31,1%), двойное произведение уменьшалось (на 26,8%), по данным теста с ШМХ пройденная дистанция увеличивалась (на 24,2%); улучшалось качество жизни – по данным опросника качества жизни сумма негативных баллов уменьшалась (на 47,3%); достигались целевые гипотензивные и антиаритмические эффекты – по результатам СМАД снижались САД (на 25,1% днем и

18,2% ночью), ИБ САД (на 56,5% днем и 52,5% ночью), ДАД (на 18,6% днем и 17,1% ночью), ИБ ДАД (на 53,6% днем и 45,7% ночью), по результатам СМ ЭКГ уменьшались средняя ЧСС (на 16,0%), общее количество желудочковых экстрасистол (на 72,8%) и эпизодов ЖАР (на 79,8%).

На фоне терапии с применением соталола (табл. 5) снижался РАС – по данным пробы СДС индекс РАС уменьшался (на 13,7%); повышалась толерантность к физической нагрузке – по данным тредмил-теста максимальная нагрузка увеличивалась (на 13,4%), двойное произведение уменьшалось (на 20,4%), по данным теста с ШМХ пройденная дистанция увеличивалась (на 14,6%); улучшалось качество жизни – по данным опросника качества жизни сумма негативных баллов уменьшалась (на 41,2%); достигались целевые гипотензивные и антиаритмические эффекты – по результатам СМАД снижались САД (на 24,3% днем и 9,1% ночью), ИБ САД (на 60,1% днем и 52,9% ночью), ДАД (на 19,9% днем и 19,9% ночью), ИБ ДАД (на 54,0% днем и 49,9% ночью), по результатам СМ ЭКГ уменьшались сред-

Таблица 6. Динамика результатов диагностических тестов (проба СДС, тредмил-тест, тест с ШМХ, опросник качества жизни, СМАД, СМ ЭКГ) пациентов с ЖА на фоне терапии с применением бисопролола (n=40), небиволола (n=40) или соталолола (n=40) [M±SD]**Table 6. Dynamics of diagnostic tests (CRS test, treadmill test, 6MWT, quality of life questionnaire, ABPM, AECG) results in patients with VA during therapy with bisoprolol (n=40), nebivolol (n=40) or sotalolol (n=40) [M±SD]**

Показатель	Бисопролол	Небиволол	p	Соталол	p
Индекс РАС, Δ	-21,8±14,4	18,0±13,9	$p_1<0,01$	-8,2±8,4	$p_2<0,01, p_3<0,01$
Максимальная нагрузка, Δ METs	1,1±1,4	2,7±2,6	$p_1<0,01$	1,0±1,3	$p_3<0,05$
Двойное произведение, Δ	-51,7±31,6	-76,5±46,2	$p_1<0,05$	-57,2±32,5	$p_3<0,05$
Дистанция теста с ШМХ, Δ m	58,3±24,1	102,8±52,1	$p_1<0,05$	67,1±30,4	$p_3<0,05$
Качество жизни, баллы, Δ	-9,1±6,3	-16,2±8,4	$p_1<0,05$	-15,7±7,6	$p_2<0,05$
Среднее САДд, Δ мм рт. ст.	-35,7±14,6	-40,7±24,4	$p_1>0,05$	-42,0±24,4	$p_2>0,05$
ИБ САДд, Δ %	-35,7±14,6	-36,4±17,5	$p_1>0,05$	-37,7±16,0	$p_2>0,05$
Среднее ДАДд, Δ мм рт. ст.	-17,7±8,6	-19,7±11,4	$p_1>0,05$	-19,0±12,3	$p_2>0,05$
ИБ ДАДд, Δ %	-30,1±15,6	-30,9±16,4	$p_1>0,05$	-31,6±18,8	$p_2>0,05$
Среднее САДн, Δ мм рт. ст.	-17,4±9,3	-27,0±14,6	$p_1>0,05$	-11,9±12,1	$p_2>0,05$
ИБ САДн, Δ %	-36,0±18,6	-28,7±14,3	$p_1>0,05$	-27,9±13,9	$p_2>0,05$
Среднее ДАДн, Δ мм рт. ст.	-13,3±7,6	-15,6±9,1	$p_1>0,05$	-18,8±9,3	$p_2>0,05$
ИБ ДАДн, Δ %	-22,6±12,1	-24,0±12,6	$p_1>0,05$	-24,3±12,5	$p_2>0,05$
Средняя ЧСС, Δ уд/мин	-16,1±9,4	-13,4±8,0	$p_1>0,05$	-14,8±8,4	$p_2>0,05$
ЖЭ, Δ в сутки	-2040,2±972,4	-1841,7±903,1	$p_1>0,05$	-2182,1±977,4	$p_2>0,05$
Эпизоды ЖАР, Δ в сутки	-38,6±21,5	-37,9±20,2	$p_1>0,05$	-37,2±19,5	$p_2>0,05$

Примечание: p_1 – сравнение динамики показателя между бисопрололом и небивололом, p_2 – сравнение динамики показателя между бисопрололом и соталолом, p_3 – сравнение динамики показателя между небивололом и соталолом.

Note. p_1 – comparison of the indicator dynamics between bisoprolol and nebivolol, p_2 – comparison of the indicator dynamics between bisoprolol and sotalolol, p_3 – comparison of the indicator dynamics between nebivolol and sotalolol.

Таблица 7. Частота развития нежелательных эффектов у пациентов с ЖА на фоне терапии с применением бисопролола (n=40), небиволола (n=40) или соталолола (n=40) [M±SD]**Table 7. The incidence of adverse effects in patients with VA during therapy with bisoprolol (n=40), nebivolol (n=40) or sotalolol (n=40) [M±SD]**

Эффект	Бисопролол, n (%)	Небиволол, n (%)	Соталол, n (%)
Сонливость	2 (5)	2 (5)	1 (2,5)
Сухой кашель	2 (5)	2 (5)	3 (7,5)
Нарушение пищеварения	1 (2,5)	1 (2,5)	1 (2,5)
Эректильная дисфункция	1 (2,5)	–	1 (2,5)

няя ЧСС (на 18,2%), общее количество желудочковых экстрасистол (на 77,1%) и эпизодов ЖАР (на 80,6%).

Сопоставление между группами динамики результатов диагностических тестов показало, что только терапия с применением небиволола позитивно влияла на РАС. Небиволол в большей степени повышал толерантность к физической нагрузке, в сравнении с бисопрололом и соталолом. Небиволол и соталол, в сравнении с бисопрололом, в большей степени улучшали качество жизни (табл. 6).

По результатам СМАД и СМ ЭКГ во всех трех группах регистрировались сопоставимые целевые гипотензивные и антиаритмические эффекты.

Нежелательные эффекты терапии носили клинически незначимый, преходящий характер, не требовали отмены препаратов или исключения пациентов из исследования. Частота их развития сопоставима во всех трех группах (табл. 7).

Обсуждение

В работе провели сравнение трех представителей группы β-АБ, обладающих явными фармако-химическими различиями.

Бисопролол – селективный липофильный β-АБ со способностью стабилизировать клеточные мембраны. Он снижал число острых кардиальных осложнений и общую смертность при ГБ и ИБС, способствовал регрессу ремодели-

рования миокарда больных с ХСН, оптимизировал АД в клинических проектах BIMS, BISOMET, TIBBS, MIRSA [10, 11].

Небиволол – липофильный β-АБ с высокой селективностью, опосредующий вазодилатирующие эффекты вследствие синтеза оксида азота эндотелием. При отсутствии негативного влияния на эректильную функцию он способствует оптимизации метаболизма жиров и углеводов. В клинических проектах MR NOED, NEBIS, SENIORS при терапии ГБ, ИБС и ХСН небиволол снижал общую смертность и число острых кардиальных осложнений, вызывал регресс гипертрофии ЛЖ, контролировал артериальную гипертензию [12].

Соталол – гидрофильный неселективный β-АБ, имеющий признаки антиаритмических препаратов III ФК. В таких клинических проектах, как ESSEM, VT-MASS, Brazilian multicenter study of sotalol effectiveness in ventricular arrhythmias, AVID, соталол предупреждал наджелудочковые нарушения ритма сердца и ЖА высоких градаций, способствовал оптимизации АД [13].

В нашем исследовании у пациентов с ЖА на фоне ГБ III стадии или ее сочетания с ИБС в составе комбинированной терапии бисопролол, небиволол или соталол показали одинаковые антиаритмические и гипотензивные свойства. При этом выявлялись различия в их влиянии на РАС, толерантность к физической нагрузке и качество жизни. Небиволол, в сравнении с бисопрололом, позитивно влиял на РАС, в большей степени повышал толерантность к физической нагрузке и улучшал качество жизни. Соталол, в сравнении с бисопрололом, в меньшей степени снижал РАС, в большей степени улучшал качество жизни. Небиволол, в сравнении с соталолом, повышал РАС, в большей степени увеличивал толерантность к физической нагрузке.

Количественная оценка РАС, основанная на воспроизведении феномена СДС в норме и патологии, уже изучена в многочисленных исследованиях, в том числе при ЖА. В них продемонстрирована сущность процессов регуляции и адаптации применительно к функциональному состоянию целостного организма. Метод показал достаточную информативность и

воспроизводимость [14]. Феномен СДС отражал течение адаптации и объективизировал информацию о функциональном состоянии у новорожденных. С увеличением возраста от 17 до 65 лет выявлена однонаправленная динамика показателей пробы СДС вне зависимости от пола. У беременных РАС был существенно ниже при гестозе и соответствовал его тяжести. В терапии, хирургии и психиатрии РАС снижался при депрессии. У людей с высоким уровнем тревожности отмечался низкий РАС. Аэробная нагрузка не изменяла РАС, он в большей степени повышался после анаэробной, в меньшей – после смешанной нагрузки. Устойчивые к стрессу флегматики и сангвиники имели более высокий РАС, чем меланхолики и холерики. РАС больных с постинфарктным кардиосклерозом повышался с увеличением толерантности к физической нагрузке. У пациентов с ЖЭ степень снижения РАС пропорциональна выраженности структурных и функциональных кардиальных нарушений [15].

Таким образом, метод количественной оценки РАС обладает достаточной информативностью в комплексном определении результативности медикаментозной терапии. Учет ее влияния не только на органы-мишени, но и на функциональное состояние целостного организма открывает новые возможности персонализации лечения и, возможно, оптимизации прогноза.

В настоящее время нет убедительных научных данных, объясняющих выявленные в работе эффекты влияния β -АБ на функциональное состояние. Мы полагаем, что отличия в способности проникать через гематоэнцефалический барьер, а также наличие или отсутствие у них дополнительных свойств могут определять направленность и выраженность такого влияния.

Очевидно, что полученные результаты требуют дальнейшего детального изучения в клинических исследованиях. Не существует единого подхода и к пониманию структур-

ных и функциональных основ жизнедеятельности организма. Неоднозначно трактуется значимость резервных адаптивных и регуляторных его реакций, переоценивается роль вторичных органических и системных патологических изменений. При этом применение комплексной оценки результативности терапии, дополненной методом количественной оценки РАС, позволит объективизировать представление о функциональном состоянии и сместить приоритет в сторону целостного, организменного уровня.

Заключение

1. Входящие в комбинированную терапию бисопролол, небиволол или соталол у пациентов с ЖА на фоне ГБ III стадии или ее сочетания с ИБС вызывали равнозначные целевые антиаритмические и гипотензивные эффекты.

2. При назначении небиволола регистрировали повышение РАС, при этом более выражено повышалась толерантность к физической нагрузке, в сравнении с бисопрололом и соталолом, улучшалось качество жизни, в сравнении с бисопрололом.

3. Так как небиволол в большей степени улучшает функциональное состояние пациентов с ЖА на фоне ГБ III стадии или ее сочетания с ИБС, его применение может оказаться предпочтительней, в сравнении с бисопрололом и соталолом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ (протокол №65 от 21.09.2018). Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании после ознакомления с его протоколом.

Литература/References

- Трешкур Т.В., Тулинцева Т.Э., Пармон Е.В., и др. Консервативная терапия неишемических желудочковых аритмий: опыт и перспектива. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2013; 6 (5): 58–66 [Treshkur TV, Tulintseva TE, Parmon EV, et al. Konservativnaia terapiia neishemicheskikh zheludochkovykh aritmiy: opyt i perspektiva. Kardiologiya i serdечно-sosudistaya khirurgiya. 2013; 6 (5): 58–66 (in Russian)].
- Schleifer JW, Sorajja D, Shen WK. Advances in the pharmacologic treatment of ventricular arrhythmias. Expert Opin Pharmacother 2015; 16 (17): 2637–51. DOI: 10.1517/14656566.2015.1100170
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2015; 36 (41): 2793–867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv010
- Tarasov A.V. Вопросы безопасности антиаритмической терапии. Consilium Medicum. 2014; 16 (10): 44–9 [Tarasov AV. Antiarrhythmic therapy safety issues. Consilium Medicum. 2014; 16 (10): 44–9 (in Russian)].
- Герегей А.М., Ковалев А.С., Ветряков О.В., и др. Современные методы оценки функционального состояния организма и физической работоспособности военнослужащего при решении научно-исследовательских задач биомедицинской направленности. Вестн. Рос. военно-мед. академии. 2018; 2 (62): 202–8 [Geregei AM, Kovalev AS, Vetrjakov OV, et al. Sovremennyye metody otsenki funktsional'nogo sostoianiia organizma i fizicheskoi rabotosposobnosti voennosluzhashchego pri reshenii nauchno-issledovatel'skikh zadach biomeditsinskoi napravlenosti. Vestn. Ros. voenno-med. akademii. 2018; 2 (62): 202–8 (in Russian)].
- Pokrovskii VM. Alternative view of the mechanism of cardiac rhythmogenesis. Heart Lung Circ 2003; 12 (1): 18–24. DOI: 10.1046/j.1444-2892.2003.00192
- Pokrovskii VM, Polischuk LV. Cardiorespiratory synchronism in estimation of regulatory and adaptive organism status. J Integr Neurosci 2016; 15 (1): 19–35. DOI: 10.1142/s0219635216500060
- Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В., и др. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека. Россия, 2009; патент № 86860 [Pokrovskiy VM, Ponomarev VV, Artyushkov VV, et al. System for determining the cardiorespiratory synchronism in humans. Russia, 2009; Patent No. 86860 (in Russian)].
- Прокофьев А.В. Влияние антиаритмических лекарственных препаратов на качество жизни больных с нарушениями сердечного ритма. Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия. 2013; 1: 39–44 [Prokof'ev AV. Vliianie antiaritmicheskikh lekarstvennykh preparatov na kachestvo zhizni bol'nykh s narusheniami serdchnogo ritma. Lekarstvennyye preparaty i ratsional'naya farmakoterapiia. 2013; 1: 39–44 (in Russian)].
- Минушкина Л.О. Бисопролол: возможности в лечении артериальной гипертензии. Кардиология. 2012; 52 (6): 80–5 [Minushkina LO. Bisoprolol: vozmozhnosti v lechenii arterial'noi gipertonii. Kardiologiya. 2012; 52 (6): 80–5 (in Russian)].
- Funck-Brentano C, van Veldhuisen DJ, van de Ven LL, et al. Influence of order and type of drug (bisoprolol vs. enalapril) on outcome and adverse events in patients with chronic heart failure: a post hoc analysis of the CIBIS-III trial. Eur J Heart Fail 2011; 13 (7): 765–72. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr051
- Toblli JE, DiGennaro F, Giani JF, et al. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. Vasc Health Risk Manag 2012; 8: 151–60. DOI: 10.2147/vhrm.S20669
- Шубик Ю.В., Чирейкин Л.В. Соталол в лечении аритмий. Вестн. аритмологии. 1998; 10: 80–3 [Shubik IuV, Chireikin LV. Sotalol v lechenii aritmiy. Vestn. aritmologii. 1998; 10: 80–3 (in Russian)].
- Трегубов В.Г., Макухин В.В., Фокина К.С., и др. Оценка регуляторно-адаптивных возможностей у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца. Кубанский научный мед. вестн. 2006; 9: 66–8 [Tregubov VG, Makukhin VV, Fokina KS, et al. Otsenka regulatormo-adaptivnykh vozmozhnostei u patsientov s zheludochkovymi narusheniami ritma serdtsa. Kubanskii nauchnyi med. vestn. 2006; 9: 66–8 (in Russian)].
- Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. Краснодар: Кубань-Книга, 2010, с. 244 [Pokrovskiy VM. Cardiorespiratory synchronism in assessing the body's regulatory and adaptive capabilities. Krasnodar: Kuban-Kniga, 2010, p. 244 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.03.2021



OMNIDOCTOR.RU