

Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности терапии бисопрололом и небивололом у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и гипертонической болезнью

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

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

[✉]marina_eremina@inbox.ru

С фибрилляцией предсердий (ФП) ассоциируются увеличение смертности от сердечно-сосудистых причин, системных тромбоэмболий, хронической сердечной недостаточности, повышение частоты госпитализаций и ухудшение качества жизни. Гипертоническая болезнь (ГБ) – наиболее частая причина ФП. Для профилактики рецидивов ФП у больных ГБ могут применяться β-адреноблокаторы (β-АБ). Учитывая возможное разнонаправленное действие β-АБ на функциональное состояние организма, для определения эффективности их терапии целесообразно применять количественную оценку регуляторно-адаптивного статуса (РАС).

Цель – сравнить эффективность применения бисопролола и небиволола у пациентов с пароксизмальной ФП и ГБ, учитывая их влияние на РАС.

Материалы и методы. 50 пациентов с пароксизмальной ФП на фоне ГБ II–III стадий рандомизированы в две группы для лечения бисопрололом (5,4±1,8 мг/сут, n=25) или небивололом (5,6±1,6 мг/сут, n=25). В составе комбинированной терапии назначался лизиноприл (14,2±3,8 и 14,3±3,7 мг/сут), а при наличии показаний – аторвастатин (19,1±3,7 и 18,8±4,4 мг/сут), ацетилсалициловая кислота (90,0±4,6 и 91,2±4,1 мг/сут) соответственно. Исходно и через 6 мес проводились: количественная оценка РАС (посредством пробы сердечно-дыхательного синхронизма), эхокардиография, триплексное сканирование брахиоцефальных артерий, тредмилметрия, тест с 6-минутной ходьбой, суточное мониторирование артериального давления и электрокардиограммы, субъективная оценка качества жизни.

Результаты. Обе схемы комбинированной терапии сопоставимо подавляли аритмию, контролировали артериальную гипертензию, улучшали структурное и функциональное состояние сердца. Применение небиволола положительно влияло на РАС, в большей степени повышало толерантность к физической нагрузке и улучшало качество жизни.

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

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, бисопролол, небиволол, сердечно-дыхательный синхронизм, регуляторно-адаптивный статус.

Для цитирования: Еремина М.А., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности терапии бисопрололом и небивололом у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и гипертонической болезнью. CardioСоматика. 2018; 9 (1): 10–16. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.1.10-16

Regulatory adaptive status in determining the effectiveness of treatment with bisoprololum and nebivololum in patients with paroxysmal atrial fibrillation and hypertension

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

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

[✉]marina_eremina@inbox.ru

Abstract

Increase in mortality from cardiovascular causes, systemic thromboembolism, congestive heart failure, increased frequency of hospitalization and deterioration in quality of life is associated with atrial fibrillation (AF). Essential hypertension (EH) is the most common cause of AF. To prevent recurrence of AF in patients with hypertension β-blockers (β-AB) can be used. Taking into account the possible effect of multidirectional β-AB on the functional condition of the body, in order to determine the effectiveness of therapy, it is advisable to apply a quantitative assessment of the regulatory-adaptive status (RAS).

Goal – compare the effectiveness of bisoprololum and nebivololum in patients with paroxysmal AF and EH, given their impact on the RAS.

Materials and methods. 50 patients with AF against the background of EH of stages II–III were randomized into two groups for treatment with bisoprololum (5.4±1.8 mg/day, n=25) or nebivololum (5.6±1.6 mg/day, n=25). As part of combination therapy, patients were administered lisinoprilum (14.2±3.8 and 14.3±3.7 mg/day), when required also atorvastatinum (19.1±3.7 and 18.8±4.4 mg/day), acetylsalicylic acid (90.0±4.6 and 91.2±4.1 mg/day), respectively. Initially and in 6 months, the following was done: quantitative assessment of the RAS (cardio-respiratory synchronism test), echocardiography, triplex scanning of brachiocephalic arteries, treadmill test, six-minute walk test, daily monitoring of blood pressure and electrocardiogram, subjective assessment of the quality of life.

Results. Both drug regimens comparably suppressed arrhythmia, controlled hypertension, improved the structural and functional condition of the heart. The use of nebivololum positively affected the RAS, to a greater extent increased exercise capacity and improved the quality of life.

Conclusion. In patients with paroxysmal AF against the background of EH of stages II–III, the use of nebivololum as part of combination therapy may be preferable to bisoprololum due to its positive impact on the RAS.

Key words: atrial fibrillation, bisoprololum, nebivololum, cardiorespiratory synchronism, regulatory-adaptive status.

For citation: Eremina M.A., Tregubov V.G., Pokrovskiy V.M. Regulatory adaptive status in determining the effectiveness of treatment with bisoprololum and nebivololum in patients with paroxysmal atrial fibrillation and hypertension. *Cardiosomatics*. 2018; 9 (1): 10–16. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.1.10-16

Актуальность

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 [3]. Известно, что наиболее частыми причинами ФП являются гипертоническая болезнь (ГБ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). Несмотря на применение современных антигипертензивных и антиаритмических препаратов и попытки проведения электрической кардиоверсии, ФП рецидивирует в 40–50% случаев [4].

Для профилактики рецидивов ФП у больных ГБ могут применяться β -адреноблокаторы (β -АБ) [5]. Предупреждая рецидивы ФП, они улучшают гемодинамику, повышают толерантность к физической нагрузке, уменьшают вероятность внезапной сердечной смерти [6]. В ряде случаев, подавляя аритмию, β -АБ отрицательно влияют на функциональное состояние организма. У более 20% пациентов применение β -АБ ограничивается их побочными эффектами – повышением тонуса бронхов и периферических артерий, нарушением физической и умственной работоспособности, эректильной дисфункцией [7]. Отрицательные хроно-, дромо- и инотропное действия лимитируют назначение β -АБ при брадикардиях, атриовентрикулярных блокадах, артериальной гипотензии, тяжелой систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [8]. Терапия β -АБ, изменяя электрофизиологические параметры сердца, может сопровождаться усугублением уже имеющейся аритмии. Проаритмические эффекты β -АБ являются причиной неблагоприятного исхода у 10–12% пациентов с ИБС [9]. Это обосновывает выбор препаратов, избирательно устраняющих аритмию и не ухудшающих функциональное состояние организма.

Предполагая возможное разнонаправленное действие β -АБ, контроль эффективности антиаритмической терапии должен осуществляться чувствительными методами диагностики, учитывающими не только антиаритмические и органопротективные эффекты фармакопрепаратов, но и функциональное состояние организма, его способность к регуляции и адаптации. Для объективной интегральной количественной оценки регуляторно-адаптивного статуса (РАС) применяется проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), учитывающая взаимодействие двух важнейших функций вегетативного обеспечения – сердечной и дыхательной. Проба основана на тесной функциональной связи центральных механизмов ритмогенеза сердца и дыхания, возможности произвольного управления ритмом дыхания, участии многоуровневых афферентных и эфферентных структур центральной нервной системы [10].

Традиционные способы оценки функционального состояния, как правило, базируются на изучении динамики только одной вегетативной реакции с помо-

щью электрокардиографии (ЭКГ), контроля артериального давления (АД), вариабельности сердечного ритма, функции внешнего дыхания, терморегуляции, кожно-гальванических тестов [11]. В литературе нет сведений об оценке влияния β -АБ на РАС пациентов с пароксизмальной ФП. Не исключено, что внутригрупповая гетерогенность β -АБ опосредует различные клинические, гемодинамические эффекты и воздействие на РАС. Следовательно, выбор оптимальных β -АБ, подавляющих аритмию, положительно воздействующих как на органы-мишени, так и на функциональное состояние больных ГБ с пароксизмальной ФП, представляется актуальным.

Цель исследования – сравнить эффективность применения бисопролола и небиволола у пациентов с пароксизмальной ФП и ГБ, учитывая их влияние на РАС.

Материалы и методы

В исследование включены 50 человек с пароксизмальной ФП и ГБ. После рандомизации (методом случайной выборки) в 1-й группе (n=25) назначался бисопролол (Конкор, «Никомед», Норвегия), во 2-й группе (n=25) – небиволол (Небилет, «Берлин-Хеми», Германия). Начальные дозы бисопролола и небиволола составляли 2,5 мг/сут в 1 прием. Дозы титровались с интервалом 2–4 нед до 10 мг/сут с учетом субъективной индивидуальной переносимости (табл. 1). В составе комбинированной терапии применялись лизиноприл (Диротон, «Гедеон Рихтер», Венгрия), а при наличии показаний – ацетилсалициловая кислота – Тромбо АСС, «Ланнахер», Австрия (n=12 и n=14) и аторвастатин – Липримар, «Пфайзер», США (n=9 и n=9) соответственно (см. табл. 1).

Критерии включения: пациенты в возрасте от 30 до 70 лет с неустойчивыми (продолжительностью менее 30 с) и малосимптомными пароксизмами ФП на фоне ГБ II–III стадий, ХСН I–II функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца с сохранной систолической функцией ЛЖ (фракция выброса – ФВ ЛЖ $\geq 50\%$), не принимавшие в течение предшествующих 10 дней препараты тестируемых групп и давшие письменное согласие на участие в исследовании после ознакомления с его протоколом.

Критерии исключения: артериальная гипертензия 3-й степени, алкогольная и наркотическая зависимость, перенесенные острые церебральные и коронарные события, все формы стенокардии, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, синоатриальная и атриовентрикулярная блокады, систолическая дисфункция ЛЖ (ФВЛЖ $< 50\%$), 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 КубГМУ (протокол №34 от 27.02.2015).

Исходно и через 6 мес фармакотерапии выполнялись:

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с пароксизмальной ФП и ГБ II–III стадий и дозы применяемых препаратов (M±SD)		
Показатель	Бисопролол (n=25)	Небиволол (n=25)
Возраст, лет	54,5±11,2	54,2±12,7
Пол, мужчины/женщины	10/15	13/12
Анамнез ГБ, годы	7,2±2,6	6,9±2,5
Суточная доза β-АБ, мг	5,4±1,8	5,6±1,6
Суточная доза лизиноприла, мг	14,2±3,8	14,3±3,7
Суточная доза ацетилсалициловой кислоты, мг	90,0±4,6	91,2±4,1
Суточная доза аторвастатина, мг	19,1±3,7	18,8±4,4

Таблица 2. Основные параметры пробы СДС пациентов с пароксизмальной ФП и ГБ II–III стадий исходно и через 6 мес терапии бисопрололом или небивололом (M±SD)				
Показатель	Бисопролол (n=25)		Небиволол (n=25)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Длительность развития СДС на минимальной границе, кардиоциклы	13,9±2,3	17,6±3,4*	18,5±3,1	15,3±3,0
Δ		3,7±1,1		-3,2±0,9*
Диапазон синхронизации, кардиореспираторные циклы в 1 мин	7,2±1,4	5,8±0,9*	6,4±1,2	7,5±1,7*
Δ		-1,4±0,3		1,1±0,2*
Индекс РАС	56,1±14,1	38,7±9,2*	43,3±9,5	49,7±10,9*
Δ		-17,4±5,1		6,4±1,3**
Здесь и далее в табл. 3–7: * $p<0,05$; ** $p<0,01$ при сравнении с исходным значением показателя.				

- Количественная оценка РАС посредством пробы СДС на аппарате ВНС-Микро (Россия) с системой для количественной оценки РАС организма и определения индекса РАС (индекс РАС = диапазон синхронизации/длительность развития СДС на минимальной границе × 100). Индекс РАС: 100 и более – РАС высокий, 99–50 – хороший, 49–25 – удовлетворительный, 24–10 – низкий, 9 и менее – неудовлетворительный [12].
 - Эхокардиография (ЭхоКГ) по стандартной методике 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 (БЦА) на экстракраниальном уровне по стандартной методике на ультразвуковом аппарате Aloka-SSD-5500 (Япония) линейным датчиком с частотой 7–10 МГц, с количественной оценкой комплекса интима–медиа (КИМ) и степени стенозов.
 - Тредмилметрия по протоколу Bruce на аппарате Shiller Cardiovit-CS-200 (Швейцария), включавшая 4 ступени нагрузок по 3 мин каждая, для выявления скрытой коронарной недостаточности и оценки толерантности к физическим нагрузкам.
 - Тест с 6-минутной ходьбой по стандартному протоколу для подтверждения или исключения ХСН, определения ее ФК.
 - Суточное мониторирование АД (СМАД) – на аппарате МН-СДП-2 (Россия) для определения суточного профиля АД, контроля эффективности фармакотерапии.
 - Суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ) – на аппарате Миокард Холтер (Россия) по стандартному протоколу для выявления пароксизмальной ФП, контроля эффективности фармакотерапии.
 - Оценка качества жизни – на основании опросника для определения качества жизни больного с аритмией.
- Статистическая обработка проводилась методами вариационной статистики при помощи пакета Statis-

tica (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 бисопрололом увеличивалась длительность развития СДС на минимальной границе диапазона синхронизации (на 26,6%); уменьшались диапазон синхронизации (на 19,4%), индекс РАС (на 31%). Полученные изменения демонстрировали снижение РАС. В результате терапии небивололом увеличивались диапазон синхронизации (на 17,2%), индекс РАС (на 14,8%); уменьшилась длительность развития СДС на минимальной границе диапазона синхронизации (на 17,3%). Указанные сдвиги демонстрировали повышение РАС (табл. 2). Следовательно, в сравнении с бисопрололом, небиволол позитивно влиял на РАС.

По данным ЭхоКГ на фоне терапии бисопрололом увеличивались: пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E (V_E) – на 4,4%, отношение VE и пиковой скорости трансмитрального диастолического потока A (V_A) – V_E/V_A – на 25%, пиковая скорость подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу ($V_{e'}$) – на 36,5%, пиковая скорость подъема основания ЛЖ в позднюю диастолу ($V_{a'}$) – на 17,2%, отношение $V_{e'}$ и $V_{a'}$ – на 18,2%, время замедления трансмитрального диастолического потока E (DT_E) – на 46,3%; уменьшались: конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ на 2,4%, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) – на 7,1%, переднезадний размер левого предсердия (ЛП) – на 1,9%, толщина задней стенки (ЗС) – на 8%, отношение V_E и $V_{e'}$ ($V_E/V_{e'}$) – на 20,2%, V_A – на 8,2%; существенно не изменялись: ФВЛЖ, время изоволюметрического расслабления (IVRT) ЛЖ. Перечисленные изменения демонстрируют улучшение структурных и функциональных показателей сердца. В результате терапии небивололом увеличивались: V_E – на 8%, V_E/V_A – на 27,3%, DT_E – на 20,1%, $V_{e'}$ –

Таблица 3. Показатели ЭхоКГ и триплексного сканирования БЦА пациентов с пароксизмальной ФП и ГБ II–III стадий исходно и через 6 мес терапии бисопрололом или небивололом (M±SD)

Показатель	Бисопролол (n=25)		Небиволол (n=25)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
КДР ЛЖ, мм	46,0±5,2	44,9±2,9*	46,9±3,3	43,1±2,7*
Δ		-1,1±0,3		-3,8±1,1
ЗС ЛЖ, мм	8,8±1,2	8,1±1,3	8,9±1,4	8,7±0,9*
Δ		-0,7±0,1		-0,2±1,2
МЖП, мм	9,9±1,3	9,2±1,4	10,2±1,7	9,5±1,3
Δ		-0,7±0,2		-0,7±0,2
ФВЛЖ, %	66,5±5,2	66,9±5,1	65,3±4,2	69,3±4,7
Δ		0,4±0,1		4,0±1,1
ЛП, мм	36,6±4,1	35,9±4,2*	34,3±2,4	34,0±3,1*
Δ		-0,7±0,2		-0,3±0,1
V _E , см/с	75,5±17,1	78,8±15,5*	87,4±16,7	94,4±16,6*
Δ		3,3±0,9		7,0±1,1
V _A , см/с	65,7±14,3	60,3±14,5*	71,7±20,5	69,6±22,1*
Δ		-5,4±1,2		-2,1±0,7
V _E /V _A	1,2±0,4	1,5±0,5**	1,1±0,5	1,4±0,5**
Δ		0,3±0,4		0,3±0,5
DT _E , мс	246,8±65,5	361,0±73,7**	220,5±63,1	264,9±69,9**
Δ		114,2±3,1		44,4±11,7
IVRT ЛЖ, мс	78,6±17,3	79,1±21,3	89,3±19,7	90,3±27,2
Δ		0,5±0,1		1,0±0,2
V _e ', см/с	7,4±2,3	10,1±1,6**	8,3±1,8	10,2±2,2**
Δ		2,7±0,5		1,9±0,3
V _a ', см/с	6,4±1,6	7,5±2,3*	7,1±1,9	7,6±2,0*
Δ		1,1±0,2		0,5±0,1
V _e '/V _a '	1,1±0,2	1,3±0,5**	1,1±0,2	1,4±0,4**
Δ		0,2±0,1		0,3±0,1
V _E /V _e '	9,4±2,5	7,5±1,3**	8,9±2,3	7,5±2,1**
Δ		-1,9±0,3		-1,4±0,2
КИМ общей сонной артерии, мм	0,82±0,10	0,80±0,11	0,87±0,16	0,81±0,17
Δ		-0,02±0,01		-0,05±0,01

на 22,9%, V_a' – на 7%, V_e'/V_a' – на 27,3%; уменьшались: КДР ЛЖ – на 8,1%, толщина ЗС ЛЖ – на 2,2%, толщина МЖП – на 6,9%, V_E/V_e' – на 15,7%, V_A – на 2,9%; увеличилась ФВЛЖ на 6,1%; существенно не изменялись переднезадний размер ЛП, IVRT ЛЖ. Указанные сдвиги отражали регресс сердечного ремоделирования, сопоставимый с применением бисопролола.

При триплексном сканировании БЦА существенной динамики толщины КИМ общей сонной артерии у пациентов обеих групп не наблюдалось (табл. 3).

По результатам тредмилметрии на фоне терапии бисопрололом увеличивались максимальная нагрузка (на 11,2%) и дистанция теста с 6-минутной ходьбой (на 16,5%), уменьшалось двойное произведение (на 11,8%); у 32% пациентов уменьшался ФК ХСН со II до I, в 8% случаев ХСН не регистрировалась. В результате терапии небивололом увеличивались максимальная нагрузка (на 27,5%), дистанция теста с 6-минутной ходьбой (на 26,6%), уменьшалось двойное произведение (на 13%); у 44% пациентов уменьшался ФК ХСН от II к I, в 12% случаев ХСН не регистрировалась (табл. 4). Следовательно, в сравнении с бисопрололом применение небиволола приводило к более выраженному увеличению толерантности к физической нагрузке.

В соответствии с данными СМАД на фоне терапии бисопрололом уменьшались показатели систоличе-

ского АД (САД) днем (на 18,3%) и ночью (на 13,6%), диастолического АД (ДАД) днем (на 14,7%) и ночью (на 14,1%), индекс времени (ИВ) САД днем (на 61,9%) и ночью (на 47,7%), ИВ ДАД днем (на 56,4%) и ночью (на 61,7%); табл. 5. На фоне терапии с применением небиволола достоверно уменьшались показатели САД днем (на 23%) и ночью (на 15,9%), ДАД днем (на 13,4%) и ночью (на 15,8%), ИВ САД днем (на 54,5%) и ночью (52,8%), ИВ ДАД днем (на 56,5%) и ночью (на 46,6%); табл. 6. Полученные данные свидетельствуют об адекватном контроле артериальной гипертензии у пациентов обеих групп.

По данным СМЭКГ на фоне терапии бисопрололом уменьшались средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) на 14,9%, количество пароксизмов ФП – на 82,6%, наджелудочковых экстрасистол – на 79,6%. На фоне терапии небивололом уменьшались средняя ЧСС на 14,8%, количество пароксизмов ФП – на 84,8%, наджелудочковых экстрасистол – на 79,2%. Полученные результаты демонстрировали сопоставимую антиаритмическую активность в обеих группах.

По данным опросника качества жизни пациентов с аритмией, сумма негативных баллов уменьшалась на фоне терапии бисопрололом на 26,9%, небивололом – на 33,3% (табл. 7).

Таблица 4. Показатели тредмилметрии и теста с 6-минутной ходьбой пациентов с пароксизмальной ФП и ГБ II–III стадий исходно и через 6 мес терапии бисопрололом или небивололом (M±SD)

Показатель	Бисопролол (n=25)		Небиволол (n=25)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Двойное произведение Δ	278,5±21,9	245,7±50,9* -32,8±3,3	281,2±45,5	244,7±37,9** -36,5±7,6
Максимальная нагрузка, METs Δ	8,9±1,5	9,9±2,7* 1,0±0,3	8,0±2,1	10,2±2,8** 2,2±0,7*
Дистанция (тест с 6-минутной ходьбой), м Δ	433,7±54,4	505,2±45,6* 71,5±8,8	421,5±57,7	533,8±55,7* 112,3±22,1*

Таблица 5. Показатели СМАД пациентов с пароксизмальной ФП и ГБ II–III стадий исходно и через 6 мес терапии бисопрололом (M±SD)

Показатель	Исходно (n=25)		Через 6 мес (n=25)	
	день	ночь	день	ночь
САД, мм рт. ст.	161,4±4,9	138,6±5,6	131,9±5,5*	119,7±5,2*
ДАД, мм рт. ст.	99,2±5,9	93,7±5,7	84,6±5,3*	80,5±4,9*
ИБ САД, %	59,7±5,3	45,7±6,1	22,7±2,4*	23,9±2,8*
ИБ ДАД, %	61,5±4,8	54,6±7,2	26,8±3,1*	20,9±3,3**

Таблица 6. Показатели СМАД пациентов с пароксизмальной ФП и ГБ II–III стадий исходно и через 6 мес терапии небивололом (M±SD)

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

Обсуждение

После публикации национальных британских (NICE) [13] и канадских (CNER) [14, 15] рекомендаций позиции β-АБ как препаратов 1-й линии пошатнулись. В рекомендациях Европейского общества кардиологов отмечено, что β-АБ и тиазидные диуретики не должны рассматриваться как препараты 1-й линии у пациентов с метаболическим синдромом. Однако это положение не относится к вазодилатирующим β-АБ, таким как небиволол, карведилол, поскольку им не присущи дополнительные дисметаболические эффекты [15]. Работа по созданию препаратов с большей β₁-селективностью давно является одним из приоритетных направлений в эволюции β-АБ. Это расширяет возможности их применения при заболеваниях бронхолегочной системы и расстройствах периферического кровообращения.

Избирательно ингибируя β₁-адренорецепторы сердца и уменьшая стимулированное катехоламинами образование циклического аденозинмонофосфата из аденозинтрифосфата, β-АБ снижают внутриклеточный ток ионов кальция, угнетают проводимость, возбудимость миокарда, обладают антиаритмическим, антиишемическим и гипотензивным действием. Бисопролол – классический кардиоселективный β-АБ, не обладающий внутренней симпатомиметической активностью и не оказывающий мембраностабилизирующего эффекта. Благодаря своим липофильным свойствам бисопролол легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Клинические исследования TIBBS, MIRSA, BISOMET, BIMS и их метаанализы продемонстрировали улучшение прогноза у больных ГБ и ИБС, принимавших бисопролол [16].

Основные фармакологические свойства небиволола схожи с таковыми у бисопролола. Благодаря потенцированию высвобождения оксида азота (NO) из эндотелия сосудов небиволол снижает общее периферическое сопротивление сосудов и сопротивление коронарных артерий, практически не оказывая отрицательного инотропного действия. В клинических исследованиях SENIORS, NEBIS, MR NOED наряду с высокой антиаритмической, антиангинальной, гипотензивной активностью небиволол продемонстрировал позитивное влияние на функцию эндотелия, липидный, углеводный обмены, удовлетворительную индивидуальную переносимость и отсутствие негативного воздействия на эректильную функцию [17]. Эти клинические эффекты выгодно отличают небиволол от других классических представителей группы β-АБ.

Изучена зависимость РАС человека от пола и возраста, типологических особенностей личности и уровня тревожности [18]. У пациентов с ХСН на фоне ГБ II–III стадий и/или ИБС по мере увеличения ФК от I к II и от II к III выявлялось достоверное снижение РАС. Полученные данные были сопоставимы с результатами общепринятых лабораторных и инструментальных тестов [19]. У больных с ХСН I–II ФК на фоне ГБ II стадии сравнивалась эффективность комбинированной терапии с применением квинаприла или метопролола сукцината. Квинаприл при ХСН с сохранной систолической функцией ЛЖ не только в большей степени улучшал структурные и функциональные кардиальные нарушения, но и положительно влиял на РАС [20].

Из нашего исследования очевидно, что подавление пароксизмов ФП и положительное влияние на органы-мишени могут не являться залогом успеха и окон-

Таблица 7. Показатели СМЭКГ и опросника качества жизни пациентов с пароксизмальной ФП и ГБ II–III стадий исходно и через 6 мес терапии бисопрололом или небивололом (M±SD)

Показатель	Бисопролол (n=25)		Небиволол (n=25)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Средняя ЧСС, в 1 мин	78,0±10,2	66,4±7,2**	77,0±9,8	65,6±6,6**
Δ		-11,6±8,7		-11,4±7,8
Эпизоды наджелудочковой экстрасистолии	861,1±202,2	175,9±73,2*	823,7±261,3	171,3±50,7*
Δ		-685,2±171,4		-652,4±157,3
Неустойчивые пароксизмы ФП	13,8±2,1	2,4±0,7*	12,5±1,8	1,9±0,4*
Δ		-11,4±3,3		-10,6±3,1
Качество жизни, баллы	34,2±8,2	25,0±5,0*	21,6±7,1	14,4±4,6*
Δ		-9,2±7,4		-7,2±6,4*

чательной целью фармакотерапии. При лечении бисопрололом вместе с улучшением структуры и функции миокарда, суточного профиля АД, повышением толерантности к физической нагрузке и улучшением качества жизни наблюдалось снижение РАС. Этот феномен, вероятно, обусловлен меньшей кардиоселективностью и отсутствием дополнительных фармакологических свойств. В группе пациентов, принимавших небиволол, отмечались сопоставимые антиаритмические, гемодинамические и органопротективные эффекты, в большей степени повышалась толерантность к физической нагрузке и улучшалось качество жизни. При этом небиволол положительно влиял на РАС.

Полученные в работе результаты требуют дальнейшего изучения в клинических исследованиях. Мы полагаем, что такие свойства, как сверхселективность и периферическая вазодилатация за счет NO-модулирующего влияния нивелируют одностороннее угнетающее (антиадренергическое) действие небиволола на вегетативную нервную систему.

Выводы

1. Обе схемы комбинированной терапии (с применением бисопролола и небиволола) оказывали сопоставимые антиаритмические, гипотензивные и органопротективные эффекты.
2. Небиволол, в сравнении с бисопрололом, оказывал позитивное воздействие на РАС, в большей степени повышал толерантность к физической нагрузке и улучшал качество жизни.
3. Учитывая положительное влияние на РАС пациентов с пароксизмальной ФП и ГБ II–III стадий, применение небиволола, в сравнении с бисопрололом, может быть предпочтительней.

Литература/References

1. 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.
2. 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.
3. 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.

4. 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., Bokeryia L.A. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu patsientov s fibrillatsiei predserdii. Vestn. aritmologii. 2010; 59: 53–77. [in Russian]
5. 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.
6. CIBIS III trial: bisoprolol treatment for CHF leads to 46% reduction in sudden death after one year. Cardiovascular J South Africa 2006; 17 (5): 278.
7. Bristow MR. β -adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. Circulation 2000; 101 (5): 558–69.
8. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J et al. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers: the task force on β -blockers of the European Society of cardiology. Eur Heart J 2004; 25 (15): 1341–62.
9. 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]
10. Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. Краснодар: Кубань-Книга, 2010. / Pokrovskiy V.M. Serdechno-dykhatelnyy sinkhronizm v otsenke regul'yatorno-adaptivnykh vozmozhnostey organizma. Krasnodar: Kuban-Kniga, 2010. [in Russian]
11. 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., Schneider N.A., Sadykova A.V., Struchkov P.V. Aktualnye voprosi funktsionalnoy diagnostiki. Meditsina ekstremalnykh situatsiy. 2011; 4 (38): 111–8. [in Russian]
12. Умрюхин Е.А., Быкова Е.В., Климина Н.В. Вегетативный тонус и энергозатраты у студентов в процессе результативной учебной деятельности. Вестн. РАМН. 1999; 6: 47–51. / Umrjabin E.A., Bykova E.V., Klimina N.V. Vegetativnyy tonus i jenergozatraty u studentov v processe rezul'tativnoj uchebnoj dejatel'nosti. Vestn. RAMN. 1999; 6: 47–51. [in Russian]
13. Krause T, Lovibond K, Caulfield M et al. Management of hypertension: summary of NICE guidelines. Brit Med J 2011; 343. DOI: 10.1136/bmj.d4891
14. Houle SK, Padwal R, Tsuyuki RT. The 2012–2013 Canadian Hypertension Education Program (CHEP) guidelines for pharmacists: An update. Canadian Pharma J 2013; 146 (3): 146–50.
15. Недогода С.В., Ледяева А.А., Чумачок Е.Г. и др. β -Адреноблокатор небиволол с позиции решения проблем лечения артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики. Справочник поликлинического врача. 2012; 1: 10–4. / Nedogoda S.V., Ledyayeva A.A., Chumachok E.G. et al. β -Adrenoblockator nebirolol s pozitsii resheniya problem lecheniya

- arterialnoy gipertenzii v usloviyakh realnoy klinicheskoy praktiki. Handbook for Practitioners Doctors. 2012; 1: 10–4. [in Russian]*
16. Минускина Л.О. Бисопролол: возможности в лечении артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2012; 52 (6): 80–5. / Minusbkina L.O. Bisoprolol: vozmozhnosti v lechenii arterialnoy gipertonii. *Kardiologiya*. 2012; 52 (6): 80–5. [in Russian]
 17. Sule SS, Frishman W. Nebivolol: new therapy update. *Cardiol Rev* 2006; 14 (5): 259–64.
 18. 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. / Pokrovskiy V.M., Potyagaylo E.G., Abusbkovich V.G. Pokbotko A.G. Serdechno-dykhatelnyy sinkbronizm: vyyavlenie u cheloveka, zavisimost ot svoystv nervnoy sistemy i funktsionalnykh sostoyaniy organizma. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2003; 34 (3): 68–77. [in Russian]
 19. Трегубов В.Г., Покровский В.М., Канорский С.Г. Количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса в определении тяжести хронической сердечной недостаточности. *Клин. медицина*. 2012; 8: 32–5. / Tregubov V.G., Pokrovskiy V.M., Kanorskiy S.G. Kolichestvennaya otsenka regul'yatorno-adaptivnogo statusa v opredelenii tyazhesti khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti. *Klin. meditsina*. 2012; 8: 32–5. [in Russian]
 20. Канорский С.Г., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Преимущества терапии квинатрилом 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. / Kanorskiy S.G., Tregubov V.G., Pokrovskiy V.M. Preimushchestva terapii kvinaprilom u pacientov s arterial'noy gipertenziej i khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu I–II funktsional'nogo klassa i sobranennoj frakciej vybrosa levogo zheludochka. *Kardiologiya*. 2012; 52 (4): 31–8. [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 ФПК и ППС 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

— * —