

*На правах рукописи*

**Шубитидзе Иосиф Зурабович**

**ВЛИЯНИЕ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ НА  
РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ  
С ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА**

14.01.05 – кардиология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Краснодар - 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

Трегубов Виталий Германович – доктор медицинских наук

**Научный консультант:**

Покровский Владимир Михайлович – доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

Нифонтов Евгений Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики им. Г.Ф.Ланга с клиникой, профессор

Никифоров Виктор Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра функциональной диагностики, профессор

**Ведущая организация** – Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года в \_\_ часов \_\_ минут на заседании диссертационного совета Д 208.054.04 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, адрес сайта [www.almazovcentre.ru](http://www.almazovcentre.ru)).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 208.054.04  
доктор медицинских наук профессор

Недошивин Александр Олегович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность и степень разработанности темы

Желудочковые нарушения ритма сердца составляют около 15% всех аритмий и являются наиболее сложными и опасными электрофизиологическими расстройствами. Они встречаются как при органических поражениях миокарда, так и при отсутствии его структурных и функциональных изменений (S.G.Priori, C.Blomstrom-Lundqvist, 2015). Известно, что наиболее распространенными причинами желудочковых нарушений ритма сердца являются гипертоническая болезнь и/или ишемическая болезнь сердца. В группе пациентов, страдающих этими заболеваниями, желудочковые аритмии выявляются в 80% случаев (М.С.Кушаковский, 2014).

Достаточно часто желудочковая аритмия может быть спровоцирована экстракардиальной патологией: нарушение церебральной перфузии, дисфункция щитовидной железы (гипотиреоз и тиреотоксикоз), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, желчнокаменная болезнь, а также приемом некоторых фармакопрепаратов (В.Г.Трегубов и соавт., 2016). Известно, что риск внезапной сердечной смерти тесно коррелирует с количественными и качественными характеристиками желудочковых нарушений ритма сердца. Поэтому принципы диагностики желудочковых аритмий, тактика лечения и способы профилактики осложнений продолжают изучаться отечественными и зарубежными исследователями (Ю.А.Бунин, 2010; J.W.Schleifer et al., 2015; L.Laplante, B.S.Benzaquen, 2016).

Несмотря на быстрое развитие интервенционной аритмологии, лекарственная терапия желудочковых нарушений ритма сердца остается актуальной, достаточно сложной и, нередко, противоречивой задачей. Известно, что максимальной прогностической эффективностью в лечении желудочковых аритмий обладают бета-адреноблокаторы (E.N.Prystowsky et al., 2012). Логическим обоснованием применения бета-адреноблокаторов является подавление гиперактивации симпатoadреналовой системы (S.S.Ferguson, R.D.Feldman, 2014). Препараты этого класса замедляют процессы ремоделирования в миокарде, снижают темпы прогрессирования хронической сердечной недостаточности и риск внезапной сердечной смерти (K.Y.Peck et al., 2014; C.Thomopoulos et al., 2015; C.J.Taylor et al., 2017).

Вместе с тем, повышение тонуса бронхов и периферических артерий, эректильная дисфункция, снижение физической и умственной работоспособности часто лимитируют применение бета-адреноблокаторов. При брадикардиях и артериальной гипотензии, атриовентрикулярных блокадах, тяжелой систолической дисфункции левого желудочка терапия бета-адреноблокаторами весьма ограничена. В ряде случаев, модификация электрофизиологических параметров сердца, при назначении бета-адреноблокаторов, может проявляться усугублением уже существующей аритмии (А.В.Тарасов, 2014; W.J.Elliot, W.K.Childers, 2011).

Известно, что группа бета-адреноблокаторов химически гетерогенна. Не исключено, что их внутригрупповая неоднородность может проявляться неоднозначным влиянием на функциональное состояние пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца. Традиционные инструментальные тесты – контроль артериального давления, variability ритма сердца, функции внешнего дыхания, терморегуляции, электрокардиография, кожно-гальванические пробы – базируются лишь на изучении какой-то одной вегетативной реакции (Ю.В.Щербатых, 2000; М.З.Буй, Е.О.Таратухин, 2011; А.И.Ломакин и соавт., 2011; И.В.Бойцов, 2013; А.В.Иляхинский и соавт., 2015; Е.А.Умрюхин, 2015). Так как любой регуляторно-адаптивный сдвиг подразумевает комплексную многоуровневую реакцию вегетативной нервной системы, при оценке функционального состояния пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца, целесообразно учитывать способность к регуляции и адаптации.

Для объективной интегральной количественной оценки регуляторно-адаптивного статуса используется проба сердечно-дыхательного синхронизма, которая учитывает взаимодействие двух важнейших функций вегетативного обеспечения – сердечной и дыхательной (В.М.Покровский, 2010). Проба базируется на функциональной связи центральных механизмов ритмогенеза сердца и дыхания, способности произвольного управления ритмом дыхания, взаимном участии многоуровневых афферентных и эфферентных структур центральной нервной системы (V.M.Pokrovskii, 2003; В.М.Покровский, В.Г.Абушкевич, 2005; В.М.Покровский, 2010). Сердечно-дыхательный синхронизм воспроизводится у всех людей в норме и при различных патологических состояниях, в том числе и у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца (В.Г.Трегубов и соавт., 2011).

Уже определена зависимость регуляторно-адаптивного статуса от пола, возраста, степени стрессустойчивости, определенных индивидуальных характеристик человека. Динамика параметров регуляторно-адаптивного статуса исследована в акушерско-гинекологической практике, клинике хирургических и внутренних болезней, психиатрии и спортивной медицине (Л.Е.Ложникова, В.Г.Абушкевич, 2000; А.Г.Похотько и соавт., 2000; И.Г.Красивская, 2000; Н.А.Селян, 2002; В.М.Покровский и соавт., 2003; Е.Г.Потягайло, В.М.Покровский, 2003; В.А.Хорольский и соавт., 2003; V.M.Pokrovskii, L.V.Polischuk, 2016). При этом информативность метода количественной оценки регуляторно-адаптивного статуса оказалась сопоставимой с традиционными лабораторными и инструментальными диагностическими тестами.

В современной литературе нет убедительных сведений о влиянии бета-адреноблокаторов на регуляторно-адаптивный статус пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца. Следовательно, определение влияния терапии бета-адреноблокаторами с различными фармако-химическими свойствами не только на структуру или функцию органов-мишеней, но и функциональное состояние целостного организма, его способность к регуляции и адаптации, представляется актуальной.

### **Цель работы**

Оценить влияние бета-адреноблокаторов на регуляторно-адаптивный статус пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца.

### **Задачи исследования**

1. Определить регуляторно-адаптивный статус, морфофункциональные параметры сердца, системную гемодинамику, толерантность к физической нагрузке и качество жизни больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца на фоне гипертонической болезни II-III стадий.

2. Оценить влияние комбинированной терапии с применением бисопролола на регуляторно-адаптивный статус, суточный профиль артериального давления, параметры эхокардиографии, толерантность к физической нагрузке и качество жизни больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца на фоне гипертонической болезни II-III стадий.

3. Оценить влияние комбинированной терапии с применением небиволола на регуляторно-адаптивный статус, суточный профиль артериального давления, параметры эхокардиографии, толерантность к физической нагрузке и качество жизни больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца на фоне гипертонической болезни II-III стадий.

4. Оценить влияние комбинированной терапии с применением соталола на регуляторно-адаптивный статус, суточный профиль артериального давления, параметры эхокардиографии, толерантность к физической нагрузке и качество жизни больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца на фоне гипертонической болезни II-III стадий.

5. Дать сравнительную оценку влияния комбинированной терапии с применением бисопролола, небиволола или соталола на регуляторно-адаптивный статус, суточный профиль артериального давления, параметры эхокардиографии, толерантность к физической нагрузке и качество жизни больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца на фоне гипертонической болезни II-III стадий.

### **Научная новизна исследования**

1. Определены исходный регуляторно-адаптивный статус и его динамика под влиянием различных схем комбинированной терапии с применением бисопролола, небиволола или соталола у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца на фоне гипертонической болезни II-III стадий.

2. Сопоставлены эффекты различных схем комбинированной терапии с применением бисопролола, небиволола или соталола с учетом их влияния на регуляторно-адаптивный статус пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца на фоне гипертонической болезни II-III стадий.

3. Предложен способ дополнительного объективного количественного инструментального контроля влияния комбинированной терапии с применением различных бета-адреноблокаторов на регуляторно-адаптивный статус больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца на фоне гипертонической болезни II-III стадий.

### **Теоретическая значимость исследования**

Разработан новый методологический подход к определению влияния комбинированной терапии с применением бета-адреноблокаторов на функциональное состояние больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца на фоне гипертонической болезни II-III стадий, базирующийся на представлениях об иерархической системе ритмогенеза и комплексном вегетативном взаимодействии. Расширение информативности метода количественной оценки регуляторно-адаптивного статуса, применяемого вместе с традиционными способами инструментальной диагностики у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца, открывает новые перспективы в изучении регуляторно-адаптивного резерва больных с патологией сердечно-сосудистой системы.

### **Практическая значимость исследования**

У больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца на фоне гипертонической болезни II-III стадий предложен доступный неинвазивный объективный способ количественной оценки влияния медикаментозного лечения на регуляторно-адаптивный статус, малообременительный для медицинского персонала, применимый в комплексной диагностике, как в амбулаторных, так и стационарных условиях. При этом у всех трех бета-адреноблокаторов отмечены сопоставимые антиаритмические, гипотензивные и органопротективные эффекты. Показаны преимущества небиволола перед бисопрололом за счет положительного влияния на регуляторно-адаптивный статус, более выраженных повышения толерантности к физической нагрузке и улучшения качества жизни. Отмечены преимущества небиволола перед соталолом ввиду положительного влияния на регуляторно-адаптивный статус и более выраженного повышения толерантности к физической нагрузке. Продемонстрированы преимущества соталолола перед бисопрололом вследствие меньшего отрицательного влияния на регуляторно-адаптивный статус и более выраженного улучшения качества жизни. В результате для больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца на фоне гипертонической болезни II-III стадий предложен оптимальный, не угнетающий основных функций вегетативного обеспечения вариант комбинированной терапии, включающий небиволол.

### **Методология и методы исследования**

Наряду с традиционными инструментальными и функциональными диагностическими тестами (эхокардиография, тредмил-тест, тест с 6-минутной ходьбой, суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления, оценка качества жизни), в работе представлен метод количественной оценки регуляторно-адаптивного статуса. В результате проведенного исследования декларирован новый методологический подход к комплексному определению влияния терапии различными бета-адреноблокаторами на регуляторно-адаптивный статус пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Метод оценки регуляторно-адаптивного статуса дает объективную количественную характеристику функционального состояния организма у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца на фоне гипертонической болезни II-III стадий, соответствующую результатам традиционных инструментальных и клинических тестов.

2. В составе комбинированной терапии у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца на фоне гипертонической болезни II-III стадий бисопролол, небиволол и соталол оказывают сопоставимые антиаритмические, гипотензивные и органопротективные эффекты.

3. Преимущества небиволола перед бисопрололом обусловлены положительным влиянием на регуляторно-адаптивный статус, более выраженным повышением толерантности к физической нагрузке и улучшением качества жизни.

4. Преимущества небиволола перед соталолом сопряжены с положительным влиянием на регуляторно-адаптивный статус и более выраженным повышением толерантности к физической нагрузке.

5. Преимущества соталола перед бисопрололом связаны с меньшим отрицательным влиянием на регуляторно-адаптивный статус и более выраженным улучшением качества жизни.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в практику кардиологического отделения стационара и кардиологического центра специализированного курсового амбулаторного лечения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница №2» Министерства здравоохранения Краснодарского края (350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, 6/2). Материалы работы используются в педагогическом процессе на кафедрах нормальной физиологии, общей и клинической патологической физиологии, госпитальной терапии, клинической фармакологии и функциональной диагностики, терапии №2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4) при проведении практических занятий, чтении лекций, подготовке методических пособий и рекомендаций.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

В исследовании участвовало достаточное количество пациентов. Использованные методы статистического анализа соответствуют объему и характеру полученных выборок. Выводы основаны на достоверных различиях между группами сравнения. Материалы и основные положения работы доложены и обсуждены на XI международном конгрессе «Кардиостим» (Москва, 2014 год), III Евразийском конгрессе кардиологов (Москва, 2014 год),

II международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2014 год), Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции «Достижения современной кардиологии» (Москва, 2014 год), Российском национальном конгрессе кардиологов «Инновации и прогресс в кардиологии» (Казань, 2014 год), VI Всероссийском съезде аритмологов (Новосибирск, 2015 год), VIII Всероссийском форуме «Вопросы неотложной кардиологии 2015» (Москва, 2015 год). По теме диссертации опубликована 21 работа, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 162 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, 7 глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, списка литературы, приложений. Работа содержит 34 таблицы и 89 рисунков. Библиографический указатель включает 186 источников, из них 60 источников на русском и 126 на иностранных языках.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы**

**Клиническая характеристика больных.** В исследовании участвовало 90 пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца (ЖНРС) на фоне гипертонической болезни (ГБ) II-III стадий с сохранной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$ ), в возрасте 30-70 лет.

После комплексного клиничко-инструментального обследования и количественной оценки регуляторно-адаптивного статуса (РАС) пациенты рандомизировались в 3 группы методом случайной выборки. В группе I (n=30) назначался бисопролол (конкор фирмы Nycomed, Норвегия), в группе II (n=30) применялся небиволол (небилет фирмы Berlin-Chemie, Германия), в группе III (n=30) использовался соталола (сотагексал фирмы Salutas Pharma, Германия). Начальная доза для бисопролола и небиволола составляла 2,5 мг/сутки в 1 прием, для соталола – 80 мг/сутки в 2 приема. В составе комбинированной терапии все пациенты получали лизиноприл (диротон фирмы Gedeon Richter, Венгрия). Начальная доза лизиноприла составляла 5 мг/сутки в 2 приема. Дозы препаратов титровались с интервалом 2-4 недели для бисопролола и небиволола до 10 мг/сутки, соталола – до 320 мг/сутки, лизиноприла – до 40 мг/сутки, учитывая показатели гемодинамики и субъективную индивидуальную переносимость (таблица 1).

При наличии показаний (преходящее нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, ожирение, курение) назначалась ацетилсалициловая кислота (тромбо АСС фирмы Lannacher, Австрия): группа I (n=10)  $93,4 \pm 18,1$  мг/сутки, группа II (n=12)  $93,1 \pm 16,6$  мг/сутки, группа III (n=12)  $94,1 \pm 14,9$  мг/сутки.



При выявлении гиперлипидемии (повышение содержания в плазме крови уровней общего холестерина  $>5,2$  ммоль/л и/или триглицеридов  $>2,3$  ммоль/л) назначался аторвастатин (липримар фирмы Pfizer, США): в группе I (n=9)  $15,8\pm4,4$  мг/сутки, в группе II (n=9)  $16,1\pm4,6$  мг/сутки, в группе III (n=11)  $15,1\pm4,9$  мг/сутки. Начальная доза аторвастатина составляла 10 мг/сутки в 1 прием и титровалась с интервалом 4-8 недель до 40 мг/сутки с учетом показателей липидного профиля, маркеров его побочного действия.

Таблица 1

Исходная характеристика пациентов с ЖНРС  
и дозы основных фармакопрепаратов (M $\pm$ SD)

Показатель	Бисопролол (n=30)	Небиволол (n=30)	Соталол (n=30)
Пол, мужчины / женщины	15 / 15	15 / 15	16 / 14
Возраст, годы	52,9 $\pm$ 10,0	50,5 $\pm$ 13,3	49,7 $\pm$ 10,8
Длительность ГБ, годы	6,8 $\pm$ 2,2	7,1 $\pm$ 2,0	6,5 $\pm$ 1,8
ЧСС, в минуту	80,1 $\pm$ 10,2	78,9 $\pm$ 9,9	77,2 $\pm$ 9,4
АД:			
– систолическое	158,1 $\pm$ 10,8	152,9 $\pm$ 10,1	155,0 $\pm$ 10,4
– диастолическое, mm Hg	98,0 $\pm$ 4,8	97,6 $\pm$ 4,4	98,3 $\pm$ 5,1
ХСН, ФК I / II	13 / 7	12 / 6	12 / 7
Индекс массы тела, kg/m <sup>2</sup>	28,1 $\pm$ 8,2	26,9 $\pm$ 9,9	30,2 $\pm$ 7,8
Суточная доза БАБ, mg	6,4 $\pm$ 1,8	6,5 $\pm$ 2,1	166,7 $\pm$ 49,4
Суточная доза лизиноприла, mg	12,5 $\pm$ 4,1	13,7 $\pm$ 4,5	14,0 $\pm$ 4,6

Примечание: здесь и далее ГБ – гипертоническая болезнь; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; БАБ – бета-адреноблокатор.

**Критерии включения:** пациенты с ЖНРС I-IV градаций по классификации В.Lowm, I-II групп по классификации J.T.Vigger, которые в течение предшествующих 10 дней не принимали ни один из препаратов тестируемых групп по независимым причинам и дали письменное согласие на участие в исследовании после ознакомления с его протоколом.

**Критерии исключения:** алкогольная и/или наркотическая зависимость, перенесенные острые церебральные и коронарные события, стенокардия напряжения, артериальная гипертензия 3 степени, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) и систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ $<$ 50%), синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, синоатриальная и атриовентрикулярная блокады, кардиохирургические и нейрохирургические вмешательства в анамнезе, дыхательная, почечная и печеночная недостаточность, злокачественные новообразования,

аутоиммунные заболевания в фазе обострения, декомпенсированные эндокринные расстройства.

Исследование одобрено независимым Этическим Комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 65 от 21.09.2018 г.).

**Методы исследования.** Исходно и через 24 недели проводились:

1. Клинические тесты – оценивались жалобы, анамнез заболевания, физикальные данные, сопутствующие заболевания.

2. Лабораторные тесты – стандартными методами определялись гематологические и биохимические показатели крови.

3. Количественная оценка PAC – посредством пробы сердечно-дыхательного синхронизма (СДС) на аппарате ВНС МИКРО (Россия) с системой для количественной оценки PAC организма и определения индекса PAC (В.М.Покровский, 2010).

4. Электрокардиография – на аппарате HELLIGE EK 56 (Германия) для регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 стандартных электрокардиографических отведениях.

5. Эхокардиография (ЭХОКГ) – в В-режиме и М-режиме, с оценкой диастолической функции ЛЖ при импульснoво-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 (R.M.Lang et al., 2005).

6. Тест с 6-минутной ходьбой (ШМХ) – по стандартному протоколу, для подтверждения/исключения ХСН, определения ее ФК (Ю.А.Васюк, 2012).

7. Тредмил-тест – на аппарате SHILLER CARDIOVIT CS 200 (Швейцария) для выявления/исключения скрытой коронарной недостаточности и оценки толерантности к физической нагрузке (Ю.А.Васюк, 2012).

8. Оценка качества жизни – с применением опросника «Качество жизни больного с аритмией» (А.Б.Прокофьев, 2013).

9. Суточное мониторирование (СМ) ЭКГ – на аппарате МИОКАРД ХОЛТЕР (Россия) для выявления ЖНРС, контроля эффективности фармакотерапии (Ю.А.Васюк, 2012).

10. СМ артериального давления (АД) – на аппарате МН СДП 2 (Россия) для определения суточного профиля АД (Ю.А.Васюк, 2012).

Статистическая обработка данных 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, корреляционного анализа с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона, регрессионного анализа между сравниваемыми переменными для оценки чувствительности и воспроизводимости индекса PAC (С.Гланц, 1998;

О.Ю.Реброва, 2006). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Анализировались данные полностью выполненных протоколов исследования.

### Результаты исследования

В группе I по данным пробы СДС, на фоне терапии, включавшей бисопролол, увеличивалась длительность развития синхронизма на минимальной границе диапазона синхронизации (ДРСmin) (на 27,5%); уменьшались диапазон синхронизации (ДС) (на 22,2%) и индекс РАС (на 40,6%). Полученные изменения демонстрируют снижение РАС (таблица 2).

Таблица 2

Результаты пробы СДС пациентов с ЖНРС  
исходно и через 24 недели терапии с применением бисопролола (M±SD)

Параметр	Исходно (n=30)	Через 24 недели (n=30)
ДРСmin, КЦ	13,8±2,9	17,6±4,4**
ДС, КРЦ в минуту	8,1±1,9	6,3±1,5**
Индекс РАС	59,5±12,9	35,3±9,2**

Примечание: здесь и далее \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  при сравнении с исходным значением показателя; ДРСmin – длительность развития синхронизма на минимальной границе диапазона синхронизации; КЦ – кардиоциклы; ДС – диапазон синхронизации; КРЦ – кардиореспираторные циклы; РАС – регуляторно-адаптивный статус.

По данным ЭХОКГ, на фоне терапии с применением бисопролола увеличивались максимальная скорость кровотока в фазу быстрого наполнения ( $V_E$ ) (на 15,2%), отношение  $V_E$  к максимальной скорости кровотока в систолу предсердий ( $V_E/V_A$ ) (на 36,4%), максимальная скорость движения митрального кольца в раннюю диастолу ( $V_e'$ ) (на 38,6%), максимальная скорость движения митрального кольца в позднюю диастолу ( $V_a'$ ) (на 12,7%),  $V_e'/V_a'$  (на 8,3%), время замедления трансмитрального диастолического потока E (DT) (на 41,5%); уменьшались конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ (на 1,9%), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) (на 7,5%), передне-задний диаметр левого предсердия (ЛП) (на 3,8%), максимальная скорость кровотока в систолу предсердий ( $V_A$ ) (на 13,3%),  $V_E/V_e'$  (на 12,1%); существенно не изменялись толщина задней стенки (ЗС), индекс массы миокарда (ИММ), ФВ и время изоволюметрического расслабления (ВИВР) ЛЖ. Указанные сдвиги отражают регресс ремоделирования левых отделов сердца и улучшение диастолической функции ЛЖ (таблица 3).

На фоне терапии с применением бисопролола отмечалось повышение толерантности к физической нагрузке (таблица 4): увеличивалась дистанция теста с ШМХ (на 16,9%); по данным тредмил-теста увеличивалась максимальная нагрузка (на 14,5%), уменьшалось двойное произведение (на

18,1%). У 7 пациентов (23%) уменьшался ФК ХСН со II до I, в 3 случаях (10%) ХСН не регистрировалась.

Таблица 3

Результаты ЭХОКГ пациентов с ЖНРС  
исходно и через 24 недели терапии с применением бисопролола (M±SD)

Параметр	Исходно (n=30)	Через 24 недели (n=30)
КДР ЛЖ, mm	46,3±4,4	45,4±4,1*
ЗС ЛЖ, mm	8,5±1,3	8,4±1,2
МЖП, mm	9,3±1,3	8,6±1,2*
ИММ ЛЖ, g/m <sup>2</sup>	80,1±11,2	79,1±10,3
ФВ ЛЖ, %	67,7±3,8	68,5±4,2
ЛП, mm	36,7±2,9	35,3±2,4*
V <sub>E</sub> , cm/sec	69,8±18,1	80,4±17,9**
V <sub>A</sub> , cm/sec	64,5±16,1	55,9±13,8*
V <sub>E</sub> /V <sub>A</sub>	1,1±0,3	1,5±0,4**
DT, msec	238,1±70,2	336,9±92,3**
ВИВР ЛЖ, msec	90,7±21,2	94,0±26,1
Ve', cm/c	8,0±1,9	11,1±2,4**
Va', cm/c	7,1±1,6	8,0±2,1*
Ve'/Va'	1,2±0,3	1,3±0,4**
V <sub>E</sub> /Ve'	9,1±2,1	8,0±1,7**

Примечание: здесь и далее КДР – конечный диастолический размер; ЛЖ – левый желудочек; ЗС – задняя стенка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ИММ – индекс массы миокарда; ФВ – фракция выброса; ЛП – левое предсердие; V<sub>E</sub> – максимальная скорость кровотока в фазу быстрого наполнения ЛЖ; V<sub>A</sub> – максимальная скорость кровотока в систолу предсердий; DT – время замедления трансмитрального диастолического потока E; ВИВР – время изоволюмической релаксации; Ve' – максимальная скорость движения митрального кольца в раннюю диастолу; Va' – максимальная скорость движения митрального кольца в позднюю диастолу.

Таблица 4

Результаты теста с ШМХ и тредмил-теста пациентов с ЖНРС  
исходно и через 24 недели терапии с применением бисопролола (M±SD)

Параметр	Исходно (n=30)	Через 24 недели (n=30)
Дистанция теста с ШМХ, m	454,5±48,3	531,2±50,6*
Максимальная нагрузка, METs	8,3±1,9	9,5±2,0*
Двойное произведение	279,4±24,2	228,7±22,3**

Примечание: здесь и далее ШМХ – шестиминутная ходьба.

По данным опросника качества жизни, сумма негативных баллов в результате терапии, включавшей бисопролол, уменьшалась на 28,3%, что указывает на улучшение качества жизни пациентов с ЖНРС (таблица 5).

По результатам СМ ЭКГ, на фоне терапии с применением бисопролола уменьшались средняя частота сердечных сокращений (на 21,4%), общее количество желудочковых экстрасистол (на 71,9%) и эпизодов желудочковой аллоритмии (на 79,7%). Полученные результаты отражают адекватную антиаритмическую эффективность лечения (таблица 5).

Таблица 5

Результаты опросника качества жизни и СМ ЭКГ пациентов с ЖНРС исходно и через 24 недели терапии с применением бисопролола (M±SD)

Параметр	Исходно (n=30)	Через 24 недели (n=30)
Качество жизни, баллы	34,6±9,2	24,8±5,6*
Средняя ЧСС, в минуту	81,2±9,3	63,8±6,5**
Желудочковая экстрасистолия	878,6±258,1	246,7±77,9*
Эпизоды желудочковой аллоритмии	48,3±16,0	9,8±2,3*

Результаты СМ АД свидетельствовали об адекватном контроле артериальной гипертензии в результате терапии, включавшей бисопролол.

В группе II по данным пробы СДС, на фоне терапии, включавшей небиволол, увеличивались ДС (на 35,1%) и индекс РАС (на 26,8%); существенно не изменялась ДРСmin. Полученные изменения демонстрируют повышение РАС (таблица 6).

Таблица 6

Результаты пробы СДС пациентов с ЖНРС исходно и через 24 недели терапии с применением небиволола (M±SD)

Параметр	Исходно (n=30)	Через 24 недели (n=30)
ДРСmin, КЦ	12,8±3,1	13,4±3,3
ДС, КРЦ в минуту	7,7±2,3	10,4±3,1*
Индекс РАС	61,6±12,4	78,1±11,9*

По данным ЭХОКГ, на фоне терапии с применением небиволола увеличивались  $V_E$  (на 8,4%),  $V_E/V_A$  (на 27,3%),  $V_e'$  (на 24,1%),  $V_a'$  (на 9,6%),  $V_e'/V_a'$  (на 18,2%), ДТ (на 22,2%); уменьшались КДР ЛЖ (на 3,1%), толщина МЖП (на 7,3%), передне-задний диаметр ЛП (на 4,9%),  $V_A$  (на 15,1%),  $V_E/V_e'$  (на 18,8%); существенно не изменялись толщина ЗС, ИММ, ФВ и ВИВР ЛЖ. Указанные сдвиги отражают регресс ремоделирования левых отделов сердца и улучшение диастолической функции ЛЖ (таблица 7).

На фоне терапии с применением небиволола отмечалось увеличение толерантности к физической нагрузке (таблица 8): увеличивалась дистанция теста с ШМХ (на 23,6%); по данным тредмил-теста увеличивалась

максимальная нагрузка (на 31,9%), уменьшалось двойное произведение (на 25,2%). У 5 пациентов (17%) уменьшался ФК ХСН с II до I, в 5 случаях (17%) ХСН не регистрировалась.

Таблица 7

Результаты ЭХОКГ пациентов с ЖНРС  
исходно и через 24 недели терапии с применением небиволола (M±SD)

Параметр	Исходно (n=30)	Через 24 недели (n=30)
КДР ЛЖ, mm	48,2±3,1	46,7±2,5*
ЗС ЛЖ, mm	8,8±1,1	8,7±1,0
МЖП, mm	9,6±1,2	8,9±0,9*
ИММ ЛЖ, g/m <sup>2</sup>	78,3±9,7	77,0±10,2
ФВ ЛЖ, %	65,9±4,2	67,8±4,3
ЛП, mm	36,4±2,6	34,7±3,1*
V <sub>E</sub> , cm/sec	77,3±16,2	83,9±17,2*
V <sub>A</sub> , cm/sec	75,6±17,3	64,2±15,9**
V <sub>E</sub> /V <sub>A</sub>	1,1±0,3	1,4±0,3**
DT, msec	219,7±62,2	268,5±69,1**
ВИВР ЛЖ, msec	93,3±20,3	94,8±22,3
V <sub>e'</sub> , cm/c	7,9±2,3	9,8±3,1**
V <sub>a'</sub> , cm/c	7,3±2,0	8,0±2,2*
V <sub>e'</sub> /V <sub>a'</sub>	1,1±0,3	1,3±0,4**
V <sub>E</sub> /V <sub>e'</sub>	10,1±2,7	8,2±2,1**

Таблица 8

Результаты теста с ШМХ и тредмил-теста пациентов с ЖНРС  
исходно и через 24 недели терапии с применением небиволола (M±SD)

Параметр	Исходно (n=30)	Через 24 недели (n=30)
Дистанция теста с ШМХ, m	438,1±48,5	541,7±56,1*
Максимальная нагрузка, METs	9,1±2,3	12,0±3,1**
Двойное произведение	295,8±51,2	221,4±28,8**

По данным опросника качества жизни, сумма негативных баллов в результате терапии, включавшей небиволол, уменьшалась на 38,4%, что указывает на улучшение качества жизни пациентов с ЖНРС (таблица 9).

По результатам СМ ЭКГ, на фоне терапии с применением небиволола уменьшались средняя частота сердечных сокращений (на 16,2%), общее количество желудочковых экстрасистол (на 71,5%) и эпизодов желудочковой

аллоритмии (на 76,4%). Полученные результаты демонстрируют адекватную антиаритмическую эффективность лечения (таблица 9).

Таблица 9

Результаты опросника качества жизни и СМ ЭКГ пациентов с ЖНРС исходно и через 24 недели терапии с применением небиволола (M±SD)

Параметр	Исходно (n=30)	Через 24 недели (n=30)
Качество жизни, баллы	35,4±10,5	21,8±6,4*
Средняя ЧСС, в минуту	78,2±10,4	65,5±8,3**
Желудочковая экстрасистолия	892,0±277,5	254,1±81,2*
Эпизоды желудочковой аллоритмии	50,1±13,2	11,8±2,9*

Результаты СМ АД свидетельствовали об адекватном контроле артериальной гипертензии в результате терапии, включавшей небиволол.

В группе III по данным пробы СДС, на фоне терапии, включавшей соталол, уменьшались ДС (на 11,4%) и индекс РАС (на 14,6%); существенно не изменялась ДРСmin. Полученные изменения демонстрируют снижение РАС (таблица 10).

Таблица 10

Результаты пробы СДС пациентов с ЖНРС исходно и через 24 недели терапии с применением соталолола (M±SD)

Параметр	Исходно (n=30)	Через 24 недели (n=30)
ДРСmin, КЦ	13,5±4,1	13,7±3,8
ДС, КРЦ в минуту	7,9±2,2	7,0±2,0**
Индекс РАС	61,1±14,5	52,2±12,3**

По результатам ЭХОКГ, на фоне терапии с применением соталолола увеличивались  $V_E$  (на 9,7%),  $V_E/V_A$  (на 25,0%),  $V_e'$  (на 19,5%),  $V_a'$  (на 14,5%),  $V_e'/V_a'$  (на 9,1%), DT (на 43,7%); уменьшались КДР ЛЖ (на 2,7%), толщина МЖП (на 6,3%), передне-задний диаметр ЛП (на 5,1%),  $V_A$  (на 17,6%),  $V_E/V_e'$  (на 14,6%); существенно не изменялись толщина ЗС, ИММ, ФВ и ВИВР ЛЖ. Указанные сдвиги отражают регресс ремоделирования левых отделов сердца и улучшение диастолической функции ЛЖ (таблица 11).

На фоне терапии с применением соталолола отмечалось увеличение толерантности к физической нагрузке (таблица 12): увеличивалась дистанция теста с ШМХ на (18,1%); по данным тредмил-теста увеличивалась максимальная нагрузка (на 12,6%), уменьшалось двойное произведение (на 21,7%). У 5 пациентов (17%) уменьшался ФК ХСН с II до I, в 4 случаях (13%) ХСН не регистрировалась.

Результаты ЭХОКГ пациентов с ЖНРС  
исходно и через 24 недели терапии с применением соталолола (M±SD)

Параметр	Исходно (n=30)	Через 24 недели (n=30)
КДР ЛЖ, mm	47,4±4,2	46,1±4,0*
ЗС ЛЖ, mm	8,9±1,3	8,8±1,2
МЖП, mm	9,5±2,0	8,9±1,5*
ИММ ЛЖ, g/m <sup>2</sup>	81,1±10,5	80,6±10,2
ФВ ЛЖ, %	66,5±4,8	66,9±4,0
ЛП, mm	37,1±4,1	35,2±2,8*
V <sub>E</sub> , cm/sec	74,1±9,8	81,3±14,2*
V <sub>A</sub> , cm/sec	71,2±15,6	58,7±13,7*
V <sub>E</sub> /V <sub>A</sub>	1,2±0,4	1,5±0,4**
DT, msec	232,7±72,3	334,5±101,1**
ВИВР ЛЖ, msec	91,4±15,7	93,5±14,2
V <sub>e'</sub> , cm/c	8,2±2,4	9,8±3,1**
V <sub>a'</sub> , cm/c	6,9±2,0	7,9±2,2*
V <sub>e'</sub> /V <sub>a'</sub>	1,1±0,2	1,2±0,3**
V <sub>E</sub> /V <sub>e'</sub>	9,6±3,0	8,2±2,2*

Таблица 12

Результаты теста с ШМХ и тредмил-теста пациентов с ЖНРС  
исходно и через 24 недели терапии с применением соталолола (M±SD)

Параметр	Исходно (n=30)	Через 24 недели (n=30)
Дистанция теста с ШМХ, m	442,5±54,1	522,6±64,3*
Максимальная нагрузка, METs	8,7±2,4	9,8±2,0**
Двойное произведение	278,5±32,8	218,2±30,4**

По данным опросника качества жизни, в результате терапии, включавшей соталол, сумма негативных баллов уменьшалась на 34,5%, что указывает на улучшение качества жизни пациентов с ЖНРС (таблица 13).

По результатам СМ ЭКГ, при назначении соталолола уменьшались средняя частота сердечных сокращений (на 18,5%), общее количество желудочковых экстрасистол (на 77,8%) и эпизодов желудочковой аллоритмии (на 79,7%). Полученные результаты демонстрируют адекватную антиаритмическую эффективность проводимой фармакотерапии (таблица 13).

Результаты СМ АД свидетельствовали об адекватном контроле артериальной гипертензии в результате терапии, включавшей соталол.



Таблица 13

Результаты опросника качества жизни и СМ ЭКГ пациентов с ЖНРС  
исходно и через 24 недели терапии с применением соталолола (M±SD)

Параметр	Исходно (n=30)	Через 24 недели (n=30)
Качество жизни, баллы	38,8±11,2	25,4±7,2*
Средняя ЧСС, в минуту	76,8±11,2	62,6±9,4**
Желудочковая экстрасистолия	915,3±302,6	202,8±59,0*
Эпизоды желудочковой аллоритмии	47,2±9,9	9,6±3,0*

Для качественной характеристики схем фармакотерапии определена достоверность различий динамики основных показателей между группами.

По данным пробы СДС, только на фоне терапии с применением небиволола отмечается повышение РАС. Терапия с применением соталолола, в меньшей степени снижает РАС, чем терапия с применением бисопролола (таблица 14).

Таблица 14

Сравнение динамики результатов пробы СДС пациентов с ЖНРС  
через 24 недели терапии с применением БАБ (M±SD)

Параметр	Группа I (n=30)	Группа II (n=30)	Группа III (n=30)
ДРСmin, Δ КЦ	3,9±4,8	0,6±2,9 <sup>^</sup>	0,2±3,8 <sup>°</sup>
ДС, Δ КРЦ в минуту	-1,7±2,0	2,6±2,1 <sup>^</sup>	-0,8±1,7 <sup>×</sup>
Индекс РАС, Δ	-24,0±15,2	16,6±14,6 <sup>^^</sup>	-9,8±9,4 <sup>°°<sup>xx</sup></sup>

Примечание: здесь и далее <sup>^</sup> – p<0,05, <sup>^^</sup> – p<0,01 при сравнении динамики показателя между группами I и II; <sup>°</sup> – p<0,05, <sup>°°</sup> – p<0,01 при сравнении динамики показателя между группами I и III; <sup>×</sup> – p<0,05, <sup>xx</sup> – p<0,01 при сравнении динамики показателя между группами II и III.

Результаты ЭХОКГ демонстрируют сопоставимое улучшение структуры сердца и диастолической функции ЛЖ у пациентов трех групп.

По данным теста с ШМХ и тредмил-теста, назначение небиволола в большей степени повышает толерантность к физической нагрузке, чем терапия с применением бисопролола или соталолола (таблица 15).

По данным опросника «Качество жизни больного с аритмией», терапия с применением небиволола или соталолола в равной степени улучшают качество жизни. Терапия с применением бисопролола улучшает качество жизни в меньшей степени (таблица 16).

Данные СМ ЭКГ свидетельствуют о сопоставимых антиаритмических эффектах у пациентов трех групп (таблица 16). Целевой регресс ЖНРС в группе I достигался у 83% пациентов, в группе II – у 80%, в группе III – у 83%.

Таблица 15

Сравнение динамики результатов теста с ШМХ и тредмил-теста пациентов с ЖНРС через 24 недели терапии с применением БАБ (M±SD)

Параметр	Группа I (n=30)	Группа II (n=30)	Группа III (n=30)
Дистанция теста с ШМХ, Δ m	76,4±32,9	104,5±58,9 <sup>^</sup>	81,0±42,7 <sup>×</sup>
Максимальная нагрузка, Δ METs	1,2±1,6	2,9±3,0 <sup>^^</sup>	1,1±1,8 <sup>×</sup>
Двойное произведение, Δ	-49,2±30,5	-74,6±45,7 <sup>^</sup>	-60,4±38,5 <sup>×</sup>

Таблица 16

Сравнение динамики результатов опросника качества жизни и СМ ЭКГ пациентов с ЖНРС через 24 недели терапии с применением БАБ (M±SD)

Параметр	Группа I (n=30)	Группа II (n=30)	Группа III (n=30)
Качество жизни, Δ баллы	-9,9±6,6	-14,0±7,2 <sup>^</sup>	-13,8±7,3 <sup>°</sup>
Средняя ЧСС, Δ в минуту	-16,9±10,2	-13,0±7,8	-15,0±8,5
Желудочковая экстрасистолия, Δ	-540,2±372,4	-641,8±402,8	-682,1±377,5
Эпизоды желудочковой аллоритмии, Δ	-38,6±21,5	-37,9±20,2	-37,2±19,5

Результаты СМ АД отражали сопоставимые гипотензивные эффекты у пациентов трех групп. Целевые значения АД достигались в группе I у 87% пациентов, в группе II – у 83%, в группе III – у 87%.

В группе I побочные эффекты регистрировались в 17% случаев: сухой кашель (n=1), диспепсия (n=1), сонливость (n=1), эректильная дисфункция (n=2). В группе II побочные эффекты регистрировались в 13% случаев: сухой кашель (n=2), диспепсия (n=1), сонливость (n=1). В группе III побочные эффекты регистрировались в 17% случаев: сухой кашель (n=2), диспепсия (n=1), сонливость (n=1), эректильная дисфункция (n=1). Во всех группах указанные проявления носили слабовыраженный и преходящий характер, не требовали отмены препаратов или исключения пациентов из исследования.

Для изучения зависимости между индексом PАС и результатами традиционных диагностических тестов проведен корреляционный анализ.

Выявлены положительные корреляционные связи между индексом PАС и максимальной нагрузкой, дистанцией теста с ШМХ, отрицательные корреляционные связи – между индексом PАС и  $V_E/V_{E'}$ , суммой негативных баллов опросника «Качество жизни больного с аритмией» (таблица 17).

Полученные результаты указывают на то, что у пациентов с ЖНРС индекс PАС является интегральным показателем, который оценивает функциональное состояние организма.

Корреляция между индексом PАС и показателями функциональных тестов у пациентов с ЖНРС

Параметр	Корреляционная связь с индексом PАС (r)
$V_E/V_{e'}$	-0,57*
Максимальная нагрузка	0,36*
Тест с ШМХ	0,63*
Опросник «Качество жизни больного с аритмией»	-0,53*

Тест на нормальный закон распределения результатов в трех выборках по критерию Шапиро-Уилка и множественный регрессионный анализ продемонстрировали достаточную чувствительность и воспроизводимость индекса PАС у пациентов с ЖНРС на фоне ГБ II-III стадий.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Бисопролол – гидролипофильный кардиоселективный бета-адреноблокатор (БАБ) с мембраностабилизирующими свойствами. Благодаря избирательной блокаде потенциала действия кардиомиоцитов, бисопролол подавляет возбудимость синусового узла и эктопических водителей ритма вследствие уменьшения их скорости спонтанной деполяризации. Кроме того, антиишемическое действие бисопролола способствует снижению пейсмекерного автоматизма и тормозит механизмы re-entrí. В исследованиях BIMS, BISOMET, TIBBS, MIRSA бисопролол снижал общую смертность и частоту острых коронарных событий у больных с ГБ и ишемической болезнью сердца, уменьшал ремоделирование сердца при ХСН, обладал достаточным гипотензивным действием (Л.О.Минушкина, 2012).

Небиволол – липофильный высокоселективный БАБ третьего 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 АГ и ХСН. Его применение снижало общую смертность и частоту острых коронарных событий у больных с ишемической болезнью сердца, уменьшало ремоделирование сердца, стабилизировало АД. К дополнительным преимуществам препарата относили позитивное влияние на липидный и углеводный обмены, отсутствие негативного действия на эректильную функцию (R.P.Sharp, B.J.Gales, 2017).

Соталол – гидрофильный неселективный БАБ, обладающий антиаритмическими свойствами препаратов III класса. Препарат блокирует  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы, подавляет функцию калиевых каналов, что сопряжено с удлинением фазы реполяризации и потенциала действия кардиомиоцитов. Как все БАБ, он уменьшает потребность миокарда в кислороде. В проектах ESVEM, VT-MASS, AVID, Brazilian multicenter study... при отсутствии достоверного снижения риска внезапной сердечной смерти у больных с ГБ и ишемической болезнью сердца, соталол предупреждал суправентрикулярную и

желудочковую тахикардии, контролировал артериальную гипертензию (В.А.Сулимов, Д.А.Напалков, 2009).

По результатам нашего исследования, у пациентов с ЖНРС на фоне ГБ II-III стадий все применяемые БАБ (бисопролол, небиволол, соталол) в составе комбинированной терапии проявляли достаточную антиаритмическую, гипотензивную, кардиопротективную эффективность. Были выявлены достоверные различия в их влиянии на РАС, толерантность к физической нагрузке и качество жизни. Небиволол, в сравнении с бисопрололом, оказывал позитивное воздействие на РАС, и в большей степени повышал толерантность к физической нагрузке, улучшал качество жизни. Применение соталола, в сравнении с бисопрололом, приводило к меньшему снижению РАС, более выраженному улучшению качества жизни. Применение небиволола, в сравнении с соталолом, отличалось позитивным воздействием на РАС и в большей степени увеличивало толерантность к физической нагрузке.

Очевидно, что полученные результаты требуют дальнейшего детального изучения. Поскольку РАС опосредуется оптимальным взаимодействием именно двух отделов вегетативной нервной системы (симпатического и парасимпатического), мы полагаем, что снижение РАС обусловлено односторонним (антиадренергическим) действием бисопролола на вегетативную нервную систему и способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. Можно предположить, что такие свойства небиволола как сверхселективность и периферическая вазодилатация уменьшают его угнетающее вегетотропное действие и способствуют повышению РАС. Не исключено, что ингибирующие симпатотропные эффекты соталола частично нивелируются его дополнительными антиаритмическими свойствами и отсутствием прямого влияния на центральную нервную систему.

Таким образом, в нашем исследовании при сопоставимой динамике показателей традиционных инструментальных и клинических тестов, учитывая отчетливое положительное влияние на РАС, в составе комбинированной терапии применение небиволола оказалось предпочтительней, в сравнении с бисопрололом или соталолом.

## **ВЫВОДЫ**

1. Метод оценки регуляторно-адаптивного статуса у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца на фоне гипертонической болезни II-III стадий дает объективную количественную характеристику функционального состояния организма и соответствует результатам традиционных инструментальных и клинических тестов.

2. В составе комбинированной терапии применение бисопролола, небиволола или соталола у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца на фоне гипертонической болезни II-III стадий вызывало сопоставимые целевые антиаритмические и гипотензивные эффекты, улучшение диастолической функции левого желудочка и регресс ремоделирования левых отделов сердца.

3. В составе комбинированной терапии у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца на фоне гипертонической болезни II-III стадий преимущества небиволола перед бисопрололом обусловлены положительным влиянием на регуляторно-адаптивный статус, более выраженным повышением толерантности к физической нагрузке и улучшением качества жизни.

4. В составе комбинированной терапии у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца на фоне гипертонической болезни II-III стадий преимущества небиволола перед соталолом сопряжены с положительным влиянием на регуляторно-адаптивный статус и более выраженным повышением толерантности к физической нагрузке.

5. В составе комбинированной терапии у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца на фоне гипертонической болезни II-III стадий преимущества соталола перед бисопрололом связаны с меньшим отрицательным влиянием на регуляторно-адаптивный статус и более выраженным улучшением качества жизни.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца на фоне гипертонической болезни II-III стадий с целью дополнительного объективного количественного контроля влияния бета-адреноблокаторов на функциональное состояние организма целесообразно использовать метод количественной оценки регуляторно-адаптивного статуса.

2. У пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца на фоне гипертонической болезни II-III стадий терапия с применением бисопролола, небиволола или соталола оказывает сопоставимые антиаритмические, гипотензивные и органопротективные эффекты.

3. У пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца на фоне гипертонической болезни II-III стадий, учитывая отсутствие отрицательного влияния на регуляторно-адаптивный статус, целесообразно применять кардиоселективный бета-адреноблокатор с дополнительными свойствами – небиволол.

### **СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Шубитидзе, И.З. Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности бисопролола и соталола у пациентов с гипертонической болезнью и желудочковыми нарушениями ритма сердца / И.З.Шубитидзе, В.Г.Трегубов, В.М.Покровский // Системные гипертензии. – 2016. – Т. 13, N 1. – С. 15-21.

2. Трегубов, В.Г. Эффективность терапии бисопрололом и небивололом у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца: результаты сравнительного исследования / В.Г.Трегубов, И.З.Шубитидзе, В.М.Покровский // Сердце. – 2016. – Т. 15, N 3. – С. 166-174.

3. Трегубов, В.Г. Сравнение эффективности небиволола и соталола у пациентов с гипертонической болезнью и желудочковыми нарушениями

ритма сердца / В.Г.Трегубов, И.З.Шубитидзе, В.М.Покровский // Евразийский кардиологический журнал. – 2016. – N 3. – С. 14-21.

4. Шубитидзе, И.З. Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности терапии бисопрололом и небивололом у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца / И.З.Шубитидзе, В.Г.Трегубов, С.Г.Канорский, В.М.Покровский // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, N 6. – С. 24-30.

5. Трегубов, В.Г. Результаты сравнительного исследования терапии небивололом и соталолом у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца / В.Г.Трегубов, И.З.Шубитидзе, С.Г.Канорский, В.М.Покровский // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, N 11. – С. 1050-1056.

6. Трегубов, В.Г. Регуляторно-адаптивный статус в сравнении эффективности бисопролола и соталола у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца / В.Г.Трегубов, И.З.Шубитидзе, С.Г.Канорский, В.М.Покровский // Российский кардиологический журнал. – 2018. – N 1. – С. 51-56.

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

**АД** – артериальное давление  
**БАБ** – бета-адреноблокаторы  
**ГБ** – гипертоническая болезнь  
**ДРС<sub>min</sub>** – длительность развития синхронизма на минимальной границе диапазона синхронизации  
**ДС** – диапазон синхронизации  
**ЖНРС** – желудочковые нарушения ритма сердца  
**ЗС** – задняя стенка  
**ИММ** – индекс массы миокарда  
**КДР** – конечный диастолический размер  
**ЛЖ** – левый желудочек  
**ЛП** – левое предсердие  
**МЖП** – межжелудочковая перегородка  
**РАС** – регуляторно-адаптивный статус  
**СДС** – сердечно-дыхательный синхронизм  
**СМ** – суточное мониторирование  
**ФВ** – фракция выброса

**ФК** – функциональный класс  
**ХСН** – хроническая сердечная недостаточность  
**ШМХ** – 6-минутная ходьба  
**ЭКГ** – электрокардиография  
**ЭХОКГ** – эхокардиография  
**DT** – время замедления трансмитрального диастолического потока E  
**ВИВР** – время изоволюмической релаксации  
**V<sub>A</sub>** – максимальная скорость кровотока в систолу предсердий  
**V<sub>a'</sub>** – пиковая скорость подъема основания ЛЖ в позднюю диастолу  
**V<sub>E</sub>** – максимальная скорость движения митрального кольца в позднюю диастолу  
**V<sub>e'</sub>** – максимальная скорость движения митрального кольца в раннюю диастолу