

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Кубанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**Шубитидзе Иосиф Зурабович**

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

14.01.05 – кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Виталий Германович Трегубов

Научный консультант:

доктор медицинских наук профессор

заслуженный деятель науки РФ

Владимир Михайлович Покровский

Краснодар – 2018

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Формы, механизмы возникновения и распространенность желудочковых нарушений ритма сердца.....	13
1.2. Внезапная сердечная смерть.....	16
1.3. Классификация желудочковых нарушений ритма сердца.....	19
1.4. Диагностика желудочковых нарушений ритма сердца.....	21
1.5. Современные принципы лечения желудочковых нарушений ритма сердца.....	27
1.6. Оценка антиаритмической эффективности терапии желудочковых нарушений ритма сердца.....	34
1.7. Проба сердечно-дыхательного синхронизма в количественной оценке регуляторно-адаптивного статуса организма.....	37
1.8. Устройства для регистрации сердечно-дыхательного синхронизма.....	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
2.1. Характеристика контингента обследованных и дозы применяемых фармакопрепаратов.....	45
2.2. Методы исследования.....	47
2.3. Статистические методы анализа.....	52
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	53
3.1. Оценка влияния комбинированной терапии с применением бисопролола на регуляторно-адаптивный статус пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца.....	53
3.2. Оценка влияния комбинированной терапии с применением небиволола на регуляторно-адаптивный статус пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца.....	64
3.3. Оценка влияния комбинированной терапии с применением соталола на регуляторно-адаптивный статус пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца.....	74

3.4. Сравнение влияния комбинированной терапии с применением биспролола или небиволола на регуляторно-адаптивный статус пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца.....	84
3.5. Сравнение влияния комбинированной терапии с применением биспролола или соталола на регуляторно-адаптивный статус пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца.....	95
3.6. Сравнение влияния комбинированной терапии с применением небиволола или соталола на регуляторно-адаптивный статус пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца.....	106
3.7. Регуляторно-адаптивный статус и результаты клиничко-инструментальных исследований пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца.....	117
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	127
ВЫВОДЫ.....	137
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	138
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	138
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	140
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	160

## ВВЕДЕНИЕ

### 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, гипотиреоз и тиреотоксикоз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, желчнокаменная болезнь, прием 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. Принципы диагностики желудочковых аритмий, определения тактики лечения и профилактики осложнений продолжают изучаться отечественными и зарубежными исследователями (Ю.А.Бунин, 2010; J.W.Schleifer et al., 2015; L.Laplante, V.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 гиперактивированной симпатoadрeнaлoвoй 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).

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 нецелесообразна. Модификация электрофизиологических параметров сердца может проявляться усугублением аритмии (А.В.Тарасов, 2014; W.J.Elliot, W.K.Childers, 2011).

Группа бета-адреноблокаторов химически гетерогенна. Внутригрупповая неоднородность бета-адреноблокаторов может проявляться неоднозначным влиянием на функциональное состояние пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца. Традиционные инструментальные тесты – контроль артериального давления, вариабельности 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). Вместе с тем, любой регуляторно-адаптивный сдвиг подразумевает комплексную многоуровневую реакцию вегетативной нервной системы, что целесообразно учитывать и при оценке функционального состояния пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца.

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 человека в норме и при различной патологии, в том числе и у людей с желудочковыми нарушениями ритма сердца (В.Г.Трегубов и соавт., 2011). 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). Информативность метода количественной оценки регуляторно-адаптивного статуса оказалась сопоставимой с традиционными лабораторными и инструментальными диагностическими тестами.

При этом в литературе нет сведений о влиянии медикаментозной терапии на регуляторно-адаптивный статус пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца. Следовательно, оценка влияния длительной фармакотерапии не только на структуру или функцию органа-мишени, но и функциональное состояние целостного организма, его регуляторно-адаптивный статус, представляется актуальной.

### **Цель работы**

Оценить влияние бета-адреноблокаторов на регуляторно-адаптивный статус у 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. Определено влияние различных схем комбинированной терапии с применением бисопролола, небиволола или соталола на регуляторно-адаптивный статус пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца на фоне гипертонической болезни II-III стадий исходно и в результате медикаментозного лечения.

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 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 регуляторно-адаптивный статус 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 функционального состояния 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 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 – 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 (приложение 1) и кардиологического центра специализированного курсового амбулаторного лечения (приложение 2) 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 опубликованы 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.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликована 21 научная работа, в том числе 6 статей в журналах, включенных в перечень Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации и рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

## **Соответствие диссертации научным специальностям**

Основные научные положения диссертации соответствуют пункту 7 «Нарушение ритма и проводимости; электрофизиология миокарда», пункту 13 «Современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией» и пункту 14 «Медикаментозная и немедикаментозная терапия сердечно-сосудистых заболеваний» паспорта специальности 14.01.05 – «кардиология».

## ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### *1.1. Формы, механизмы возникновения и распространенность желудочковых нарушений ритма сердца*

Желудочковые нарушения ритма сердца (ЖНРС) – это неоднородная группа аритмий, к которой относятся единичные и групповые желудочковые комплексы, а также желудочковые ритмы, исходящие из очагов, расположенных ниже бифуркации пучка Гиса. Выделяют три основные категории желудочковых аритмий: экстрасистолия, тахикардия, трепетание и фибрилляция желудочков (В.Л.Дощицин, 2001). Наиболее частыми этиологическими факторами ЖНРС являются гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца (ИБС).

**Желудочковая экстрасистола** – внеочередная по отношению к основному ритму электрическая активация сердца, вызванная импульсом, возникшем в эктопическом очаге проводящего или рабочего миокарда желудочков (Е.И.Чазов, С.П.Голицын, 2010). Патогенез желудочковой экстрасистолии в подавляющем большинстве случаев основан на феномене повторного входа волны возбуждения (re-entry). Другой часто встречающийся механизм – триггерная ативность, опосредуемая ранней или поздней постдеполяризациями. Потенцирование нормального автоматизма и патологический автоматизм регистрируются значительно реже.

Одиночная желудочковая экстрасистолия часто выявляется у здоровых лиц молодого и среднего возраста при суточном мониторинге электрокардиограммы (ЭКГ) (М.С.Кушаковский, 2014). Количественные проявления желудочковой экстрасистолии увеличиваются с возрастом. Более сложные формы желудочковой экстрасистолии (парная, полифокусная) могут регистрироваться у здоровых людей, однако их появление чаще ассоциировано с наличием основного заболевания как этиологического фактора.

К **желудочковым тахикардиям** относятся пароксизмальная мономорфная желудочковая тахикардия, фасцикулярная левожелудочковая тахикардия,

непрерывно рецидивирующая желудочковая тахикардия, полиморфная желудочковая тахикардия (С.П.Голицын, 2014).

**Пароксизмальная мономорфная** или **«правильная» желудочковая тахикардия** в подавляющем большинстве случаев встречается при тяжелых органических поражениях и функциональных нарушениях левого (иногда правого) желудочка. Гораздо реже эта форма желудочковой тахикардии выявляется у лиц, без структурных кардиальных изменений. Электрофизиологическую основу пароксизмальной мономорфной желудочковой тахикардии составляет механизм re-entry (R.Proietti et al., 2016). Оптимальным условием для его возникновения является образование в миокарде желудочков зон с различными периодами рефрактерности.

**Фасцикулярная левожелудочковая тахикардия** – не часто встречающаяся форма пароксизмальной мономорфной желудочковой тахикардии. В основе этой формы желудочковой тахикардии также лежит механизм re-entry с участием в цепи рециркуляции задне-нижнего разветвления левой ножки пучка Гиса. Основной контингент – молодые лица без органической кардиальной патологии (R.Sung, M.Scheinman., 2016).

**Непрерывно рецидивирующая** или **непароксизмальная желудочковая тахикардия** – более редкая форма, чем пароксизмальная мономорфная желудочковая тахикардия. Ее развитие ассоциировано с инициируемой поздними постдеполяризациями триггерной активностью либо с патологическим автоматизмом. В настоящее время отсутствует однозначное суждение на этот счет. Ввиду слабой выраженности симптомов, непароксизмальная желудочковая тахикардия часто обнаруживается случайно при аускультации сердца или регистрации ЭКГ, как правило, у детей и молодых лиц без органической кардиальной патологии. При обнаружении у пациентов старшего возраста бывает крайне трудно установить точное время возникновения тахикардии (Е.И.Чазов, С.П.Голицын, 2010).

**Полиморфная желудочковая тахикардия («torsade de pointes», «пируэт», «двунаправленная веретенообразная» желудочковая тахикардия),**

характеризующаяся динамически возрастающей деформацией желудочковых комплексов, является свойственным и крайне опасным клиническим проявлением синдрома удлинённого интервала QT. Несколько реже тахикардия типа «пируэт» ассоциирована с остро возникшими гипоперфузией и повреждением миокарда (R.N.Fogoros, 2007). Иницирующим механизмом развития двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии считается обусловленная ранними постдеполяризациями триггерная активность, а механизмом ее поддержания служит феномен re-entry, иницируемый дисперсией рефрактерности (неоднородностью замедления процессов реполяризации миокарда).

**Трепетания желудочков** – форма желудочковой аритмии, в основе которой, так же как и мономорфной желудочковой тахикардии, лежит механизм re-entry со значительно меньшим временем цикла повторного входа волны возбуждения. Частота желудочковых ответов может превышать 250 в 1 минуту. На ЭКГ регистрируются высокоамплитудные ритмичные абберантные желудочковые комплексы, зубцы T не определяются.

**Фибрилляция желудочков** – частые, дискоординированные сокращения мышечных волокон. Механизмом возникновения принято считать re-entry с динамически от цикла к циклу изменяющимся направлением векторов фронтов возбуждения. На ЭКГ регистрируется хаотичная электрическая активность в виде полиморфных осцилляций с частоте 300 и более в минуту.

У большинства пациентов трепетание и фибрилляция желудочков развиваются на фоне различных органических заболеваний сердца, но иногда и при экстракардиальных нарушениях.

В своем развитии трепетание и фибрилляция желудочков проходят четыре стадии (Г.Г.Иванов, В.А.Востриков, 2007):

I – тахисистолическая стадия (трепетания желудочков) продолжается 1-2 секунды. На ЭКГ регистрируются частые, координированные высокоамплитудными желудочковые комплексы.

II – судорожная стадия. Продолжается 15-30 секунд. При этом сокращения миокарда теряют регулярность, нарастает их частота. На ЭКГ высоковольтные волны различной амплитуды.

III – стадия фибрилляции желудочков. Длится 2-3 минуты и характеризуется множеством нерегулярных сокращений отдельных участков миокарда различной частоты.

IV – атоническая стадия. Развивается через 2-5 минут после начала фибрилляции желудочков. Сопровождается увеличением числа несокращающихся участков миокарда. На ЭКГ регистрируются нерегулярные мелкие волны с уменьшающейся амплитудой.

Трепетание и фибрилляция желудочков сопровождаются клинической картиной остановки сердечной деятельности и требуют немедленного выполнения электрической кардиоверсии и начала реанимационных мероприятий.

## ***1.2. Внезапная сердечная смерть***

Под термином «внезапная сердечная смерть» (ВСС) понимается непредвиденное смертельное событие, не связанное с травмой и возникающее в течение 1 часа с момента появления симптомов у практически здорового человека. Число случаев ВСС варьируется от 1,40 до 6,68 случаев на 100 000 населения в год (R.E.Eckart et al., 2011). В России показатель превышает 200 тысяч случаев в год (А.В.Ардашев и соавт., 2012; С.А.Бойцов и соавт., 2011). ВСС признана одним из факторов сокращения продолжительности жизни населения.

По данным СМ ЭКГ (приблизительно в 85% случаев) механизмами развития ВСС являются желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков с последующей асистолией. Брадиаритмии и первичная асистолия приводят к ВСС значительно реже (V.Goyal et al., 2016). Вероятность ВСС у лиц со структурной патологией сердца в 7,5 раз выше, чем у пациентов без органической кардиальной патологии. Основным этиологическим фактором ВСС является ИБС, на долю



которой приходится до 80% всех инцидентов (V.L.Roger et al., 2012; V.Rai, D.K.Agrawal, 2016). Почти 50% случаев остановки сердца возникает при недиагностированной ранее ИБС (R.J.Myerburg et al., 1992). По данным различных авторов, снижение заболеваемости ИБС и другой сердечно-сосудистой патологией приводит к уменьшению вероятности ВСС почти на 40% (J.Perk et al., 2012).

Примерно 25-30% больных с верифицированной ИБС умирает внезапно. Наибольшему риску ВСС подвержены больные с острым инфарктом миокарда (особенно в первый час его развития) и нестабильной стенокардией, пациенты с постинфарктным кардиосклерозом, особенно лица с кардиомегалией и застойной сердечной недостаточностью, больные с желудочковыми аритмиями высоких градаций. Также ВСС констатируется у пациентов, имеющих несколько основных факторов риска (артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), курение, нарушения углеводного и жирового обменов).

У 85-90% умерших внезапно больных с ИБС при аутопсии выявляют выраженные атеросклеротические изменения коронарных артерий – стенозы более 75% и/или многососудистые поражения. Атеросклеротические бляшки, локализующиеся преимущественно в проксимальных отделах коронарных артерий бывают осложненными, с признаками деструкции эндотелия и образованием пристеночных или окклюзирующих тромбов. Эти изменения вместе с возможной преходящей окклюзией (в том числе в результате выраженного спазма) коронарных артерий и увеличением потребности миокарда в кислороде, служат основой острого ишемического повреждения миокарда и причиной возникновения ВСС (Н.Н.Крюков и соавт., 2010).

Предикторами ВСС у больных с ИБС являются:

- ЖНРС высоких градаций в сочетании с низкой толерантностью к физической нагрузке и положительным результатом нагрузочного теста;
- депрессия сегмента ST более 2 мм, патологическая артериальная гипертензия и раннее достижение целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС) при проведении нагрузочного теста;

- патологический зубец Q или комплекс QS в сочетании с желудочковой экстрасистолией и блокадой левой ножки пучка Гиса;

- наличие основных факторов риска (артериальная гипертензия, гипертрофия ЛЖ, курение, сахарный диабет) в сочетании со снижением толерантности к физической нагрузке и положительной велоэргометрической пробой (H.V.Nuikuri, 2001).

Большая часть ВСС (около 90% случаев) регистрируется вне стационара, с чем связана наиболее высокая фатальность этой формы ИБС. Если же больной находится в стационаре, в считанные секунды должен быть поставлен диагноз и незамедлительно начаты реанимационные мероприятия. Около 25% случаев ВСС возникает без явных предвестников. У половины больных остановке кровообращения предшествуют ангинозный приступ и страх смерти. При фибрилляции желудочков или асистолии у больного появляются резкая слабость, головокружение. Через несколько секунд в результате полного прекращения церебрального кровотока происходит потеря сознания, появляется тоническое сокращение скелетных мышц, шумное дыхание. Кожный покров бледный, холодный, с сероватым оттенком. Зрачки быстро расширяются. Пульсация магистральных артерий не определяется, тоны сердца не выслушиваются. Примерно через 2 минуты зрачки расширены максимально, отмечается полное угнетение роговичных и зрачковых рефлексов. Дыхание быстро урежается, становится агональным. Через 3 минуты дыхание прекращается. К 4-5 минуте от остановки кровообращения развиваются необратимые изменения в нейронах коры головного мозга (П.Х.Джанашия, и соавт., 2006)

Выживаемость после ВСС колеблется в широком диапазоне (от 5 до 60%) и зависит от возраста больного, характера имеющейся у него патологии и длительности остановки кровообращения. Борьба с ВСС должна проводиться в нескольких направлениях: обучение медицинских работников, а также родственников больных с высоким риском, полицейских, пожарных и охранников первичным реанимационным мероприятиям (О.Л.Бокерия, М.Б.Биниашвили, 2013).

Важнейшим направлением борьбы с ВСС является ее профилактика. Знание контингента больных, имеющих высокий риск ВСС, позволяет проводить мониторинг и назначать им адекватное лечение. По данным рандомизированных клинических исследований, из известных в настоящее время антиаритмических препаратов только бета-адреноблокаторы (БАБ) доказали свою эффективность в профилактике ВСС. Некоторые исследования показали положительные результаты для амиодарона, однако эти данные не подтвердились в других исследованиях (A.J.Camm, 2017; G.A.Dan et al., 2018). Неоспоримым остается факт уменьшения числа случаев ВСС среди пациентов с сопутствующей сердечной недостаточностью и сахарным диабетом (S.Chatterjee, 2013).

Доказана эффективность имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов для первичной профилактики ВСС у больных, перенесших инфаркт миокарда, с систолической дисфункцией ЛЖ и бессимптомной желудочковой тахикардией. С целью вторичной профилактики ВСС больным со спонтанной устойчивой и хорошо переносимой мономорфной желудочковой тахикардией показаны БАБ или амиодарон. Больным со спонтанной устойчивой гемодинамически нестабильной желудочковой тахикардией показана имплантация кардиовертера-дефибриллятора (В.Ю.Мареев, 2004; J.Sim et al., 1997; К.Н.Наугаа et al., 2018).

### ***1.3. Классификация желудочковых нарушений ритма сердца***

Тесная связь ВСС с ЖНРС делает необходимым проведение их риск-стратификации, то есть ранжирования по степени вероятности развития фибрилляции желудочков.

В течение многих лет кардиологи широко использовали классификацию, предложенную В.Lown и М.Wolf (В.Lown, М.Wolf, 1971), модифицированную М.Ryan (1975), W.МcКenna (1981), подразделяющую ЖНРС на градации: 0 – ЖНРС не регистрируются; 1 – редкая (не более 30 в час) монотопная желудочковая экстрасистолия; 2 – частая (более 30 в час) монотопная желудочковая экстрасистолия; 3 – политопная желудочковая экстрасистолия; 4А

– две последовательные (парные) желудочковые экстрасистолы; 4Б - три и более желудочковых эктопических сокращений подряд – «пробежки» желудочковой тахикардии; 5 – ранняя желудочковая экстрасистолия типа R/T. Градационная классификация, предполагающая возможность количественного (градации 0-2) и качественного (градации 3-5) анализа желудочковых аритмий, имеет важнейшее значение при интерпретации результатов суточного мониторирования ЭКГ. ЖНРС высоких градаций (3-5) рассматриваются как «угрожающие» (Н.А.Мазур, 1985). В более поздних вариантах системы градаций ЖНРС отмечается особенно неблагоприятное значение желудочковой тахикардии, а прогноз при желудочковой экстрасистолии типа «R на T» обоснованно улучшен (Ю.В.Зимин, В.Н.Голяков, 1986; А.Б.Сумароков, Н.А.Мазур, 1987).

Позднее была предложена модифицированная классификация, предполагающая разделение желудочковых аритмий по их форме и частоте экстрасистол, а также специальная классификация желудочковой тахикардии (R.J.Myerburg et al., 2001). По продолжительности эпизодов различают залповую, нестойкую и стойкую формы, а по морфологии желудочковых комплексов на ЭКГ выделяют тахикардию мономорфную, полиморфную, «пируэтную», двунаправленную и исходящую из пути оттока правого желудочка.

Учитывая увеличение риска ВСС с возрастанием градаций желудочковых аритмий у больных с органическим поражением сердца и снижением его насосной функции, важное значение для клинической практики имеет классификация (риск-стратификация) T.Bigger (J.T.Jr.Bigger, 1984). В соответствии с ней выделены 3 группы ЖНРС:

1. К **доброкачественным** ЖНРС относится экстрасистолия, чаще одиночная, протекающая бессимптомно или малосимптомно, а также неустойчивая пароксизмальная желудочковая тахикардия, не сопровождающаяся гемодинамическими нарушениями у пациентов без органической кардиальной патологии. Это прогностически благоприятные нарушения ритма сердца, абсолютных показаний противоаритмической терапии нет. В случае плохой субъективной переносимости обычно ограничиваются назначением

психотропных препаратов (В.В.Скибицкий, 1987), уменьшающих или полностью устраняющих симптомы. Пациенты данной категории требуют динамического наблюдения, поскольку ЖНРС могут быть проявлением дебюта органической кардиальной патологии (М.Виккина et al., 1992).

**2. Потенциально злокачественные ЖНРС** – пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии, без значимых гемодинамических сдвигов, трепетание желудочков или фибрилляция желудочков в анамнезе. Чаще возникают у пациентов с различными формами ИБС и при выраженной диастолической и систолической дисфункции ЛЖ. Показаны специфическая антиаритмическая терапия с целью первичной профилактики ВСС, а также лечение основного заболевания.

**3. Злокачественные (жизнеопасные) ЖНРС** – это устойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии, а также эпизоды трепетания или фибрилляции желудочков, пережитые в прошлом благодаря успешным реанимационным мероприятиям. Подобные желудочковые аритмии, как правило, протекают с грубыми гемодинамическими расстройствами. У пациентов имеется выраженное органическое поражение сердца с нарушенной систолической функцией ЛЖ, прогноз крайне неблагоприятный. Противоаритмическое лечение обязательно.

#### ***1.4. Диагностика желудочковых нарушений ритма сердца***

При выяснении этиологии ЖНРС важно исключить возможное нарушение баланса вегетативной нервной системы, патологию электролитного гомеостаза (в том числе, алиментарного генеза), внесердечные рефлекторные влияния, наличие интоксикаций и проаритмических влияний применяемых фармакопрепаратов (М.С.Кушаковский, 2014). Принципиальным мероприятием диагностики ЖНРС является выявление лиц с повышенным риском ВСС. Для рутинной диагностики желудочковых аритмий применяется ЭКГ, однако вероятность их регистрации ограничивается кратковременностью записи. При этом нормальная ЭКГ не исключает наличия ЖНРС.

**Проба с физической нагрузкой** проводится с применением стандартного алгоритма на велоэргометре или тредмиле. Примерно у 30% здоровых людей во время подобной нагрузки выявляются эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии и желудочковая экстрасистолия, как правило, при большой ЧСС. Однако возникновение ЖНРС во время физической нагрузки, в том числе у лиц пожилого возраста, не считается бесспорным доказательством ИБС или предиктором увеличения риска смерти. ЖНРС у больных с органической патологией сердца возникают при более редкой ЧСС (менее 130 в минуту) и в восстановительном периоде. Последнее объясняется снижением ЧСС и доминирующего влияния синусового водителя ритма на нижележащие структуры в условиях сохраняющейся ишемии миокарда (В.А.Сулимов, В.Ю.Калашников, 2002; J.O.O'Neill et al., 2004). Развитие сверхчастой желудочковой экстрасистолии во время нагрузки является независимым прогностическим фактором риска ВСС (X.Jouven et al., 2001). Вместе с тем, частая желудочковая экстрасистолия является более важным предиктором ВСС в восстановительном периоде, чем непосредственно во время самой нагрузки (J.P.Frolkis et al., 2003; J.R.Iacovino, 2001).

Проба с физической нагрузкой важна для уточнения возможного ишемического генеза ЖНРС и выяснения их связи с нарушением баланса вегетативной нервной системы (A.R.Magnano et al., 2002; B.D.Walker et al., 2002).

**Суточное мониторирование ЭКГ** – метод непрерывной регистрации ЭКГ, разработанный Норманом Холтером (N.J.Holter, 1961). Мониторирование ЭКГ позволяет достоверно выявлять ЖНРС. Длительная регистрация электрокардиосигнала позволяет выявлять относительно редкие аритмические события, проводить дифференциальную диагностику, оценивать их количество и распределение в течение суток, сопоставлять с субъективными ощущениями пациента и эпизодами ишемии миокарда. Динамический контроль помогает и в определении тактики ведения пациентов, многие из которых будут нуждаться в дальнейшем наблюдении даже при отсутствии показаний к фармакотерапии (Ю.В.Шубик, 2002).

**Регистрация поздних потенциалов желудочков**, позволяющая анализировать низкоамплитудные (до 20 мкВ), невидимые на обычной ЭКГ сигналы, находит все большее применение среди неинвазивных способов диагностики (V.Hombach et al., 1980; J.J.Rozanski et al., 1981). Осцилляции чаще всего располагаются в конце комплекса QRS или в продолжении сегмента ST, но могут регистрироваться в любой части сердечного цикла (G.Fontane et al., 1978). Полученный ЭКГ-сигнал подвергается компьютерной обработке и интерпретации.

Поздние потенциалы желудочков сердца могут выступать надежными предикторами желудочковых аритмий и, как следствие, ВСС. Клиническое значение поздних потенциалов желудочков, их предсказательная ценность исследована при хронических формах ИБС и остром периоде инфаркта миокарда (И.В.Савельева и соавт., 1997).

В настоящее время установлено, что поздние потенциалы желудочков выявляются у большинства больных с жизнеугрожающими ЖНРС (R.Pedretti, 1992; F.Nitroomand et al., 2002).

Предпринимаются попытки применения длительности **корректированного значения интервала JT** в качестве прогностического параметра. Среди пациентов с симптомной сердечной недостаточностью наиболее значимым прогностическим признаком является показатель дисперсии процесса реполяризации (JT более 85 мс). Изучение **альтерации волны T** – новый метод анализа предрасположенности к спонтанным ЖНРС. Показатели альтерации волны T могут также рассматриваться как факторы риска ВСС. Оценка **дисперсии интервала QT** была предложена в качестве неинвазивного метода определения гетерогенности реполяризации желудочков. Данный способ, благодаря дешевизне и доступности, получил широкое распространение при определении степени риска жизнеопасных ЖНРС. Доказано, что чрезмерная дисперсия интервала QT ассоциируется с выраженной желудочковой эктопией, нарушением систолической функции ЛЖ и коррелирует с риском острых

коронарных катастроф, в том числе ВСС у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (Н.Hassanian-Moghaddam et al., 2014; A.C. de Souza, 2015; ).

**Вариабельность сердечного ритма** позволяет дать характеристику состояния вегетативной регуляции сердечного ритма. Прогностическая значимость параметров не зависит от других факторов, используемых для стратификации постинфарктного риска, таких как пониженная ФВ ЛЖ, повышенная эктопическая активность ЛЖ и наличие поздних потенциалов. Получены доказательства склонности к ЖНРС высоких градаций у пациентов с гиперсимпатикотонией или снижением вагусного тонуса (D.Wichterle et al., 2002).

Наиболее простые методы оценки variability сердечного ритма – анализ на фоне дыхательной аритмии при частоте дыханий 5-6 в минуту и индекс Вальсальвы (отношение между минимальным и максимальным интервалами R-R). При определении риска ВСС оценка variability сердечного ритма традиционно выполняется при суточном мониторинге ЭКГ. Variability ЧСС изучается путем временного анализа интервалов R-R ЭКГ с дальнейшим вычислением индексов. Простой и в то же время информативный показатель – среднеквадратичное отклонение последовательных R-R интервалов (SDNN). Применяется также спектральный анализ совокупности интервалов R-R с применением быстрого преобразования Фурье для детекции высокочастотных (парасимпатических) и низкочастотных (симпатических) компонентов. Значение по SDNN меньше 50 мс соответствует высокому риску ВСС (В.А.Сулимов, В.Ю.Калашников, 2002; C.Reis Mdo et al., 2014). Стоит отметить, что результат анализа подвержен значительному влиянию со стороны факторов внешней среды, времени суток, состояния психо-эмоциональной сферы и физического напряжения (Ю.Р.Шейх-Заде и соавт., 2001).

**Инвазивное электрофизиологическое исследование (ЭФИ) сердца.** В настоящее время используются цифровые комплексы на базе персонального компьютера, позволяющие регистрировать до 128 каналов и проецировать трех- и четырехмерные изображения. При выполнении эндокардиального ЭФИ под местной анестезией, с применением рентгеновского и ЭКГ-контроля в полость



сердца вводят один или несколько многополюсных электродов, после чего приступают к программированной стимуляции структур сердца при синхронной регистрации ЭКГ. Главная цель внутрисердечного ЭФИ – определение точной локализации очага эктопии для определения возможности проведения радиочастотной катетерной абляции, оценки адекватности подбора антиаритмической терапии (С.Ф. Tsai et al., 1998).

**Чреспищеводное ЭФИ сердца** – доступный, безопасный и относительно недорогой метод неинвазивного исследования аритмий. Под чреспищеводным ЭФИ сердца понимают комплекс способов стимуляции сердца с помощью электрода, введенного в пищевод, которые при синхронной записи ЭКГ (в том числе, чреспищеводной) позволяют изучить функциональное состояние отделов проводящей системы сердца и получить данные о возможных механизмах возникновения нарушения ритма и проводимости. Впервые о стимуляции сердца через пищевод было сообщено в 1957 г. (В.Г. Shafiroff, А. Linder, 1957), но ввиду массы нежелательных явлений, метод долго не получал широкого применения в клинической практике. В начале 80-х годов Janukowicz модернизировал методику, после чего она стала применяться не только с диагностической целью, но и для купирования суправентрикулярных тахикардий и трепетания предсердий.

**Коронароангиография** показана всем пациентам с ЖНРС, перенесшим ВСС, вне зависимости от возраста. Сосудистый спазм у пациентов с интактным коронарным руслом существенно не способствует возникновению ЖНРС (S. Peters et al., 1992). При помощи **вентрикулографии** возможно выявление изменений (например, микроаневризмы диаметром до 1 см), которые не удается обнаружить посредством эхокардиографии (ЭХОКГ). **Радиоизотопная ангиография** позволяет выявить наличие аномальной сократимости желудочков на стадии, когда при ЭХОКГ изменения еще не определяются (С. Chimenti et al., 2001). С целью выявления патологии автономной нервной системы сердца используется **позитронно-эмиссионная томография** (V. Shusterman et al., 2002). Детекция участков жировой дисплазии миокарда, способных проявлять

аритмогенный эффект, успешно осуществляется при помощи **магнитно-резонансной томографии** (Н. Tandri et al., 2002).

**Эндомиокардиальная биопсия** с иммуногистохимическим и вирусологическим исследованием биоптатов применяется для диагностики идиопатических ЖНРС (Л.А. Бокерия и соавт., 2002). Общепринятых показаний к выполнению биопсии миокарда в настоящее время нет, однако она считается целесообразной у больных с частыми вентрикулярными тахикардиями, невосприимчивыми к лекарственной терапии и неясной этиологией ЖНРС. Проведение биопсии возможно при выполнении эндокардиального ЭФИ и/или процедуры катетерной абляции. Результаты исследования биоптата могут варьировать в широком диапазоне: от нормального состояния миокарда до признаков миокардита, гипертрофии миоцитов, периваскулярного или интерстициального фиброза, микрососудистой патологии. В редких случаях может выявляться апоптотическая дегенерация в отдельных аритмогенных зонах (В.В. Lerman et al., 2000). Несмотря на то, что эти результаты не дают точной картины причинно-следственной связи с ЖНРС, они позволяют выявить признаки ремоделирования, происходящего в миокарде (D. Corrado et al., 1997). Большое значение придается вирусологическому исследованию биоптата. У здоровых людей чаще выявляются энтеро-, цитомегало-, парво-, аденовирусы, однако их роль в патогенезе не установлена. Возможно, исходное поражение миокарда создает благоприятные условия для вирусной инфекции (J.A. Towbin, N.E. Bowles, 2002). Биопсия помогает выявить патологию миокарда, но не всегда позволяет верифицировать диагноз. Интерпретация результатов исследования требует дальнейшего совершенствования.

**Генетические исследования** открывают новую эру в терапии сердечных аритмий. Изучаются особенности генотипа при синдроме удлиненного интервала QT (С.Е. Clancy, Y. Rudy, 1999). Генетические дефекты натриевых каналов характерны для синдрома Бругада. Исследованы генетические мутации, сопровождающиеся дисфункцией ионных каналов при катехоламинергических ЖНРС (A.V. Postma et al., 2002). Структура молекул и субстанций, регулирующих

внутриклеточные сигналы и взаимодействие миоцита с внеклеточными структурами (рецепторы, компоненты цитоскелета, белки-коннексины, межклеточные соединения, киназы), имеет строгую генетическую детерминацию (D.Gutstein et al., 2002; T.Betsuyaku et al., 2006).

**Длительное проспективное наблюдение** предоставляет важные сведения для прогностической оценки аритмии. Пациентам с ЖНРС высоких градаций рекомендуется ежегодное проведение ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, ЭХОКГ. Нарушения ритма могут иметь предсказательное значение и зачастую опережать изменения параметров инструментальных диагностических тестов.

### ***1.5. Современные принципы лечения желудочковых нарушений ритма сердца***

Абсолютными показаниями для лечения ЖНРС являются значимые гемодинамические нарушения или плохая субъективная переносимость аритмии. Безопасные и малосимптомные аритмии, как правило, не требуют применения базисной терапии. В таких случаях назначают короткодействующие антиаритмические препараты (по требованию, чаще это БАБ) и/или ограничиваются рациональной психотерапией. Приоритетное направление при устранении ЖНРС – лечение основного заболевания (П.Х.Джанашия и соавт., 2006).

Главным звеном в терапии ЖНРС являются антиаритмические препараты. Они уменьшают или подавляют эктопическую активность и предупреждают рецидивы ЖНРС, хотя полное исчезновение аритмии практически никогда не достигается.

Согласно наиболее распространенной классификации E.M.Vaughan Williams, антиаритмические препараты подразделяются на четыре класса (E.M.Vaughan Williams, 1975).

Препараты **I класса** – блокаторы быстрых натриевых каналов мембраны, то есть снижающие скорость начальной деполяризации кардиомиоцитов с быстрым электрическим ответом (мембраностабилизаторы). В зависимости от характера

воздействия на рефрактерный период (интервал QT) клетки, по предложению D.Harrison (1979), препараты I класса разделены дополнительно на три подкласса: IA, IB и IC.

- подкласс IA – хинидин, новокаинамид, дизопирамид, аймалин – удлиняют интервал QT;

- подкласс IB – лидокаин, тримекаин, дифенин, мексилетин – укорачивают интервал QT;

- подкласс IC – этmozин, этацизин, пропафенон, аллапенин, флекаинид, боннекор – мало влияют на интервал QT.

Препараты **II класса** – блокаторы бета-адренорецепторов (пропранолол, атенолол, бисопролол, метопролол, небиволол, карведилол) – ограничивают симпатическое стимулирующее действие на миокард, подавляют синусовый автоматизм и снижают скорость проведения импульсов в атриовентрикулярном узле.

Препараты **III класса** – блокаторы калиевых каналов (амиодарон, соталол, нибентан, орнид, ибутилид, дофетилид) – удлиняют реполяризацию и потенциал действия.

Препараты **IV класса** – антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем) – снижают скорость медленного кальциевого тока, т. е. тормозят деполяризацию клеток с медленным электрическим ответом, угнетая синусовый автоматизм и увеличивая время проведения и рефрактерность в атриовентрикулярном узле.

У этой классификации даже в актуальной редакции имеются значительные недостатки. Эффекты антиаритмических средств в масштабах организма нередко существенно отличаются от воздействия на кардиомиоциты. В условиях различных патологий электрофизиологические параметры сердца и характер влияния на него антиаритмических препаратов могут значительно изменяться. Также нужно учесть, что некоторые медикаменты одновременно проявляют свойства препаратов двух или более классов (П.Х.Джанашия и соавт., 2006).

Основной целью терапии пациентов с ЖНРС является снижение смертности. Очевидно, что для ее достижения целесообразно применять

фармакопрепараты с проверенной в условиях крупных контролируемых клинических исследований эффективностью и безопасностью (Ю.А.Бунин, 2010). Вероятность достижения целевых антиаритмических эффектов для большинства фармакопрепаратов находится в диапазоне 40-60%. В то же время, проаритмические эффекты (включая возникновение жизнеугрожающих аритмий) проявляются у 8-12% пациентов с ЖНРС. В многоцентровых рандомизированных исследованиях CAST I и CAST II (H.L.Greene et al., 1992; G.A.Kidwell, 1992) показано, что антиаритмические средства IC класса (морацизин, энкаинид, флекаинид), в сравнении с плацебо, достоверно повышают смертность у пациентов с желудочковой экстрасистолией, перенесших инфаркт миокарда. Представители классов IA и IB продемонстрировали аналогичные результаты в других клинических проектах (J.Morganzoth, J.E.Goin, 1991; M.J.Kendall et al., 1995).

Установлено, что БАБ без внутренней симпатомиметической активности (метопролол, тимолол, пропранолол, атенолол) при назначении в терапевтических дозах снижают смертность у больных, перенесших трансмуральный инфаркт миокарда на 20-25% (M.J.Kendall et al., 1995).

Мета-анализ 13 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, включавших в сумме более 6 тысяч больных с потенциально злокачественными ЖНРС на фоне постинфарктного кардиосклероза и/или застойной хронической сердечной недостаточности (ХСН), продемонстрировал снижение риска ВСС на 29% и общей смертности на 13% при терапии амиодароном. Более подробный анализ исследований с участием амиодарона указывает на уменьшение общей смертности преимущественно у больных с неишемической кардиомиопатией и неустойчивой желудочковой тахикардией, сочетающихся с низкой ФВ ЛЖ. Это отчетливо было продемонстрировано в клинических проектах GESICA и CHF-STAT (H.C.Doval et al., 1996; S.A.Doggrell, 2001).

У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом комбинированная терапия с применением амиодарона и БАБ снижает общую смертность и частоту эпизодов аритмогенной остановки кровообращения эффективнее, в сравнении с

монотерапией амиодароном или плацебо (A.J.Camm, 2017). Следовательно, если больному, перенесшему инфаркт миокарда и принимающему БАБ, показан прием амиодарона для терапии ЖНРС, прекращать лечение БАБ нецелесообразно.

Снижение общей смертности на 18% у больных, перенесших инфаркт миокарда, продемонстрировал соталол в двойном слепом плацебо контролируемом исследовании с участием 1456 пациентов, однако эти результаты оказались статистически недостоверны (D.G.Julian et al., 1982). Не оказывает влияние на смертность больных, перенесших инфаркт миокарда, и больных с ХСН антиаритмический препарат III класса дофетилид (P.T.Sager, 2000).

Определенный научно-практический интерес представляют результаты исследования MADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial), в котором у лиц с постинфарктным кардиосклерозом со снижением ФВ ЛЖ меньше 35% и пароксизмами устойчивой желудочковой тахикардии, сопоставлялась эффективность антиаритмических препаратов и имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов. Большинство (более 80%) пациентов принимали амиодарон. Проект было досрочно прекращен в связи с более высокой выживаемостью больных с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами.

Важное значение для первичной профилактики смерти имеют результаты исследования MADIT II (A.J.Moss, 2002): у больных с перенесенным инфарктом миокарда ФВ ЛЖ < 30% наличие кардиовертера-дефибриллятора снижала смертность на 31% по сравнению с традиционной медикаментозной терапией (БАБ, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента).

Таким образом, для улучшения прогноза жизни больных, перенесших инфаркт миокарда и имеющих потенциально злокачественные ЖНРС, показано назначение БАБ без собственной симпатомиметической активности и, вероятно, амиодарона. Амиодарон, очевидно, является препаратом выбора для лечения симптоматических желудочковых аритмий у больных с сердечной недостаточностью. Применение комбинаций антиаритмических препаратов в ряде случаев позволяет достичь существенного повышения эффективности антиаритмической терапии. Одновременно отмечается уменьшение частоты и выраженности побочных явлений вследствие того, что препараты при

комбинированной терапии назначают в меньших дозах (В.А.Люсов и соавт., 1991; D.P.Zipes, 2001).

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора рекомендуется больным, у которых через месяц после инфаркта миокарда ФВ ЛЖ остается менее 30%. Нецелесообразно применение антиаритмических средств I класса как у этих больных, так и при сердечной недостаточности любой другой этиологии ввиду их неблагоприятного влияния на гемодинамику и прогноз (Ю.А.Бунин, 2010; M.J.Kendall et al., 1995; D.P.Zipes, 2001).

Клиническое значение **желудочковой экстрасистолии** практически целиком определяется характером основного заболевания, степенью органического поражения сердца и функциональным состоянием миокарда.

Таким образом, для улучшения прогноза жизни больных, перенесших инфаркт миокарда и имеющих потенциально злокачественные ЖНРС, показано назначение БАБ без собственной симпатомиметической активности и, вероятно, амиодарона. Последний, очевидно, является препаратом выбора для лечения симптоматических желудочковых аритмий у больных с сердечной недостаточностью. Применение комбинаций антиаритмических препаратов в ряде случаев позволяет достичь существенного повышения эффективности антиаритмической терапии. Одновременно отмечается уменьшение частоты и выраженности побочных явлений вследствие того, что препараты при комбинированной терапии назначают в меньших дозах (В.А.Люсов и соавт., 1991; D.P.Zipes, 2001).

Радиочастотная абляция аритмогенных зон показана при частой, симптомной, мономорфной желудочковой экстрасистолии, резистентной к медикаментозной терапии; а также, в случаях, когда пациенты избегают длительного лечения (А.Е.Vuxton et al., 2006; К.Н.Naugaa et al., 2018). При высоком риске ВСС целесообразна имплантация кардиовертера-дефибриллятора (О.Л.Бокерия, А.А.Ахобеков, 2015).

Тактика терапии у больных с **желудочковой тахикардией** подразумевает определение стратегий в аспекте купирования эпизодов аритмии и предотвращения их рецидивов.

Противоаритмическая терапия с применением фармакопрепаратов, достигает целевых результатов только у 50-60% больных с жизнеопасными желудочковыми аритмиями (С.П.Голицын, 2001). Эффективность медикаментозной терапии снижается пропорционально ухудшению систолической функции ЛЖ. У больных с остановкой сердца в анамнезе при отсутствии индуцируемости жизнеопасных ЖНРС с помощью внутрисердечного ЭФИ на фоне антиаритмической терапии, смертность составляет около 9% (при наблюдении до трех лет); при рефрактерности к медикаментозному лечению – около 43% при такой же длительности наблюдения (R.J.Myerburg, A.Castellanos, 1997).

Для профилактического лечения желудочковой тахикардии используются в основном антиаритмические препараты I и III классов. БАБ могут быть эффективны при желудочковой тахикардии, возникающей во время физической нагрузки, а также у больных с синдромом врожденного удлинения интервала QT. Верапамил предупреждает рецидивы некоторых видов идиопатической желудочковой тахикардии. Редкие, кратковременные, нетяжелые пароксизмы идиопатической желудочковой тахикардии чаще всего не требуют специального лечения.

Амиодарон и соталол эффективнее антиаритмических препаратов I класса в предупреждении рецидивов жизнеопасных желудочковых аритмий и увеличении выживаемости пациентов с органической патологией сердца. Показано, что амиодарон относительно редко приводит к развитию тяжелых проаритмических эффектов, несмотря на удлинение интервала QT (Ю.А.Бунин, 2010). Соталол, являясь высокоэффективным антиаритмическим препаратом (R.F.Kehoe et al., 1993), может вызывать ряд аритмических осложнений, преимущественно в первые три-четыре дня от начала лечения (симптоматические брадиаритмии – в 10-15% случаев, желудочковые аритмии – в 4-5% случаев). Поэтому в начале



лечения необходим тщательный контроль ЭКГ и клинический контроль, особенно при назначении больших доз препаратов, так как проаритмические эффекты соталола дозозависимы (L.F.Soyka et al., 1990; M.K.Chung et al., 1998).

Имплантируемые кардиоверторы-дефибрилляторы, в свою очередь, превосходят антиаритмические препараты III класса в улучшении прогноза жизни больных с желудочковыми аритмиями высоких градаций. Если фармакотерапия ЖНРС не дает положительных результатов, необходимо оценить возможности немедикаментозных методов лечения. Радиочастотная катетерная деструкция аритмогенных зон наиболее эффективна при некоторых типах идиопатической желудочковой тахикардии. По данным североамериканского общества по стимуляции и ЭФИ сердца (NASPE), эффективность метода катетерной деструкции аритмогенных зон составляет 85% (M.M.Scheinman, 1995). У больных с постинфарктным кардиосклерозом и дилатационной кардиомиопатией количество положительных результатов существенно меньше (около 50%), поэтому катетерная деструкция аритмогенных зон у них чаще используется как дополнение к имплантации кардиовертера-дефибриллятора для уменьшения частоты пароксизмов желудочковой тахикардии.

Хирургическое лечение желудочковой тахикардии в первую очередь показано больным с сегментарным повреждением миокарда (постинфарктный рубец, аневризма ЛЖ) и сохранной систолической функцией ЛЖ. При наличии застойной сердечной недостаточности результаты оперативного вмешательства (аневризмэктомия, эндокардиальная вентрикулотомия, субэндокардиальная резекция) значительно хуже. В связи с этим хирургическое лечение злокачественных ЖНРС в развитых странах в настоящее время используется относительно редко, а предпочтение отдается имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов. Операционная летальность при имплантации без торакотомии низкая и в среднем составляет около 0,5%. По мнению экспертов американских коллегии кардиологов и ассоциации сердца, имплантация кардиовертера-дефибриллятора является наиболее эффективным методом лечения злокачественных ЖНРС (C.T.Pedersen et al., 2014).

Для купирования **фасцикулярной левожелудочковой тахикардии и непароксизмальной желудочковой тахикардии** эффективными являются верапамил и аденозин (внутривенно), а с целью профилактики следует назначать верапамил, а также, антиаритмические средства IC класса (при отсутствии органического поражения сердца). Учитывая наличие отчетливого анатомического субстрата, высока эффективность радиочастотной катетерной деструкции.

При **полиморфной желудочковой тахикардии** первоочередной задачей является устранение возможных причин удлинения интервала QT. В качестве экстренных мероприятий при пароксизме используется внутривенное введение сульфата магния. При отсутствии эффекта следует приступать к временной высокочастотной (100 и более в минуту) эндокардиальной электрокардиостимуляции, которая способствует укорочению интервала QT и предотвращению рецидивов до устранения действия провоцирующего фактора. При брадикардическом варианте течения заболевания (например, при АВ-диссоциации), электрокардиостимуляция является первым этапом лечения, а в последствии показана имплантация искусственного водителя ритма.

При **фибрилляции желудочков** или **желудочковой тахикардии без пульса** ключевым элементом реанимационных мероприятий выступает электрическая дефибрилляция с разрядом 150-360 Дж. При неэффективности 2-3 разрядов требуется внутривенное болюсное введение амиодарона. Лидокаин менее эффективен в этих случаях. Все манипуляции должны выполняться в условиях непрерывного наружного массажа сердца и мониторинга ЭКГ.

### ***1.6. Оценка антиаритмической эффективности терапии желудочковых нарушений ритма сердца***

Приоритетной целью фармакотерапии ЖНРС зачастую выступает их частичное или полное устранение. При частой желудочковой аритмии контроль антиаритмического эффекта можно осуществлять с помощью суточного мониторинга ЭКГ – исходно и на фоне приема какого-либо антиаритмического препарата. В тех случаях, когда ЖНРС являются

симптоматическими или гемодинамически значимыми, целесообразным бывает даже любое их сокращение (Ю.В.Шубик, 2002).

Фармакотерапия ЖНРС считается эффективной, если на фоне приема антиаритмического препарата при контрольном суточном мониторинге ЭКГ общее количество желудочковых экстрасистол уменьшается на 50% и более, парных желудочковых экстрасистол – на 90% и более, эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии – на 100% (Т.В.Graboys et al., 1983).

Анализируя результаты антиаритмической терапии, необходимо учитывать спонтанную вариабельность аритмий и, в частности, желудочковой экстрасистолии. Количество экстрасистол у одного и того же больного от суток к суткам может существенно меняться. По некоторым данным, антиаритмическую терапию при ЖНРС можно считать эффективной, если при контрольном суточном мониторинге ЭКГ, выполненном в течение недели, общее число желудочковых экстрасистол уменьшилось на 63% и более, парных – на 90% и более, эпизодов желудочковой тахикардии – на 95% и более. Через 8-90 дней эти показатели должны составлять соответственно 79%, 94% и 98%, а спустя 3 месяца можно считать антиаритмический эффект достаточным при уменьшении общего числа желудочковых экстрасистол на 92%, парных желудочковых экстрасистол и неустойчивой желудочковой тахикардии – на 98% (G.Schmidt et al., 1991).

Таким образом, результаты лечения, в том числе и немедикаментозного, любых форм повторяющихся желудочковых аритмий, особенно в тех случаях, когда задачей является их устранение, могут быть оценены с помощью суточного мониторинга ЭКГ.

Как известно, большинство антиаритмических препаратов угнетают автоматизм и проводимость сердца. В связи с этим, при оценке эффективности терапии антиаритмическими средствами необходимо учитывать частоту возникновения побочных эффектов, в первую очередь, нарушения синусового автоматизма и предсердно-желудочковой проводимости, что в ряде случаев становятся причиной отказа от эффективной антиаритмической терапии. Кроме того, подобные осложнения могут регистрироваться и при приеме медикаментов

других групп (сердечные гликозиды, психотропные препараты), а также после катетерных вмешательств на проводящей системе сердца.

Как отмечалось ранее, все антиаритмические средства могут проявлять проаритмическое действие, что часто приводит к манифестированию более опасных форм сердечных аритмий. Эффект препарата предложено считать проаритмическим при увеличении общего количества желудочковых экстрасистол в 4 раза, парных желудочковых экстрасистол и эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии – в 10 раз, а также в случае дебютирования пароксизмальной желудочковой тахикардии (V.Velebit, 1982).

При частых симптоматических эпизодах желудочковой тахикардии эффективность медикаментозной терапии должна оцениваться с учетом клинических данных (снижения частоты рецидивов аритмии). При редких и/или тяжелых пароксизмах желудочковой тахикардии используются неинвазивные исследования (СМ ЭКГ у больных с частой желудочковой экстрасистолией и/или неустойчивыми пароксизмами желудочковой тахикардии, пробы с дозированной физической нагрузкой) и инвазивные исследования (внутрисердечное ЭФИ).

С помощью длительного мониторинга ЭКГ определяется возможность подавления, а при физической нагрузке – невозможность индукции или учащения желудочковых аритмий на фоне перорального приема антиаритмических препаратов. Установлено, что в случае положительных результатов неинвазивных тестов профилактическая терапия этими препаратами будет у большинства больных предотвращать рецидивы желудочковых тахиаритмий.

Внутрисердечное ЭФИ позволяет судить об эффективности антиаритмического препарата по способности провоцировать пароксизмы желудочковой тахиаритмии эндокардиальной стимуляцией правого желудочка. Клиническая значимость неинвазивного и инвазивного тестирования в предсказании эффективности антиаритмической терапии приблизительно одинакова. Однако, по некоторым данным, ЭФИ сердца более чувствительно в выявлении проаритмического действия фармакопрепаратов и поэтому обеспечивает большую безопасность их использования (С.П.Голицын, 2001).

В заключение необходимо отметить, что правильно подобранную, оправданно осторожную терапию антиаритмическими препаратами на сегодняшний день можно считать ведущим методом лечения больных с желудочковыми аритмиями.

### ***1.7. Проба сердечно-дыхательного синхронизма в количественной оценке регуляторно-адаптивного статуса организма***

Еще в прошлом веке сердечно-дыхательный синхронизм (СДС) был изучен у рыб, земноводных, млекопитающих в естественных условиях и условиях эксперимента. Самостоятельный СДС регистрировался у новорожденных детей с генерализованным судорожным синдромом, у взрослых людей при возникновении острой гипоксии и гиперкапнии. Как проявление СДС показана распространение возбуждения с сердечно-сосудистого на дыхательный центр при острой церебральной ишемии. Изучена динамическая активность коры головного мозга при иррадиации такого возбуждения. Описана активность скелетной мышцы, которая сокращается в такт дыхательных экскурсий.

В результате многочисленных исследований было высказано предположение о тесном функциональном единстве дыхательного и сердечно-сосудистого центров в организме (В.М.Покровский и соавт., 1986).

Явление СДС у людей выявлено при создании учения об иерархической природе генерации ритма сердца. Система формирования ритма сердца включает два уровня – мозговой (центральный) и внутрисердечный (периферический). В обычных условиях функционирования целостного организма животных и человека сформированный ритм сердца – результат взаимного влияния импульсов центрального происхождения, поступающих к пейсмейкерным структурам сердца по блуждающим нервам. Итогом является воспроизведение ритма импульсов сердцем, которые сформированы в продолговатом мозге (В.М.Покровский, 2010; V.M.Pokrovskii, L.V.Polischuk, 2016).

Важной предпосылкой для возникновения учения о формировании в продолговатом мозге сигналов, которые синхронизируют ритмы дыхания и сердцебиения, стали результаты опытов с кратковременным выключением из кровообращения сердца при понижении температуры. Так, во время развития клинической смерти у собак в ответ на прекращение кровообращения у них прекращались сердечные сокращения и дыхательные движения. При возникновении асистолии у ряда животных регистрировались отдельные вдохи, за каждым из которых появлялось сердечное сокращение (В.М.Покровский, М.А.Боброва, 1986).

В эксперименте было подтверждено распространение возбуждения из дыхательного на сердечный центр продолговатого мозга. Возникающие в эфферентных нейронах импульсы иррадируют к сердцу по волокнам блуждающих нервов, инициируя его ритмичные сокращения (В.М.Покровский, 2010). Подобные результаты получены в условиях гипоксии и нормотермии у разных видов млекопитающих. Установлено, что залпы эфферентных стимулов, генерирующиеся при острой гипоксии в дыхательных ядрах блуждающих нервов, стимулируют остановившееся сердце и проявляют свойства временного пейсмейкера (Н.И.Лосев, 1964).

Общность механизмов кардиального и респираторного ритмогенеза выявлена уже давно. Ганс Копхен, крупнейший исследователь механизмов формирования ритма дыхания, описывал способность одного и того же интернейрона, расположенного в области вагусного комплекса ядер продолговатого мозга инициирует импульсы и в ритме дыхания, и в ритме сердцебиения (Н.Коерчен, 1983). Позднее было установлено, что во время вдоха активность интернейрона соответствует сокращению диафрагмы, а при выдохе синхронизируется с кардиальным ритмом (В.М.Покровский, 2003)

Указанные данные стали предпосылкой для создания модели возникновения в центральной нервной системе сигналов, формирующих сердечный ритм. Дыхание – практически единственная вегетативная функция, доступная произвольной коррекции. Человек может сознательно изменять его параметры –

частоту и глубину. При тахипноэ возникают условия для возникновения единого респираторного и кардиального ритма дыхания вследствие иррадиации доминантного возбуждения дыхательного центра на сердечный, что и легло в основу алгоритма пробы СДС (В.М.Покровский, В.Г.Абушкевич, 2005).

Анализ механизмов иррадиации возбуждения между центрами продолговатого мозга с дальнейшим формированием эфферентных сигналов, передающихся кардиальным ритмогенным структурам по блуждающим нервам у человека невозможен ввиду необходимости применения инвазивных методов. Эксперимент был выполнен на собаках в условиях искусственно вызванного термотахипноэ (В.М.Покровский и соавт., 1986). Полученные данные свидетельствовали о проводниковой роли блуждающих нервов для сигналов, синхронизирующих сердце и дыхание, что в последующем нашло подтверждение в результатах множества опытов с участием животных (В.М.Покровский, 2010).

### ***1.8. Устройства для регистрации сердечно-дыхательного синхронизма***

Реализация идеи потребовала создания и постоянного совершенствования метода регистрации и анализа параметров СДС. Первый прибор, позволяющий графически регистрировать феномен синхронизации дыхательного и сердечного ритмов, был создан на базе быстродействующего самопишущего устройства М 3038-4 медицинского назначения.

С помощью усилительных модулей прибора параллельно синхронно регистрировались ЭКГ и пневмограмма. Отдельный модуль позволял задавать произвольную частоту фотосигнализатора, а один из регистрирующих каналов отмечал вспышки сигнализатора. Одновременная запись ЭКГ, пневмограммы и отметок вспышек фотосигнализатора на рулонной бумаге подвергалась дальнейшему анализу. Установление факта синхронизации сопоставлением на записи интервалов R-R ЭКГ, элементов пневмограммы и отметок вспышек сигнализатора, количественные анализ показателей СДС, составление отчета в

виде таблицы требовали существенных временных затрат (В.М.Покровский и соавт., 2003).

С появлением в 90-х годах комплексной лаборатории Conan для медицинских исследований стало возможным усовершенствовать технику регистрации и анализа СДС. Система Conan позволяла воспроизводить на дисплее визуальное сопоставление ЭКГ и пневмограммы на выбранном участке записи. При этом количественная оценка параметров оставалась трудоемкой, что предопределило потребность в создании компьютеризированной программы получения СДС с возможностью автоматического анализа его показателей (А.П.Кулаичев, А.Я.Каплан, 1994). Эта задача была впервые реализована в 2005 г. совместно со специалистами Кубанского государственного технологического университета под руководством В.С.Симанкова (С.В.Полищук, 2006).

Новые программно-аппаратный комплекс позволил существенно упростить процесс определения параметров СДС, чему в значительной степени способствовала возможность проведения пробы в условиях ограниченной площади (Ю.Г.Шийха, 2006). Экспериментально было установлено, что предпочтительным является комбинированный (звуковой и световой) стимулятор, при этом – звуковой эффективнее светового (С.В.Полищук, 2006; 2007). Последнее является принципиальным моментом при исследовании СДС у людей с нарушением слуха либо зрения (Ю.Л.Шульгатая, 2004).

Оптимизация оценки РАС требовала дальнейшей модернизации регистрирующего и анализирующего устройств на базе современных цифровых приборов для упрощения пробы и повышения ее доступности. Современная портативная автоматизированная система для регистрации СДС и анализа его параметров у человека была создана в 2008 г. на основе программного обеспечения прибора ВНС-Микро (Россия). Усовершенствованная система (рисунок 1.8.1) позволяет выполнять пробу СДС в автоматическом режиме при минимальном участии исследователя, а также корректировать частоту сигналов и продолжительность теста (В.М.Покровский и соавт., 2009).



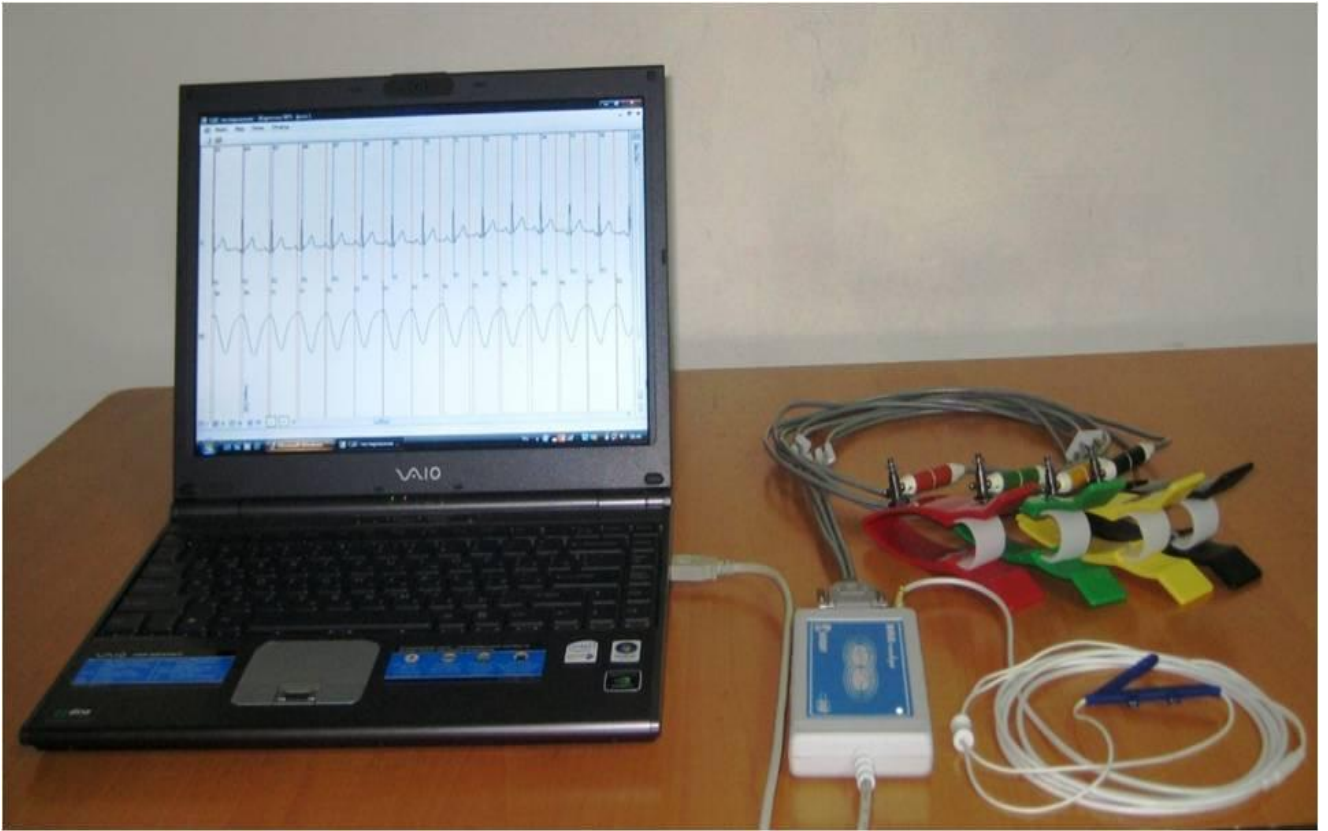


Рисунок 1.8.1. Портативная система для получения СДС и анализа его параметров у человека.

ВНС-Микро позволяет синхронно отображать на мониторе и записывать ритмограммы сердца и дыхания с отметками подачи комбинированного сигнала (зрительного и звукового). Исходно определяют параметры ритмограмм в покое, после чего испытуемому предлагается дышать в такт сигналу в течение 20-60 секунд. В процессе теста выполняется серия проб с 5% ростом частоты сигналов в последующей пробе, пока между интервалами R-R ЭКГ, идентичными элементами пневмограммы и отметками подачи комбинированного сигнала регистрируется развитие синхронизма (рисунки 1.8.2-5).

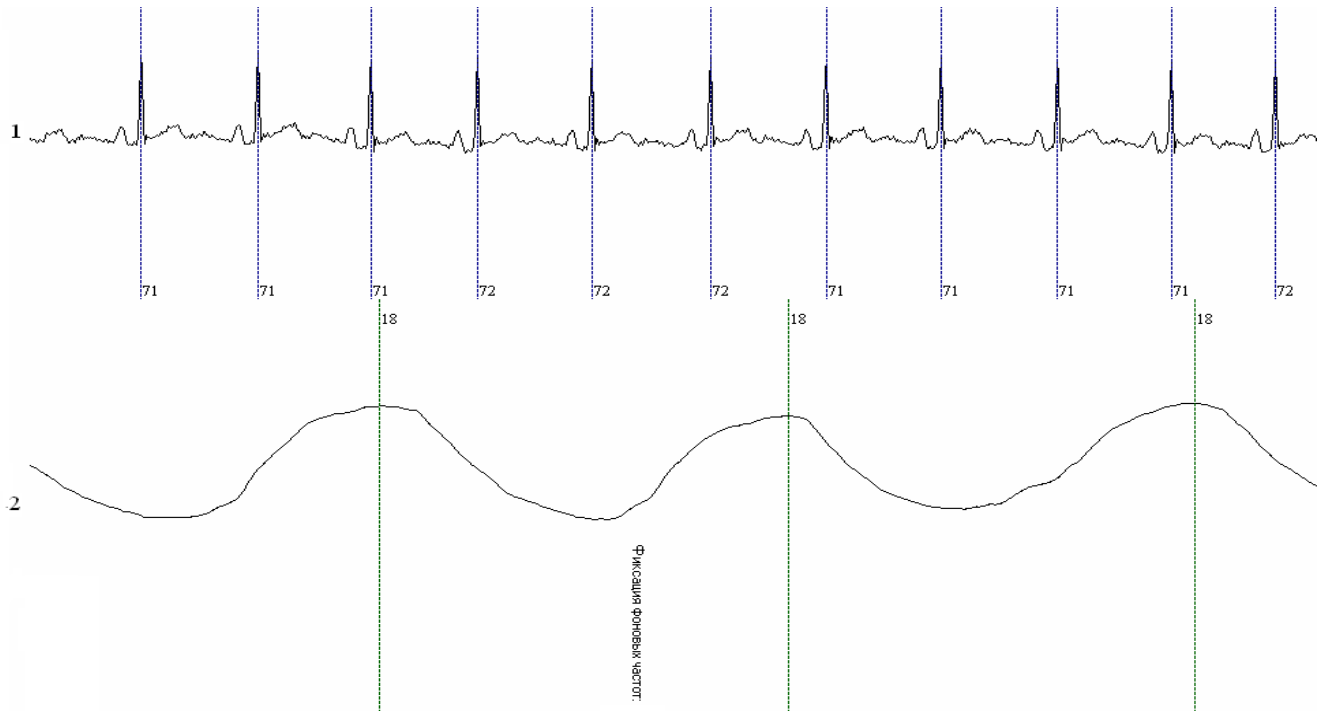


Рисунок 1.8.2. Исходные параметры пробы СДС.

Примечание: здесь и далее 1 – электрокардиограмма; 2 – пневмограмма; цифры – частота сердечных сокращений и дыхания в минуту.

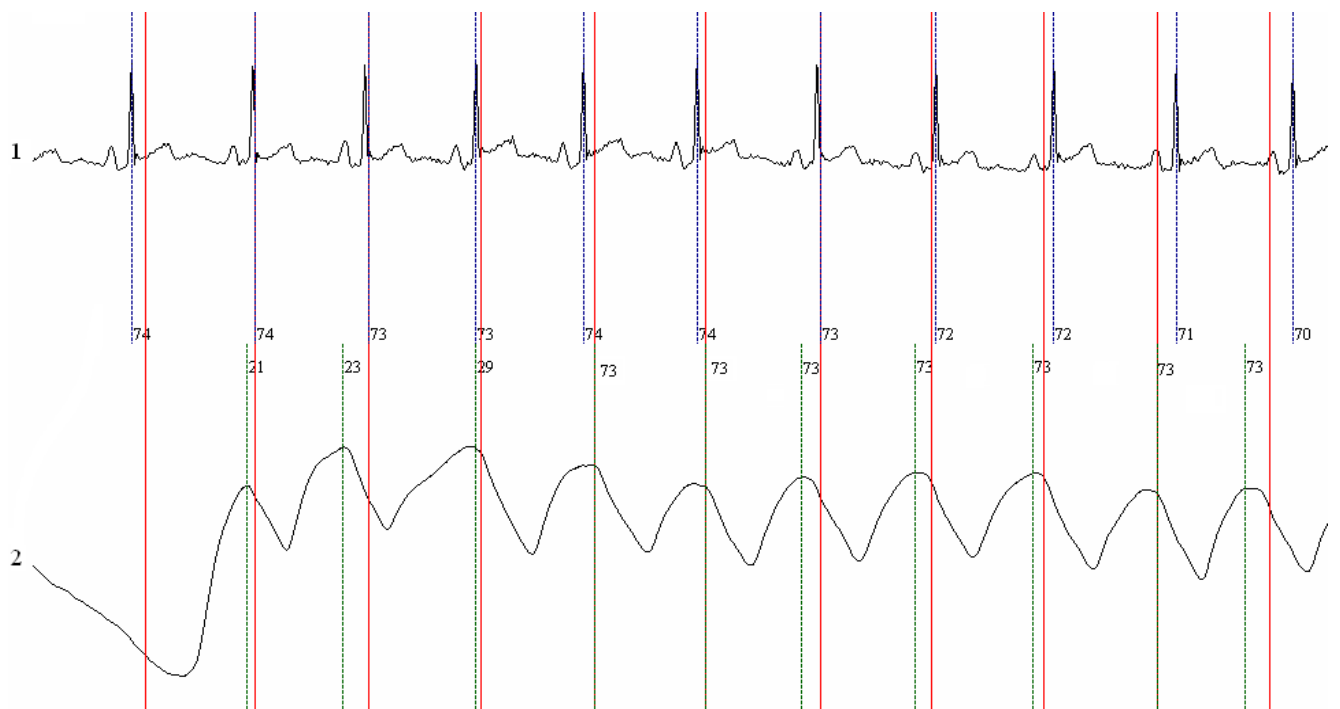


Рисунок 1.8.3. Начало пробы СДС.

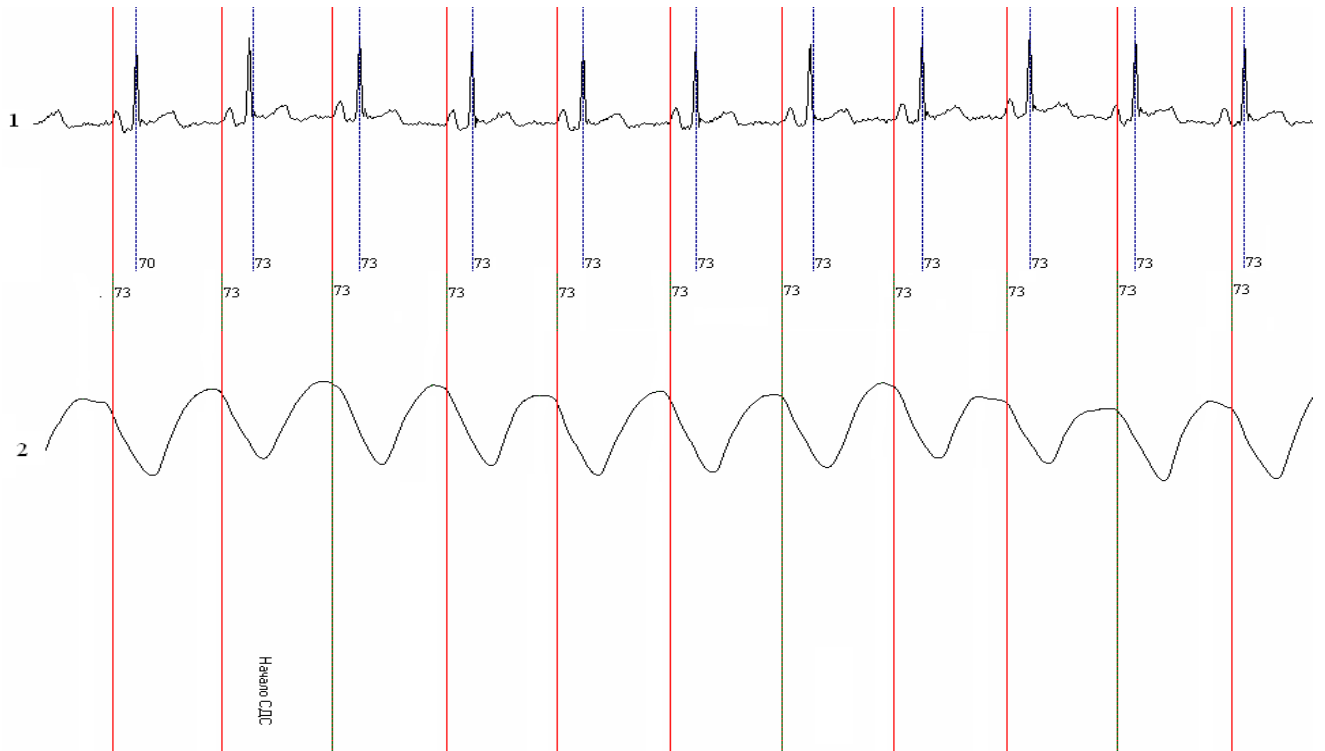


Рисунок 1.8.4. Развитие СДС.

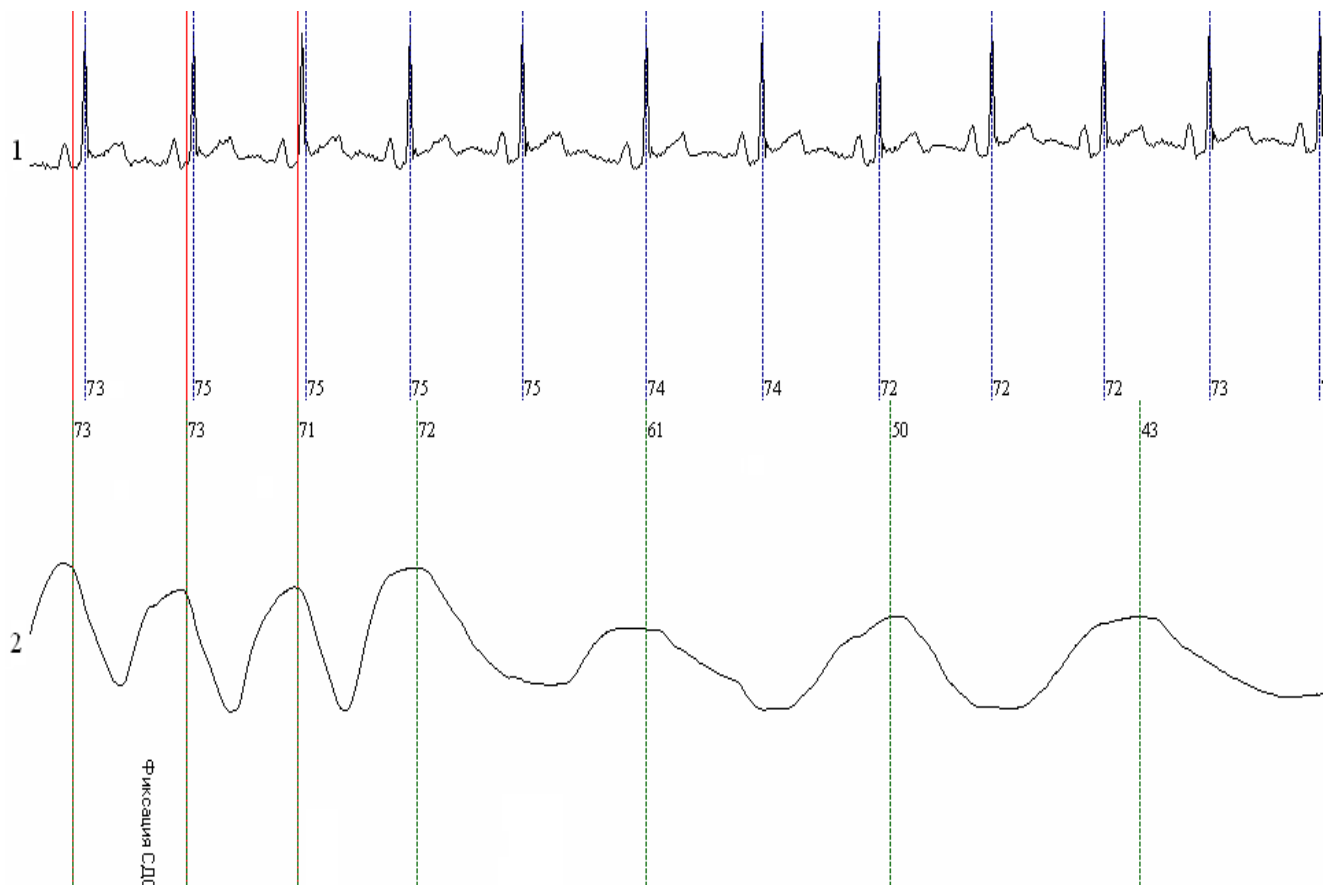


Рисунок 1.8.5. Прекращение пробы СДС.

При развитии СДС в центральной нервной системе человека реализуется цепочка процессов:

- восприятие, переработка и оценка частотной характеристики сигнала стимулятора,
- формирование задачи управления частотой дыхания,
- произвольная синхронизация дыхания с сигналами стимулятора,
- иррадиация возбуждения с респираторного центра продолговатого мозга на кардиальный с синхронизацией их ритмов;
- распространение залпов импульсов по блуждающим нервам.

На периферии происходит взаимодействие с проприетарными кардиальными ритмогенными структурами с последующим развитием ЧСС, заданной произвольным ритмом дыхания. Таким образом, СДС формируется при участии различных уровней нервной системы (В.М.Покровский, 2010).

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Характеристика контингента обследованных и дозы применяемых фармакопрепаратов

В исследовании участвовало 90 человек с ЖНРС на фоне гипертонической болезни (ГБ) II-III стадий с сохранной систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$ ) (таблица 2.1.1).

Таблица 2.1.1

Объект исследования

Диагноз	Количество пациентов				Всего
	30-40 лет	41-50 лет	51-60 лет	61-70 лет	
Всего	6 (7%)	15 (17%)	37 (41%)	32 (35%)	90 (100%)

После комплексного клинико-инструментального обследования и количественной оценки 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 использовался соталол (сотагексал фирмы Salutas Pharma, Германия). Начальная доза для бисопролола и небиволола составляла 2,5 мг/сутки в 1 прием, 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 – 320 мг/сутки, лизиноприла – до 40 мг/сутки, учитывая показатели гемодинамики и субъективную индивидуальную переносимость (таблица 2.1.2).

Исходная характеристика пациентов с ЖНРС и дозы основных фармакопрепаратов (M±SD)

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

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

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±18,1 мг/сутки, группа II (n=12) 93,1±16,6 мг/сутки, группа III (n=12) 94,1±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±4,4 мг/сутки, в группе II (n=9) 16,1±4,6 мг/сутки, в группе III (n=11) 15,1±4,9 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 побочного действия.

Критерии включения: пациенты в возрасте от 30 до 70 лет с ЖНРС I-IV градаций по классификации В.Lowm, I-II групп по классификации J.T.Bigger, 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 в ближайшие 12 месяцев, стенокардия напряжения, артериальная гипертензия 3 степени, ХСН III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) 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., приложение 3).

## ***2.2. Методы исследования***

Исходно и через 24 недели медикаментозной терапии выполнялись:

1. Клиническое обследование – оценка анамнеза (длительность существования ЖНРС, ГБ, ИБС, наличие системных осложнений и органических дисфункций, наследственность, проводимое ранее лечение), жалоб, физикальных данных, сопутствующих заболеваний, способствующих возникновению ЖНРС.

2. Лабораторное обследование – стандартными методами в клинической лаборатории определялись гематологические (уровни лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов и лейкоцитарной формулы) и биохимические параметры крови (глюкоза, креатинин, калий, натрий, общий холестерин и триглицериды).

3. Количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса (РАС) – посредством пробы СДС на аппарате ВНС-Микро (Россия). В ходе пробы анализировались нижняя граница и верхняя граница диапазона синхронизации (ДС), ДС, длительность развития синхронизма на минимальной границе (ДРСmin) и максимальной границе ДС, исходная ЧСС, рассчитывался индекс РАС (индекс  $РАС = ДС / ДРСmin \times 100$ ) (В.М.Покровский и соавт., 2009). Индекс РАС 100 и более – РАС высокий, от 99 до 50 – хороший, от 49 до 25 – удовлетворительный, от 24 до 10 – низкий, 9 и менее – неудовлетворительный (В.М.Покровский и соавт., 2009; В.М.Покровский, 2010).

Для получения достоверных результатов и предупреждения возможных ошибок перед тестированием исследуемым тщательно разъяснялись цель исследования, его продолжительность, методика проведения, возможное количество тестов. Проба проводилась через несколько часов после еды (натошак), в расслабленном состоянии и при отсутствии явлений каких-либо инфекционных заболеваний. За 24 часа до тестирования исключались курение, прием алкогольных и кофеинсодержащих напитков. Для удобства проба выполнялось в легкой спортивной одежде.

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

5. ЭХОКГ – в В-режиме и М-режиме, с оценкой диастолической функции ЛЖ при импульсно-волновой и тканевой доплерографии на ультразвуковом аппарате АЛОКА SSD 5500 (Япония) датчиком с частотой колебаний 3,5 МГц для определения структурного и функционального состояния сердца (R.M.Lang et al., 2005). Визуализацию структур сердца осуществляли из парастернального и



верхушечного доступов по длинной и короткой осям в положении обследуемого на левом боку или спине.

Вычисления проводились, как правило, двумя независимыми исследователями. Определяли следующие параметры: конечный диастолический размер (КДР) и ФВ ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки (ЗС) ЛЖ, индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ, ФВ ЛЖ, передне-задний диаметр левого предсердия (ЛП), максимальную скорость кровотока в фазу быстрого наполнения ЛЖ ( $V_E$ ), максимальную скорость кровотока в систолу предсердий ( $V_A$ ), максимальную скорость движения митрального кольца в раннюю диастолу ( $V_{e'}$ ), максимальную скорость движения митрального кольца в позднюю диастолу ( $V_{a'}$ ), время замедления трансмитрального диастолического потока E (DT), время изоволюмической релаксации ЛЖ (ВИВР).

6. Триплексное сканирование общих сонных артерий (ОСА) – на ультразвуковом аппарате ALOKA SSD 5500 (Япония) линейным датчиком с частотой колебаний 7-10 МГц (С.Э.Лелюк, В.Г.Лелюк, 2003). Оценивались анатомия сосудов, толщина комплекса интима-медиа (КИМ) общих сонных артерий, определялись показатели кровотока с использованием режима доплерографии и цветного сканирования с целью выявления атеросклеротических бляшек, пристеночных тромбобразований в просвете, структурных и топографических дефектов.

7. Тест с 6-минутной ходьбой (ШМХ) – с целью подтверждения/исключения ХСН, определения ее ФК (Ю.А.Васюк, 2012). После измерения исходных артериального давления (АД), ЧСС и регистрации ЭКГ, пациенты ходили по измеренному коридору в своем темпе, стараясь пройти наибольшее расстояние за 6 минут, при этом не исключались остановки и отдых во время теста, ходьба возобновлялась по мере возможности. Исследование прекращалось в случаях возникновения выраженной одышки, головокружения, боли в грудной клетке и в ногах. Оценивалась пройденная дистанция.

8. 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). Определялись максимальная нагрузка и двойное произведение. В протоколе исследования четыре ступени нагрузок: 1-я – скорость 2,7 km/h, угол подъема 10%, 2-я – 4 km/h и 12%, 3-я – 5,5 km/h и 14%, 4-я – 6,8 km/h и 16% соответственно с возможной продолжительностью каждой ступени по 3 минуты.

9. Оценка качества жизни с применением опросника «Качество жизни больного с аритмией» (А.Б.Прокофьев, 2013). Опросник включал в себя 21 вопрос с дифференцированной индивидуальной субъективной оценкой, выражаемой количеством негативных баллов (рисунок 2.2.1). Наилучшая субъективная оценка качества жизни – 0 баллов, наихудшая оценка – 105 баллов.

10. Суточное мониторирование ЭКГ – на аппарате МИОКАРД ХОЛТЕР (Россия) с целью определения ЖНРС, эффективности медикаментозной терапии (Ю.А.Васюк, 2012). Изучались базовый ритм сердца, минимальная, максимальная и средняя ЧСС, присутствие суправентрикулярной эктопии, количество и виды ЖНРС.

11. Суточное мониторирование АД – на аппарате МН СДП 2 (Россия) с целью определения суточного профиля АД, эффективности медикаментозной терапии (Ю.А.Васюк, 2012). В дневное и ночное время оценивались средние значения систолического АД и диастолического АД, индекса времени (ИВ) систолического АД и диастолического АД. Повышенными значениями в днем являлись среднее систолическое АД больше 140 и диастолическое АД больше 90 мм рт. ст., ИВ САД и ДАД больше 30%; повышенными значениями ночью – среднее систолическое АД больше 125 и диастолическое АД больше 80 мм рт. ст., ИВ САД и ДАД больше 30%. Повышенными считались показатели среднесуточного пульсового АД больше 53 мм рт. ст. и величины утреннего подъема систолического АД больше 56 и диастолического АД больше 36 мм рт. ст.

## Анкета «Качество жизни больного с аритмией»

Ф.И.О. пациента \_\_\_\_\_ С.А.

Мешала ли Вам аритмия жить так, как хотелось бы в течение последнего месяца из-за:					
1	болеи в области сердца?	0,1,2,3,4,5	11	побочных эффектов лекарств?	0,1,2,3,4,5
2	приступов одышки?	0,1,2,3,4,5	12	затруднений в сексуальной сфере?	0,1,2,3,4,5
3	приступов головокружения?	0,1,2,3,4,5	13	быстрой утомляемости?	0,1,2,3,4,5
4	затруднений в отдыхе?	0,1,2,3,4,5	14	затруднений в работе?	0,1,2,3,4,5
5	отказа от вредных привычек?	0,1,2,3,4,5	15	ограничений в любимой еде?	0,1,2,3,4,5
6	фиксации внимания на работе сердца?	0,1,2,3,4,5	16	изменения в отношениях с близкими?	0,1,2,3,4,5
7	снижения настроения?	0,1,2,3,4,5	17	необходимости лечения?	0,1,2,3,4,5
8	появления беспокойства за свое здоровье?	0,1,2,3,4,5	18	ограничения физических усилий?	0,1,2,3,4,5
9	необходимости избегать стрессовых ситуаций?	0,1,2,3,4,5	19	затруднения в поездках?	0,1,2,3,4,5
			20	ухудшения сна?	0,1,2,3,4,5
10	дополнительных расходов?	0,1,2,3,4,5	21	неприятных ощущений в области сердца?	0,1,2,3,4,5
Варианты ответов: 0 - нет, 1 - очень мало, 5 - очень много					
Наивысшее качество жизни - 0 баллов; наиболее низкое - 105 баллов					

Общее количество баллов \_\_\_\_\_

39

Врач \_\_\_\_\_

Шубицадзе И.З.

Шубицадзе И.З.

Дата 13.12.2022.

Рисунок 2.2.1. Опросник «Качество жизни больного с аритмией».

### ***2.3. Статистические методы анализа***

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью пакета программ STATISTICA (версия 6.0), с применением метода вариационной статистики, 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 РАС (С.Гланц, 1998; О.Ю.Реброва, 2006). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Анализировались данные выполненных полностью протоколов исследования.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### *3.1. Оценка влияния комбинированной терапии с применением бисопролола на регуляторно-адаптивный статус пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца*

По данным пробы СДС в группе I отмечалось снижение PAC (таблица 3.1.1, рисунок 3.1.1): увеличивалась ДРСmin (на 27,5%); уменьшались ДС (на 22,2%) и индекс PAC (на 40,6%).

Таблица 3.1.1

Результаты пробы СДС в группе I  
исходно и через 24 недели терапии (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 PAC	59,5±12,9	35,3±9,2**

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

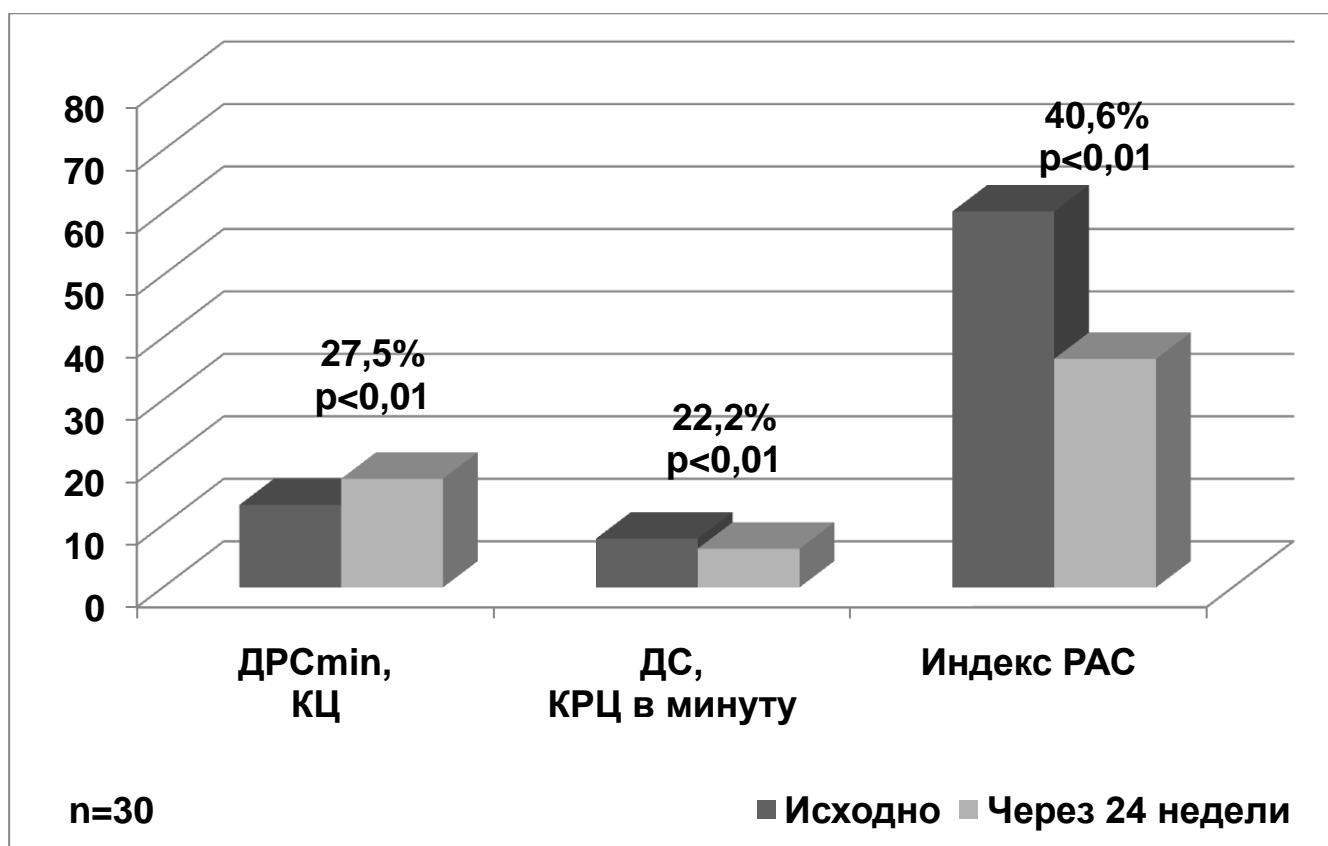


Рисунок 3.1.1. Влияние терапии с бисопрололом на основные параметры пробы СДС у пациентов с ЖНРС.

Данные ЭХОКГ в группе I свидетельствовали о регрессе ремоделирования левых отделов сердца и улучшении диастолической функции ЛЖ (таблица 3.1.2, рисунки 3.1.2-4): увеличивались  $V_E$  (на 15,2%),  $V_E/V_A$  (на 36,4%),  $Ve'$  (на 38,6%),  $Va'$  (на 12,7%),  $Ve'/Va'$  (на 8,3%), DT (на 41,5%); уменьшались КДР ЛЖ (на 1,9%), толщина МЖП (на 7,5%), передне-задний диаметр ЛП (на 3,8%),  $V_A$  (на 13,3%),  $V_E/Ve'$  (на 12,1%); существенно не изменялись толщина ЗС, ИММ, ФВ и ВИВР ЛЖ. С помощью триплексного сканирования ОСА существенной динамики толщины КИМ не выявлялось (таблица 3.1.2, рисунок 3.1.4).

Результаты ЭХОКГ и триплексного сканирования ОСА в группе I  
исходно и через 24 недели терапии (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**
КИМ ОСА, mm	0,80±0,09	0,78±0,09

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; КИМ ОСА – комплекс интима-медиа общей сонной артерии.

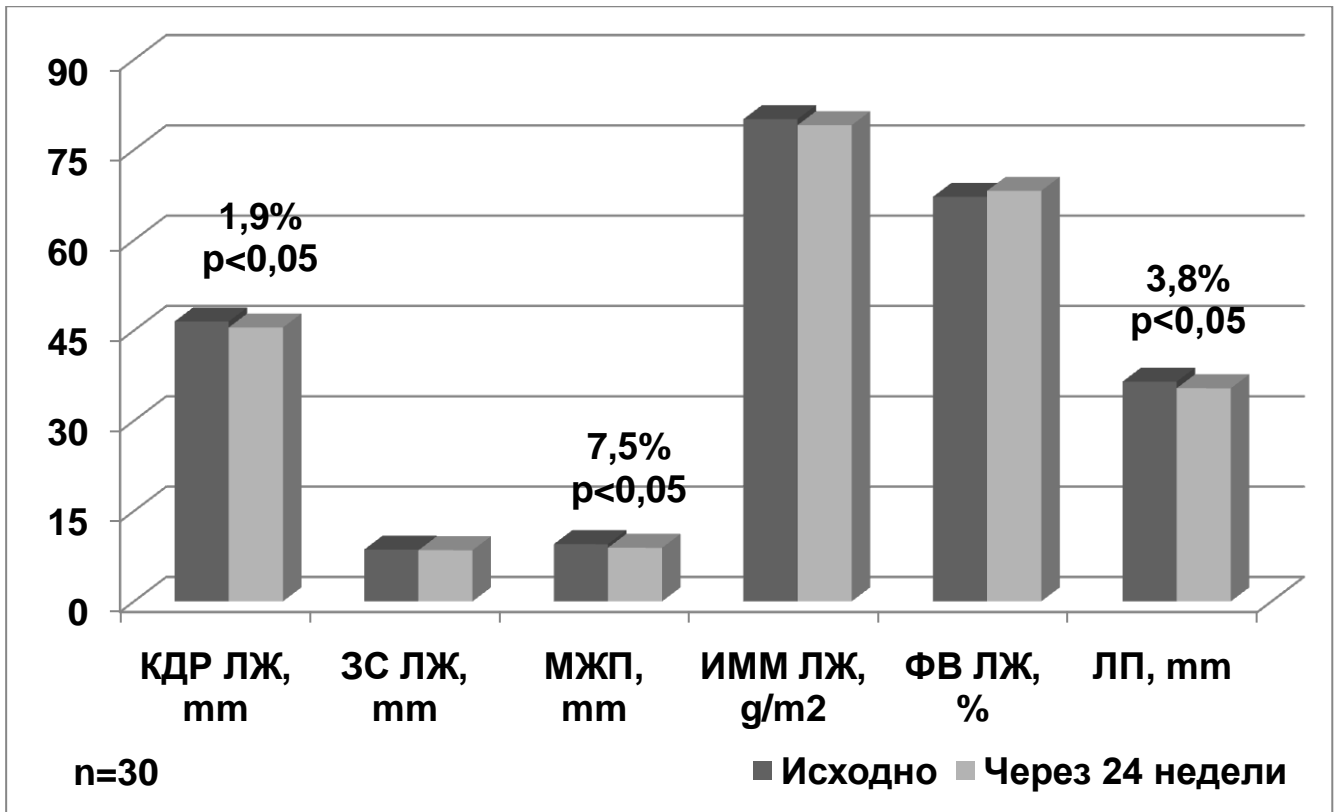


Рисунок 3.1.2. Влияние терапии с бисопрололом на структурно-функциональные параметры ЭХОКГ у пациентов с ЖНРС.

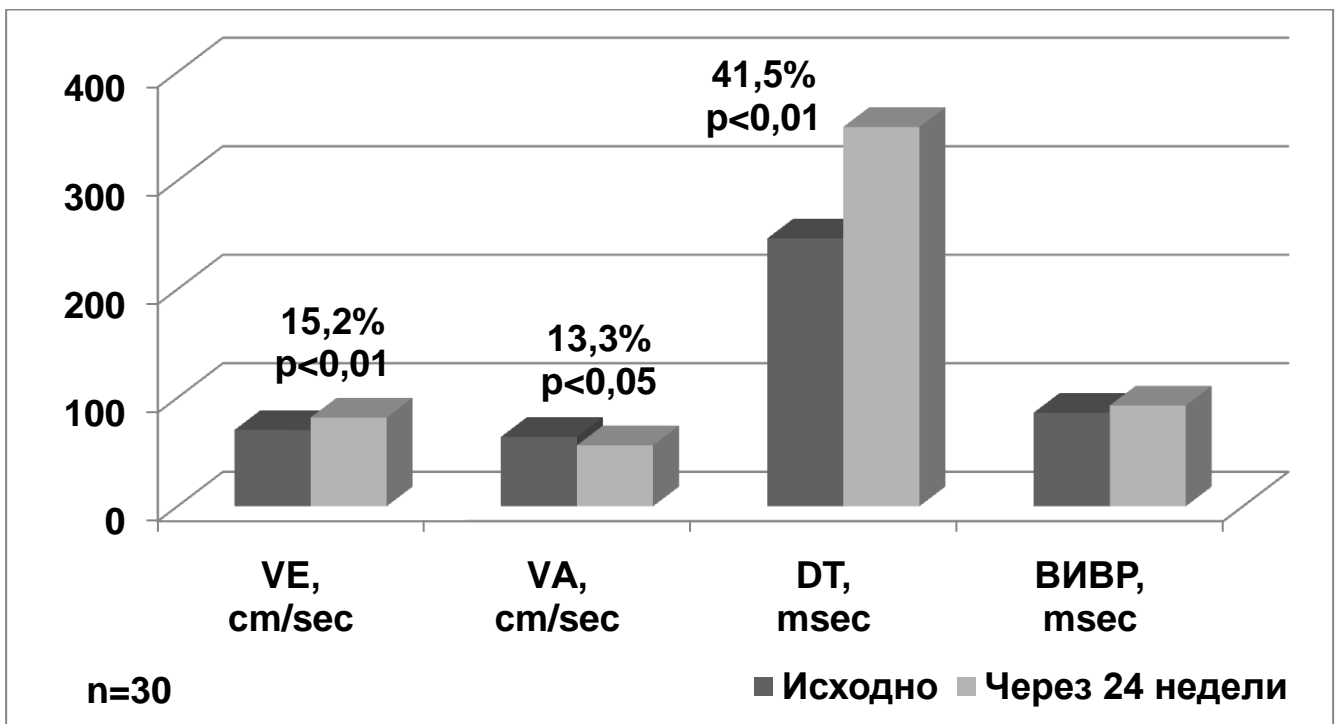


Рисунок 3.1.3. Влияние терапии с бисопрололом на основные параметры импульсно-волновой доплерографии сердца у пациентов с ЖНРС.



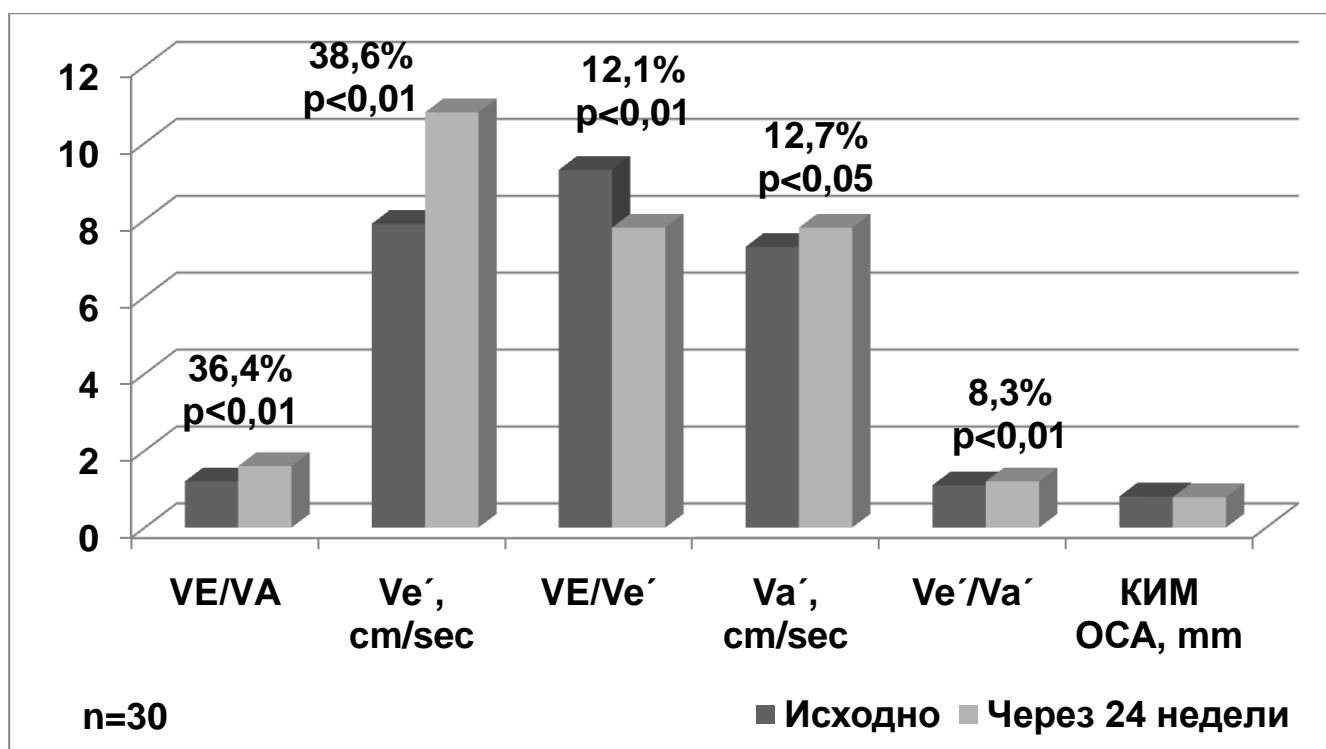


Рисунок 3.1.4. Влияние терапии с бисопрололом на основные параметры диастолической функции ЛЖ и толщину комплекса интима-медиа ОСА у пациентов с ЖНРС.

В группе I отмечалось повышение толерантности к физической нагрузке (таблица 3.1.3, рисунки 3.1.5-7): 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.

Результаты теста с ШМХ и тредмил-теста в группе I  
исходно и через 24 недели терапии (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	8,7±1,9	9,5±2,0*
Двойное произведение	279,4±24,2	228,7±22,3**

Примечание: здесь и далее ШМХ – шестиминутная ходьба.

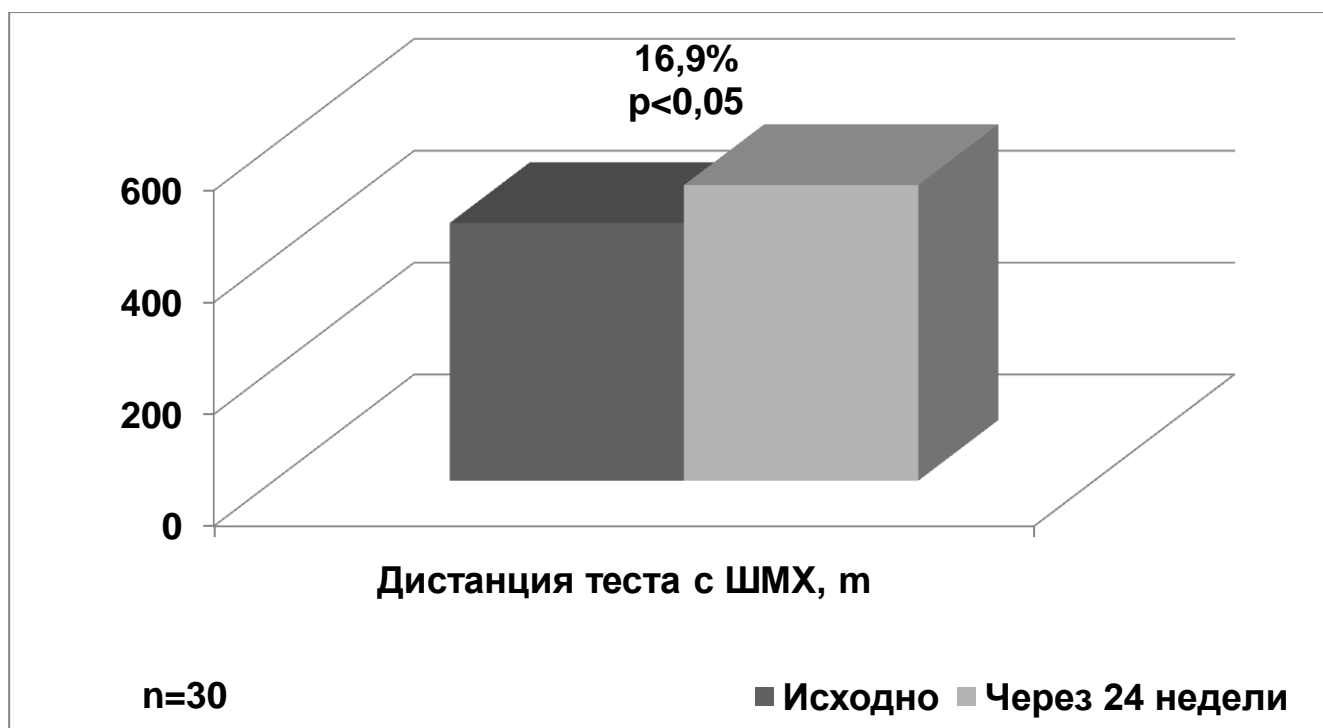


Рисунок 3.1.5. Влияние терапии с бисопрололом на дистанцию теста с ШМХ у пациентов с ЖНРС.

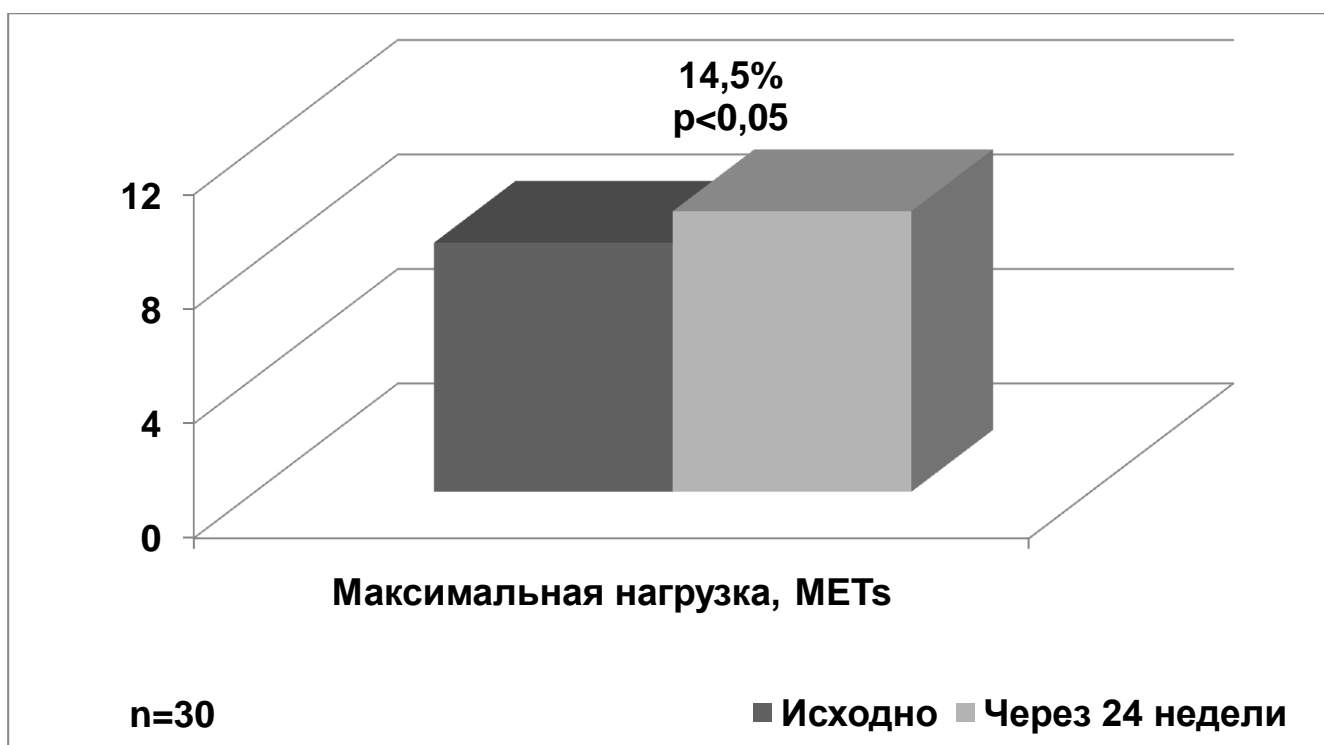


Рисунок 3.1.6. Влияние терапии с бисопрололом на максимальную нагрузку по результатам тредмил-теста у пациентов с ЖНРС.

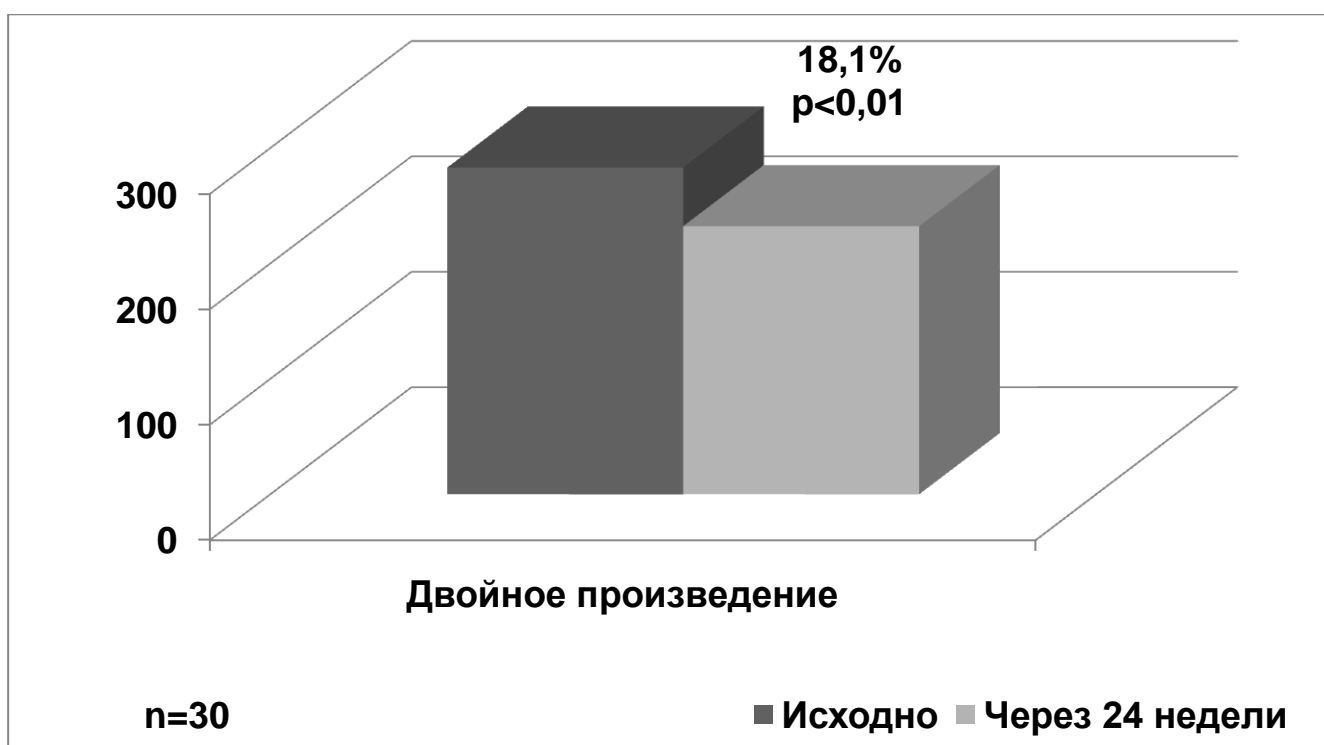


Рисунок 3.1.7. Влияние терапии с бисопрололом на двойное произведение по результатам тредмил-теста у пациентов с ЖНРС.

Данные опросника качества жизни в группе I указывали на повышение качества жизни: сумма негативных баллов уменьшалась на 28,3% (таблица 3.1.4, рисунок 3.1.8).

Результаты суточного мониторирования ЭКГ в группе I демонстрировали адекватную антиаритмическую эффективность лечения (таблица 3.1.4, рисунок 3.1.9): уменьшались средняя ЧСС (на 21,4%), общее количество желудочковых экстрасистол (на 71,9%) и эпизодов желудочковой аллоритмии (на 79,7%). Целевой регресс ЖНРС достигался у 83% пациентов.

Таблица 3.1.4

Результаты опросника качества жизни и суточного мониторирования ЭКГ в группе I исходно и через 24 недели терапии (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*

Примечание: здесь и далее ЧСС – частота сердечных сокращений.

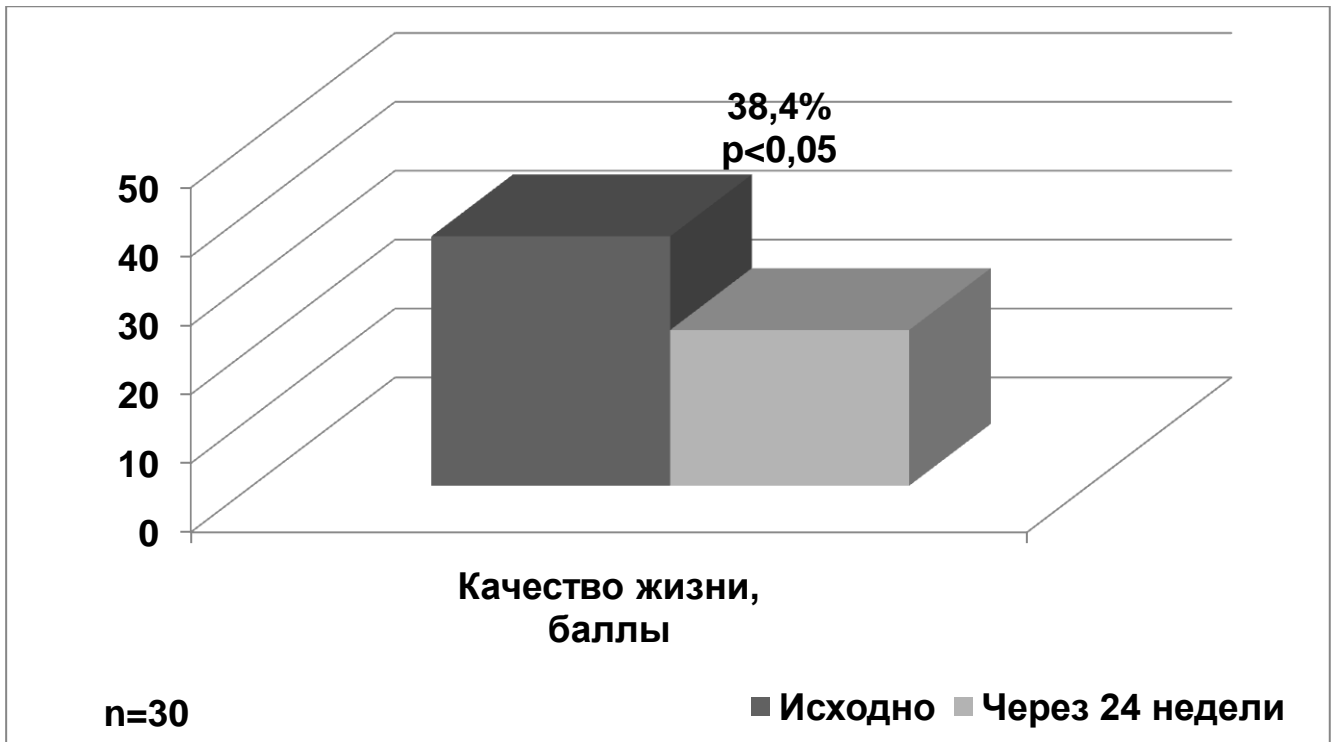


Рисунок 3.1.8. Влияние терапии с бисопрололом на сумму негативных баллов по результатам опросника качества жизни у пациентов с ЖНРС.

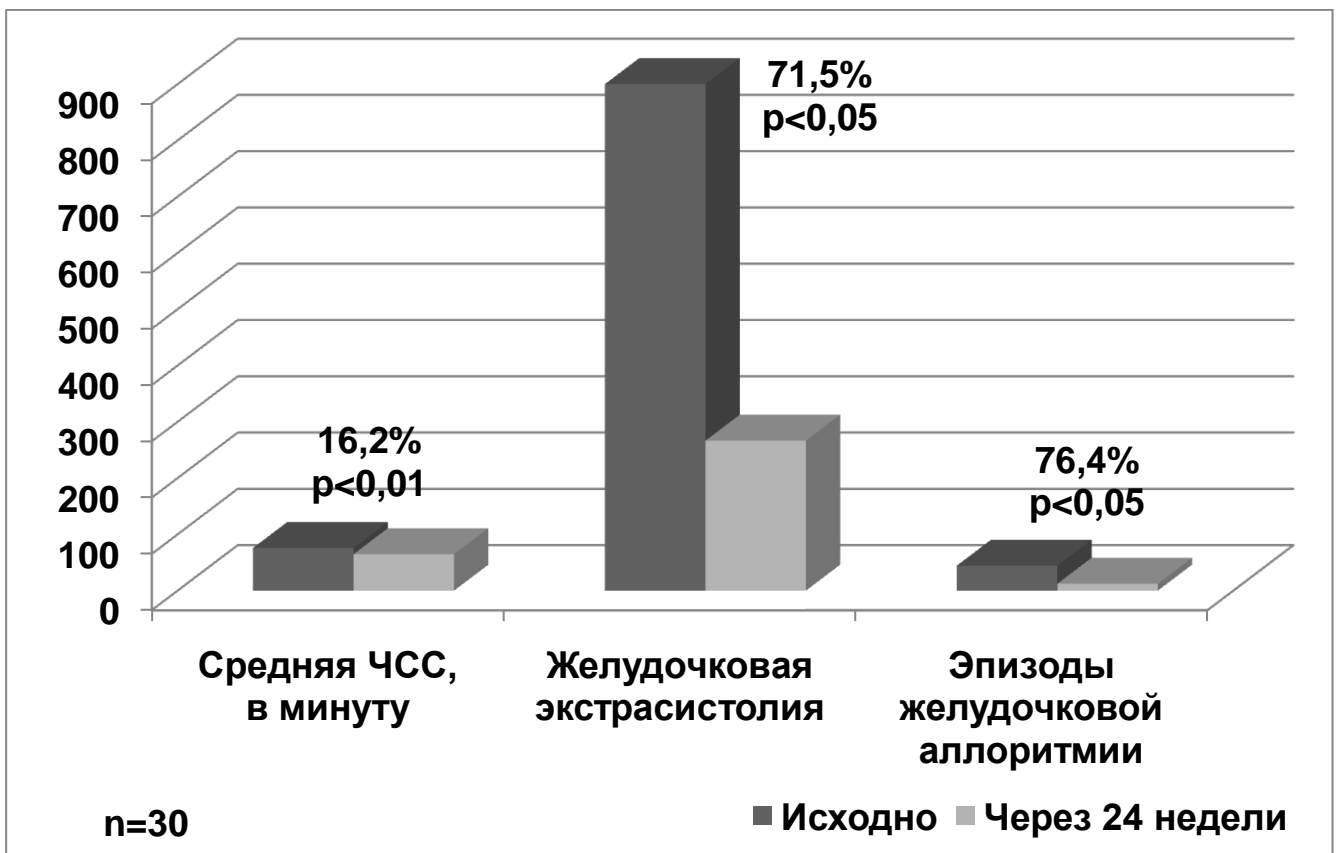


Рисунок 3.1.9. Влияние терапии с бисопрололом на параметры суточного мониторингирования ЭКГ у пациентов с ЖНРС.

Данные суточного мониторирования АД в группе I свидетельствовали об адекватном контроле артериальной гипертензии (таблица 3.1.5, рисунки 3.1.10-11): снижались систолическое АД (на 21,0% днем и 12,8% ночью), ИВ систолического АД (на 55,4% днем и 61,9% ночью), диастолическое АД (на 17,9% днем и 14,0% ночью), ИВ диастолического АД (на 55,1% днем и 48,4% ночью). Целевые значения АД достигались у 87% пациентов.

В группе I нежелательное действие фармакотерапии отмечалось в 17% случаев: сухой кашель (n=1), диспепсия (n=1), сонливость (n=1), эректильная дисфункция (n=2). Указанные проявления носили слабовыраженный и преходящий характер, не требовали отмены назначенного лечения или исключения из исследования.

Таблица 3.1.5

Результаты суточного мониторирования АД в группе I  
исходно и через 24 недели терапии (M±SD)

Параметр	Исходно (n=30)		Через 24 недели (n=30)	
	День	Ночь	День	Ночь
Систолическое АД, mm Hg.	160,7±9,1	136,4±6,9	126,9±5,6*	118,9±5,2*
ИВ систолического АД, %	62,5±6,3	56,2±8,1	27,9±4,5*	21,4±5,3**
Диастолическое АД, mm Hg.	100,1±7,1	92,3±6,7	82,2±6,3*	79,4±5,1*
ИВ диастолического АД, %	54,3±6,3	47,9±6,6	24,4±3,2*	24,7±3,6*

Примечание: здесь и далее АД – артериальное давление; ИВ – индекс времени.

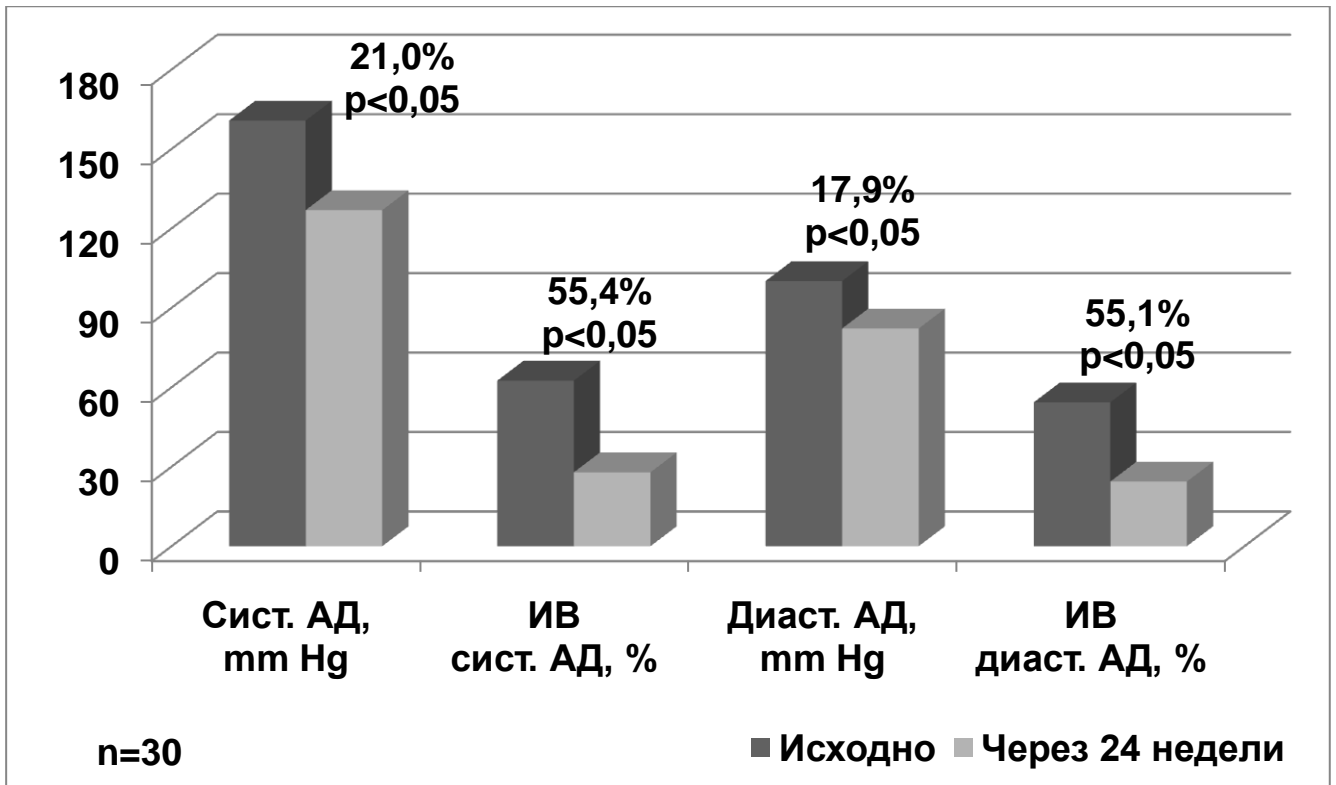


Рисунок 3.1.10. Влияние терапии с бисопрололом на параметры дневного профиля АД у пациентов с ЖНРС.

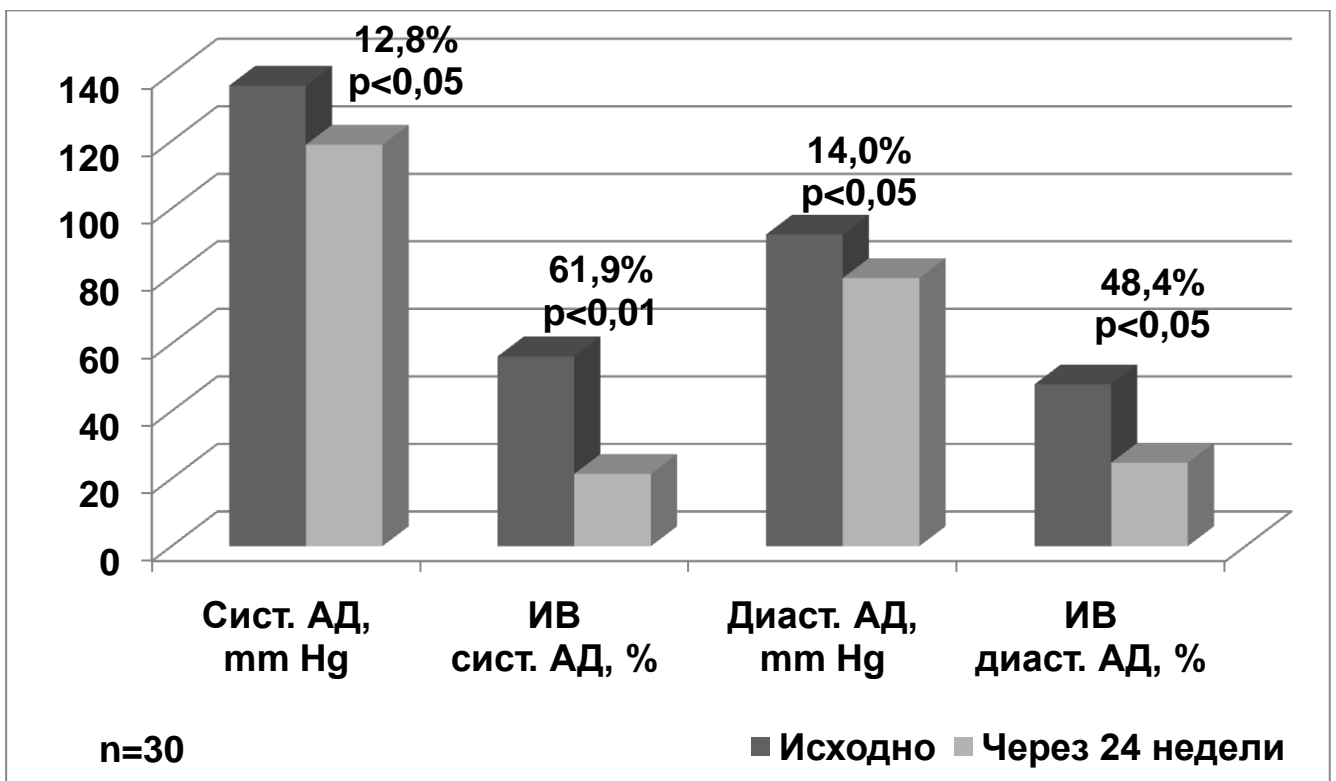


Рисунок 3.1.11. Влияние терапии с бисопрололом на параметры ночного профиля АД у пациентов с ЖНРС.

**3.2. Оценка влияния комбинированной терапии с применением небиволола на регуляторно-адаптивный статус пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца**

По данным пробы СДС в группе II отмечалось повышение PAC (таблица 3.2.1, рисунок 3.2.1): увеличивались ДС (на 35,1%) и индекс PAC (на 26,8%); существенно не изменялась ДРСmin.

Таблица 3.2.1

Результаты пробы СДС в группе II  
исходно и через 24 недели терапии (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 PAC	61,6±12,4	78,1±11,9*



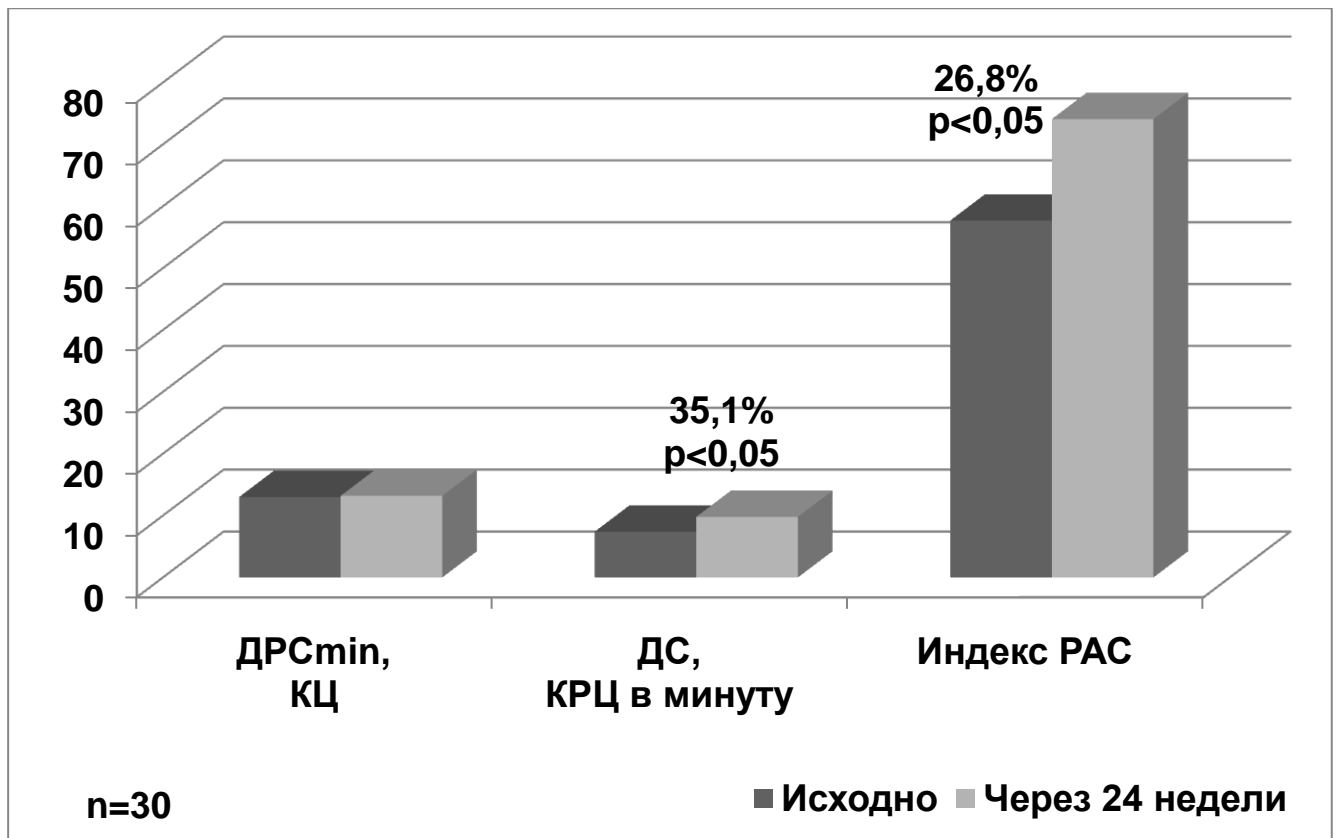


Рисунок 3.2.1. Влияние терапии с небивололом на основные параметры пробы СДС у пациентов с ЖНРС.

Данные ЭХОКГ в группе II свидетельствовали о регрессе ремоделирования левых отделов сердца и улучшении диастолической функции ЛЖ (таблица 3.2.2, рисунки 3.2.2-4): 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%),  $DT$  (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. При триплексном сканировании существенной динамики толщины КИМ ОСА не выявлялось (таблица 3.2.2, рисунок 3.2.4).

Результаты ЭХОКГ и триплексного сканирования ОСА в группе II  
исходно и через 24 недели терапии (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
Ve', cm/sec	7,9±2,3	9,8±3,1**
Va', cm/sec	7,3±2,0	8,0±2,2*
Ve'/Va'	1,1±0,3	1,3±0,4**
V <sub>E</sub> /Ve'	10,1±2,7	8,2±2,1**
КИМ ОСА, mm	0,85±0,13	0,83±0,16

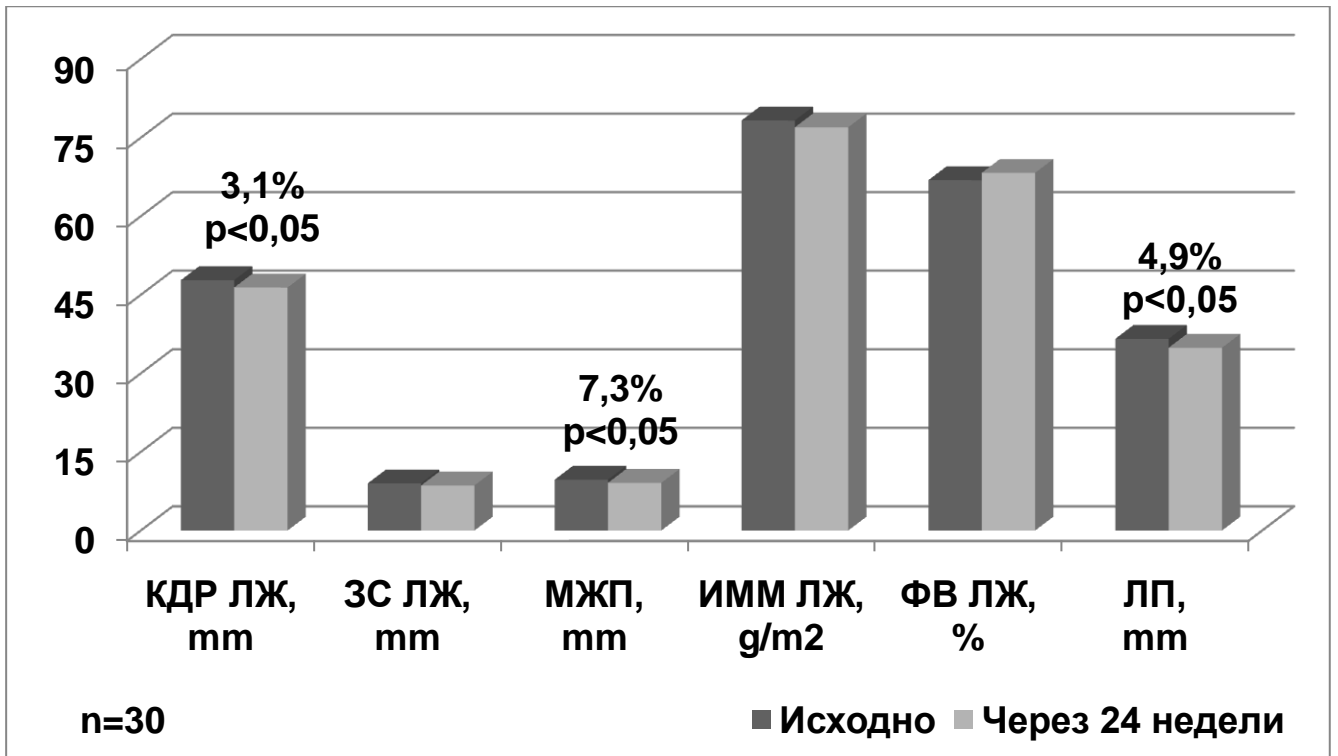


Рисунок 3.2.2. Влияние терапии с небивололом на структурно-функциональные параметры ЭХОКГ у пациентов с ЖНРС.

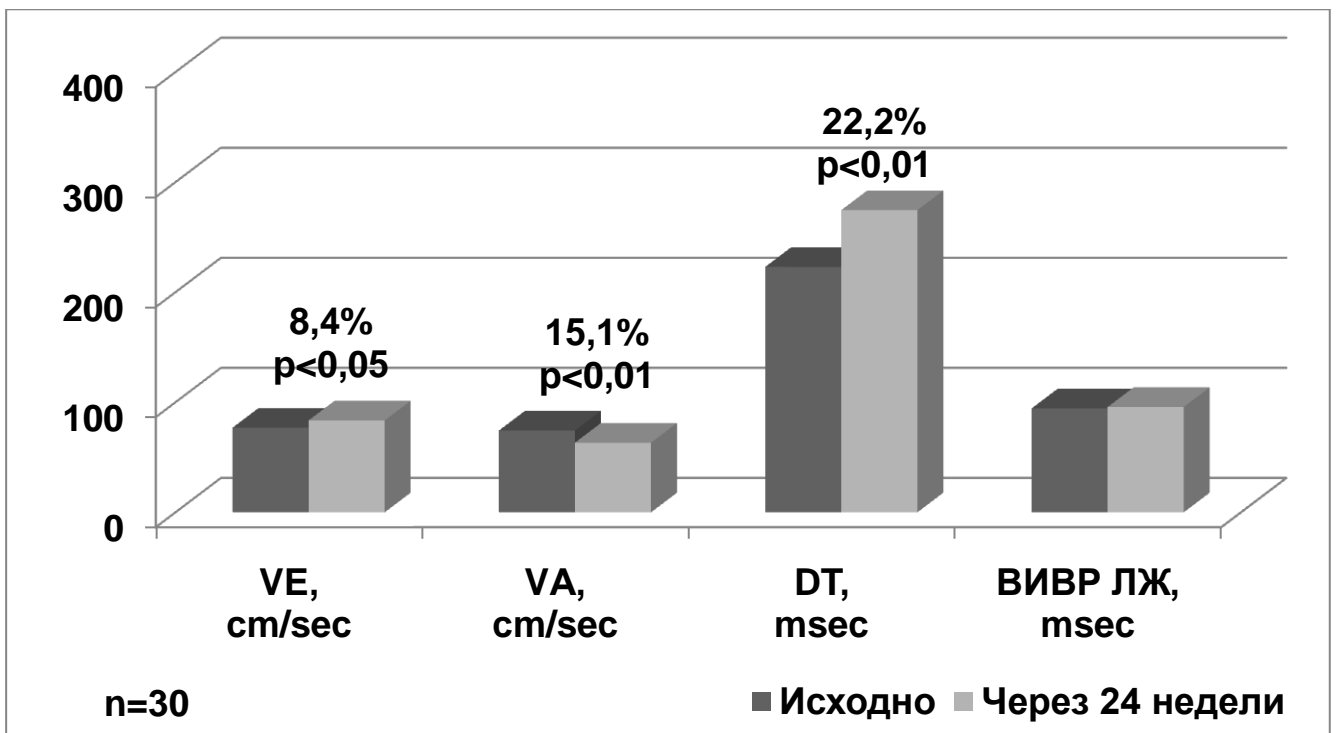


Рисунок 3.2.3. Влияние терапии с небивололом на основные параметры импульсно-волновой доплерографии сердца у пациентов с ЖНРС.

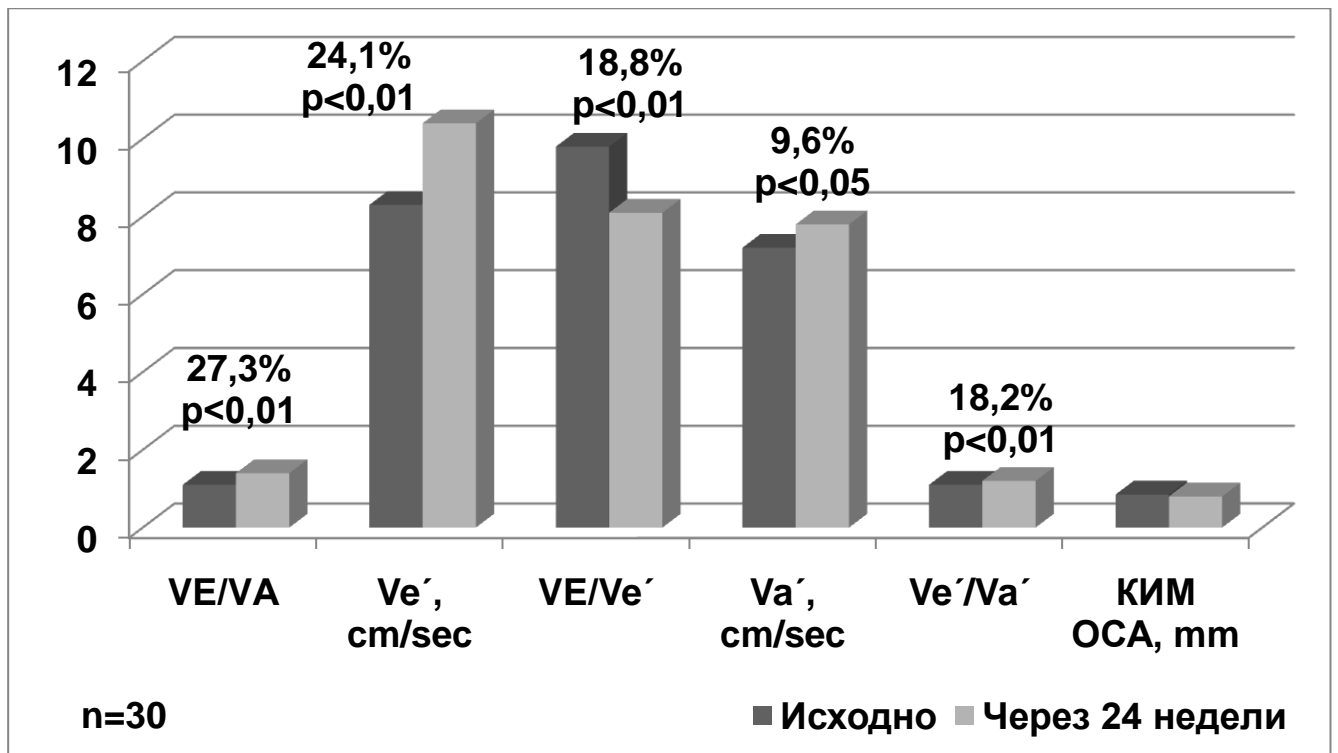


Рисунок 3.2.4. Влияние терапии с небивололом на основные параметры диастолической функции ЛЖ и толщину комплекса интима-медиа ОСА у пациентов с ЖНРС.

В группе II отмечалось увеличение толерантности к физической нагрузке (таблица 3.2.3, рисунки 3.2.5-7): 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 3.2.3

Результаты теста с ШМХ и тредмил-теста в группе II  
исходно и через 24 недели терапии (M±SD)

Параметр	Исходно (n=30)	Через 24 недели (n=30)
Дистанция теста с ШМХ, м	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**

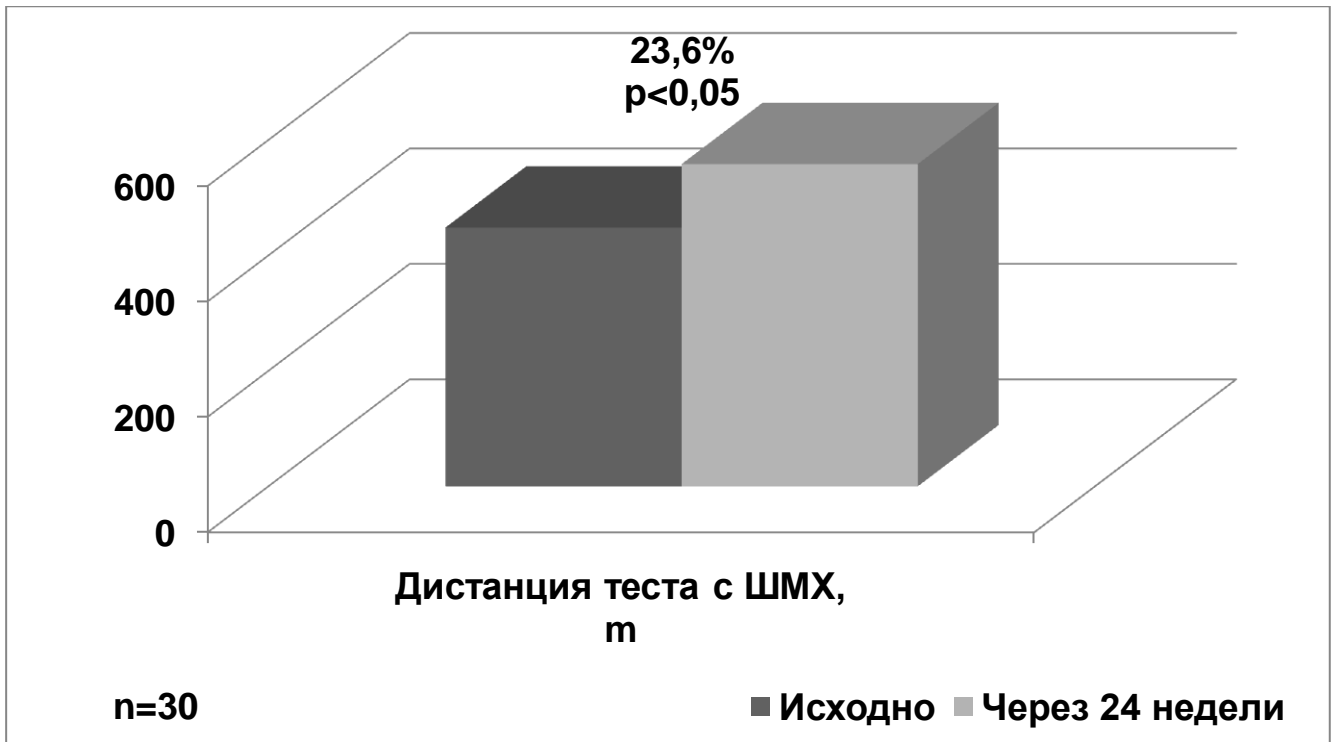


Рисунок 3.2.5. Влияние терапии с небивололом на дистанцию теста с ШМХ у пациентов с ЖНРС.

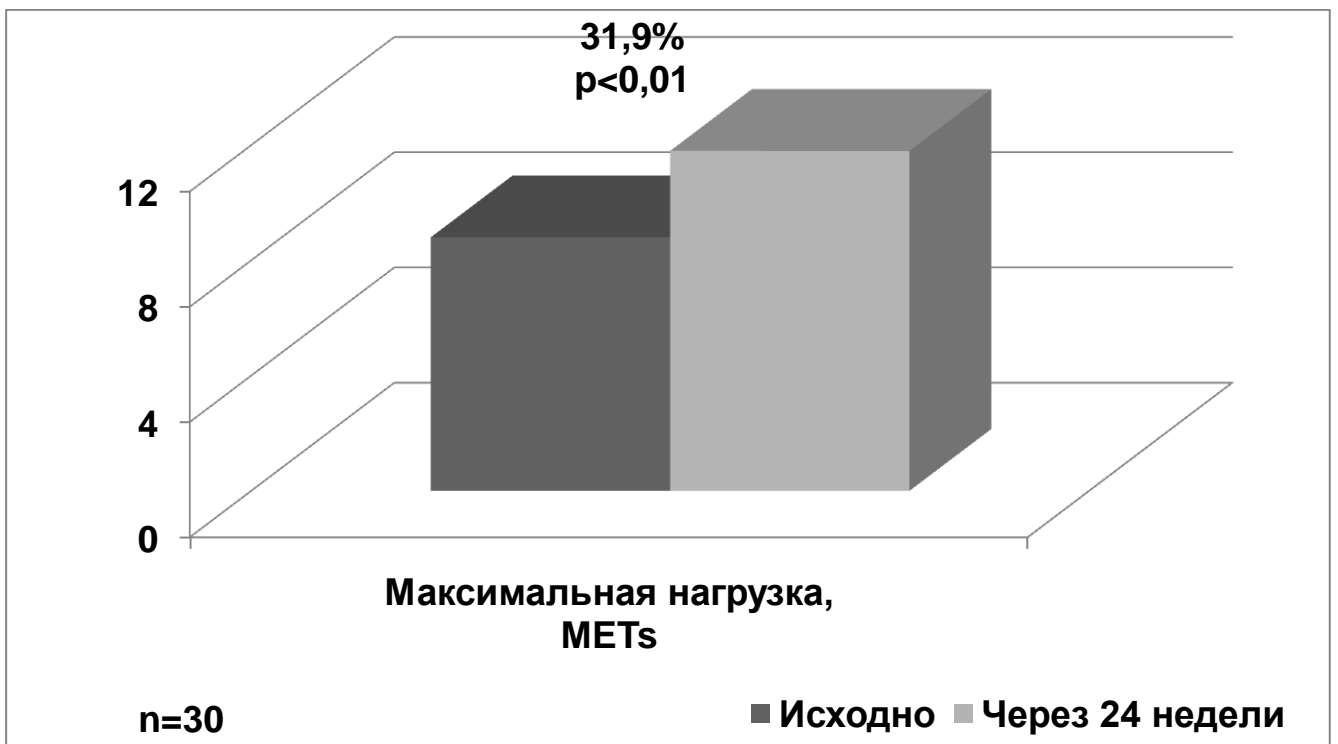


Рисунок 3.2.6. Влияние терапии с небивололом на максимальную нагрузку по результатам тредмил-теста у пациентов с ЖНРС.

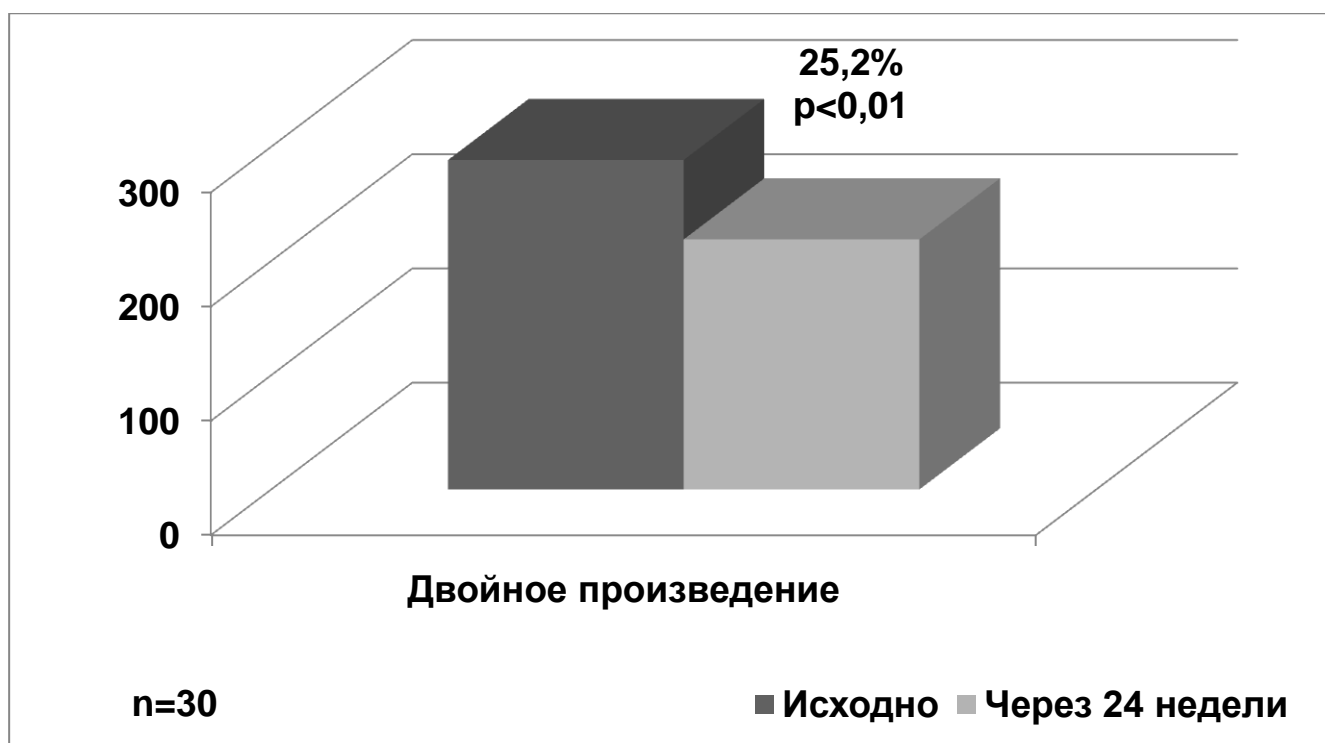


Рисунок 3.2.7. Влияние терапии с небивололом на двойное произведение по результатам тредмил-теста у пациентов с ЖНРС.

Данные опросника качества жизни в группе II указывали на повышение качества жизни: сумма негативных баллов уменьшалась на 38,4% (таблица 3.2.4, рисунок 3.2.8).

Результаты суточного мониторинга ЭКГ в группе II демонстрировали адекватную антиаритмическую эффективность лечения (таблица 3.2.4, рисунок 3.2.9): уменьшались средняя ЧСС (на 16,2%), общее количество желудочковых экстрасистол (на 71,5%) и эпизодов желудочковой аллоритмии (на 76,4%). Целевой регресс ЖНРС достигался у 80% пациентов.

Результаты опросника качества жизни и суточного мониторирования ЭКГ  
в группе II исходно и через 24 недели терапии (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*

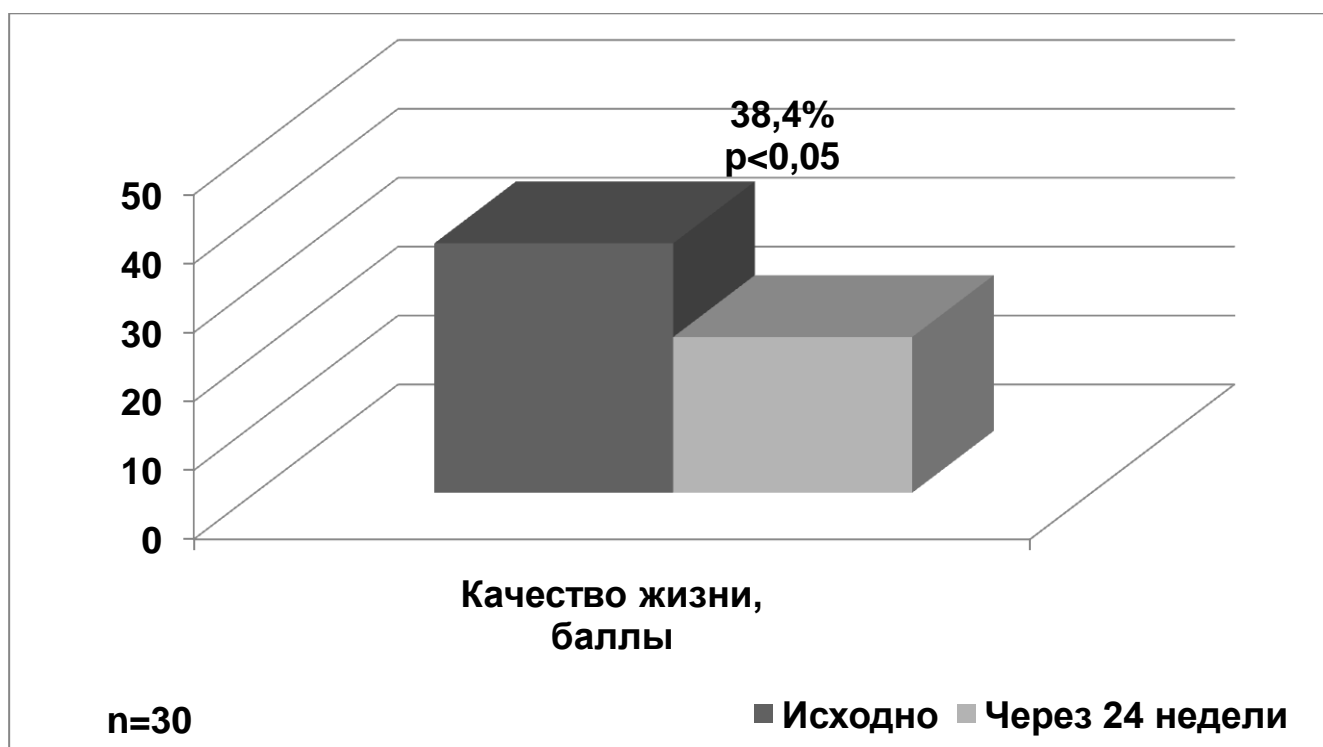


Рисунок 3.2.8. Влияние терапии с небивололом на сумму негативных баллов по результатам опросника качества жизни у пациентов с ЖНРС.

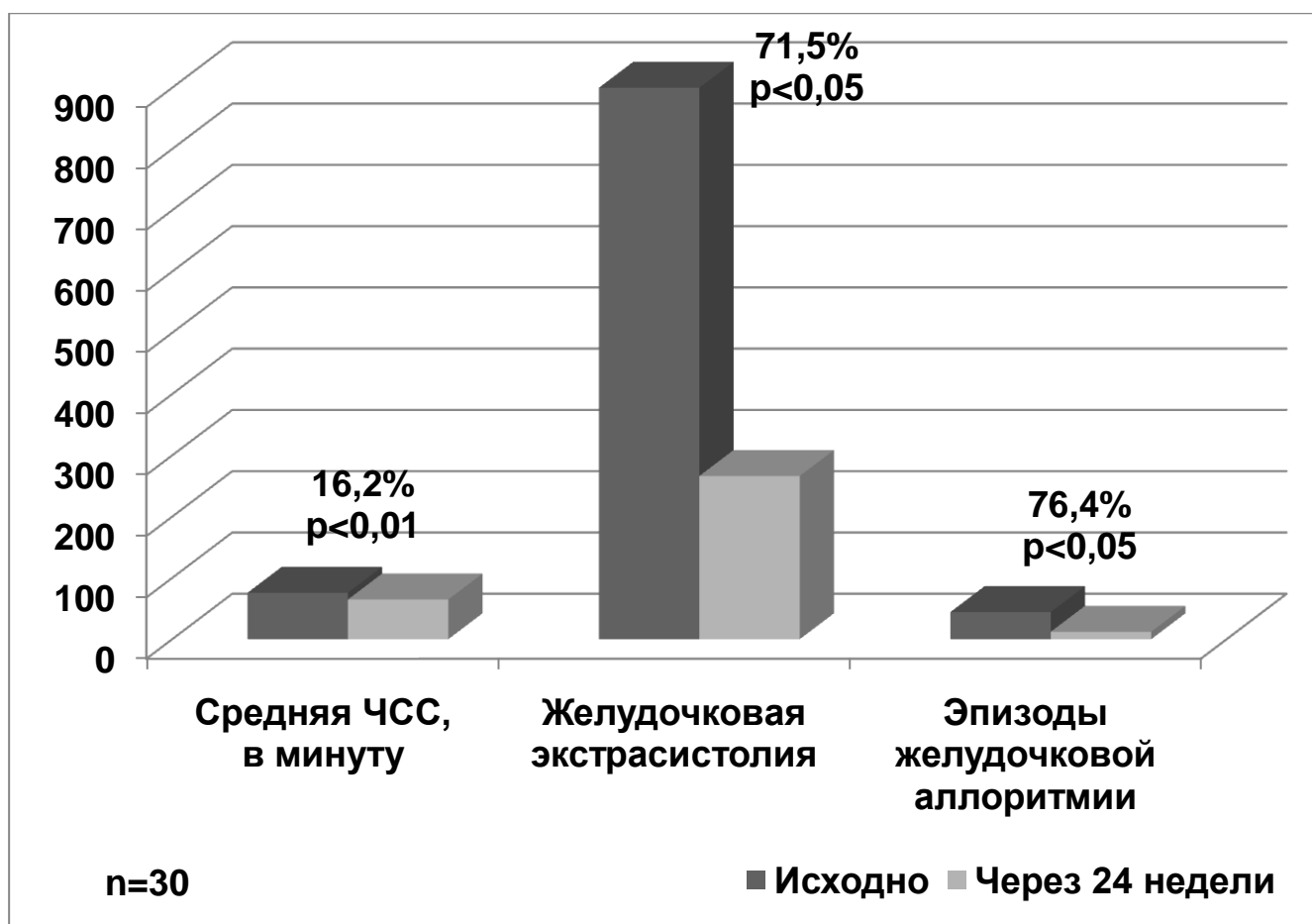


Рисунок 3.2.9. Влияние терапии с небивололом на параметры суточного мониторинга ЭКГ у пациентов с ЖНРС.

Данные суточного мониторинга АД в группе II свидетельствовали об адекватном контроле артериальной гипертензии (таблица 3.2.5, рисунки 3.2.10-11): снижались систолическое АД (на 25,1% днем и 18,2% ночью), ИВ систолического АД (на 56,5% днем и 52,5% ночью), диастолическое АД (на 18,6% днем и 17,1% ночью), ИВ диастолического АД (на 53,6% днем и 45,7% ночью). Достижение целевого диапазона АД регистрировалось у 83% пациентов.



Результаты суточного мониторингирования АД в группе II  
исходно и через 24 недели терапии (M±SD)

Параметр	Исходно (n=30)		Через 24 недели (n=30)	
	День	Ночь	День	Ночь
Систолическое АД, mm Hg.	166,4±8,1	147,4±7,6	124,7±6,8*	120,5±4,7*
ИВ систолического АД, %	63,0±6,8	59,4±6,1	27,4±2,7*	28,2±2,9*
Диастолическое АД, mm Hg.	103,5±6,1	93,6±5,8	84,3±5,0**	77,6±4,7*
ИВ диастолического АД, %	58,4±3,7	50,8±7,4	27,1±3,7**	27,6±4,2*

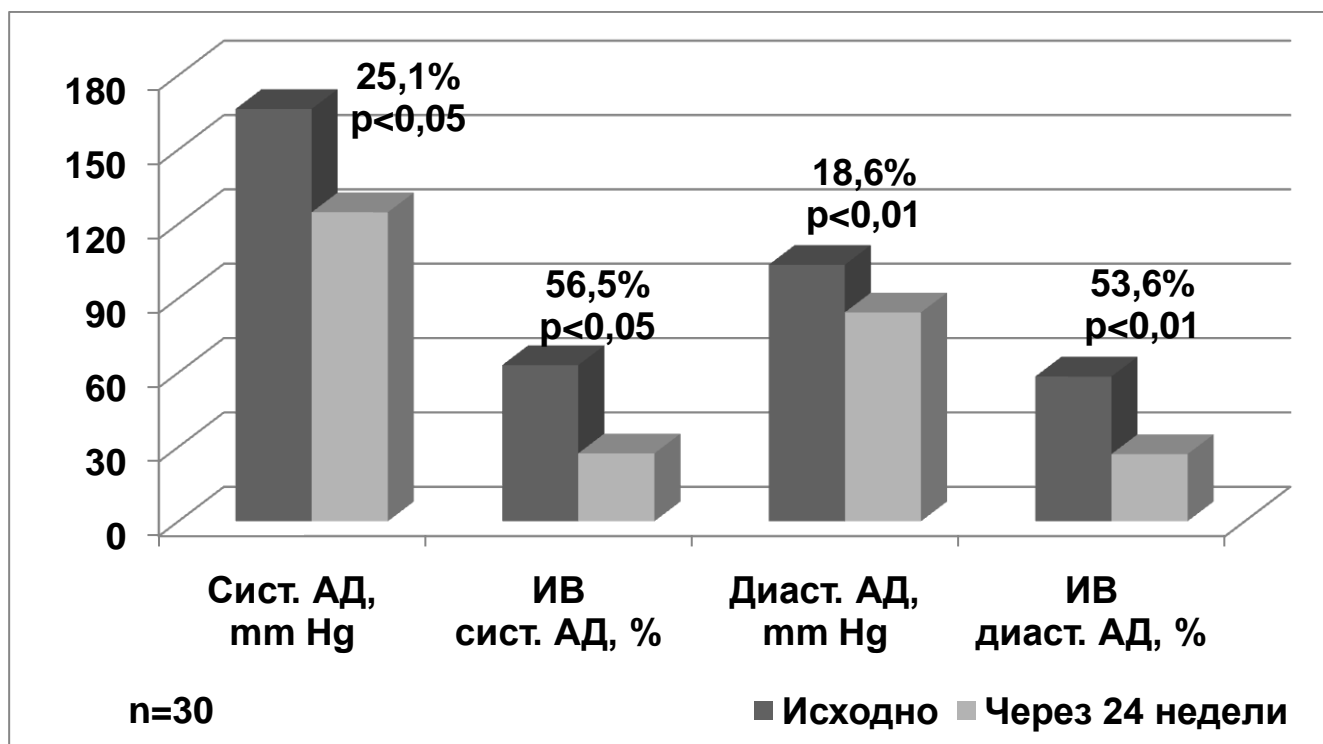


Рисунок 3.2.10. Влияние терапии с небивололом на параметры дневного профиля АД у пациентов с ЖНРС.

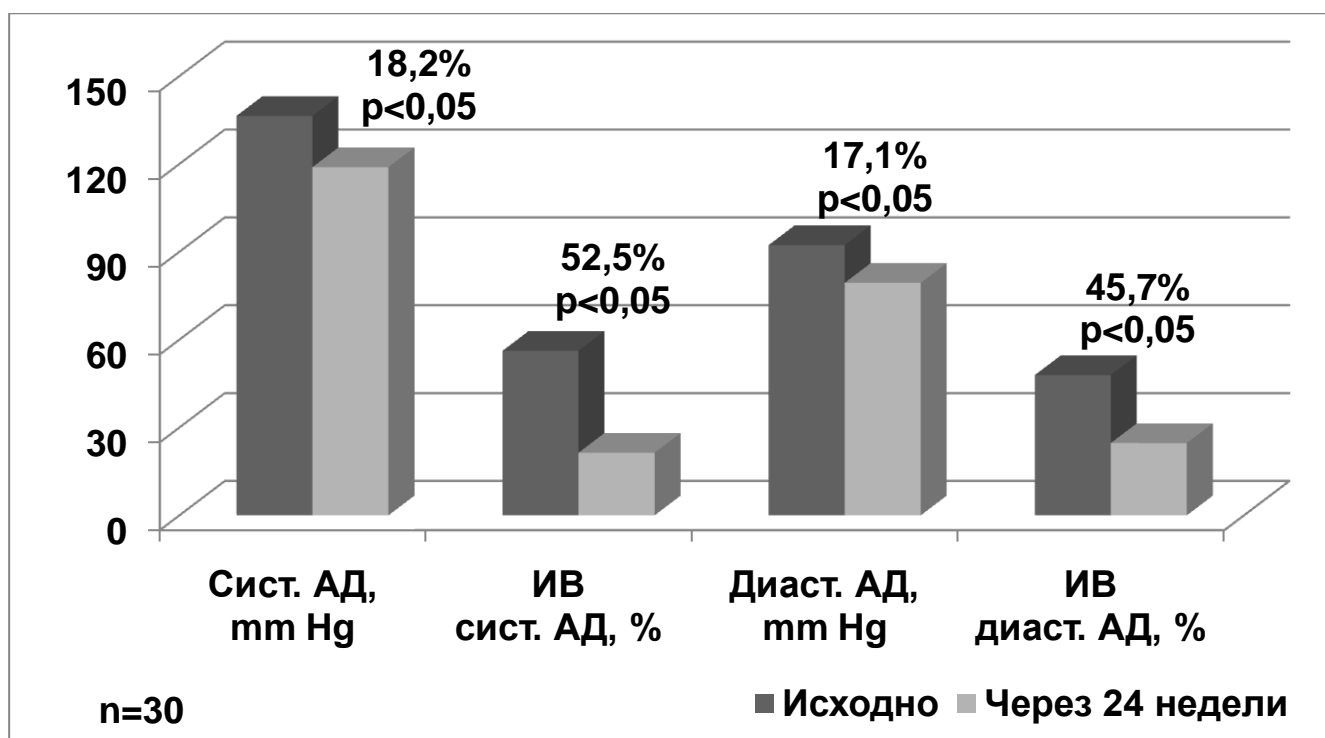


Рисунок 3.2.11. Влияние терапии с небивололом на параметры ночного профиля АД у пациентов с ЖНРС.

В группе II нежелательное действие фармакотерапии отмечалось в 13% случаев: сухой кашель (n=2), диспепсия (n=1), сонливость (n=1). Указанные проявления носили слабовыраженный и преходящий характер, не требовали отмены назначенного лечения или исключения из исследования.

### *3.3. Оценка влияния комбинированной терапии с применением соталола на регуляторно-адаптивный статус пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца*

По данным пробы СДС в группе III отмечалось снижение PAC (таблица 3.3.1, рисунок 3.3.1): уменьшались ДС (на 11,4%) и индекс PAC (на 14,6%); существенно не изменялась ДРСmin.

Результаты пробы СДС в группе III  
исходно и через 24 недели терапии (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**

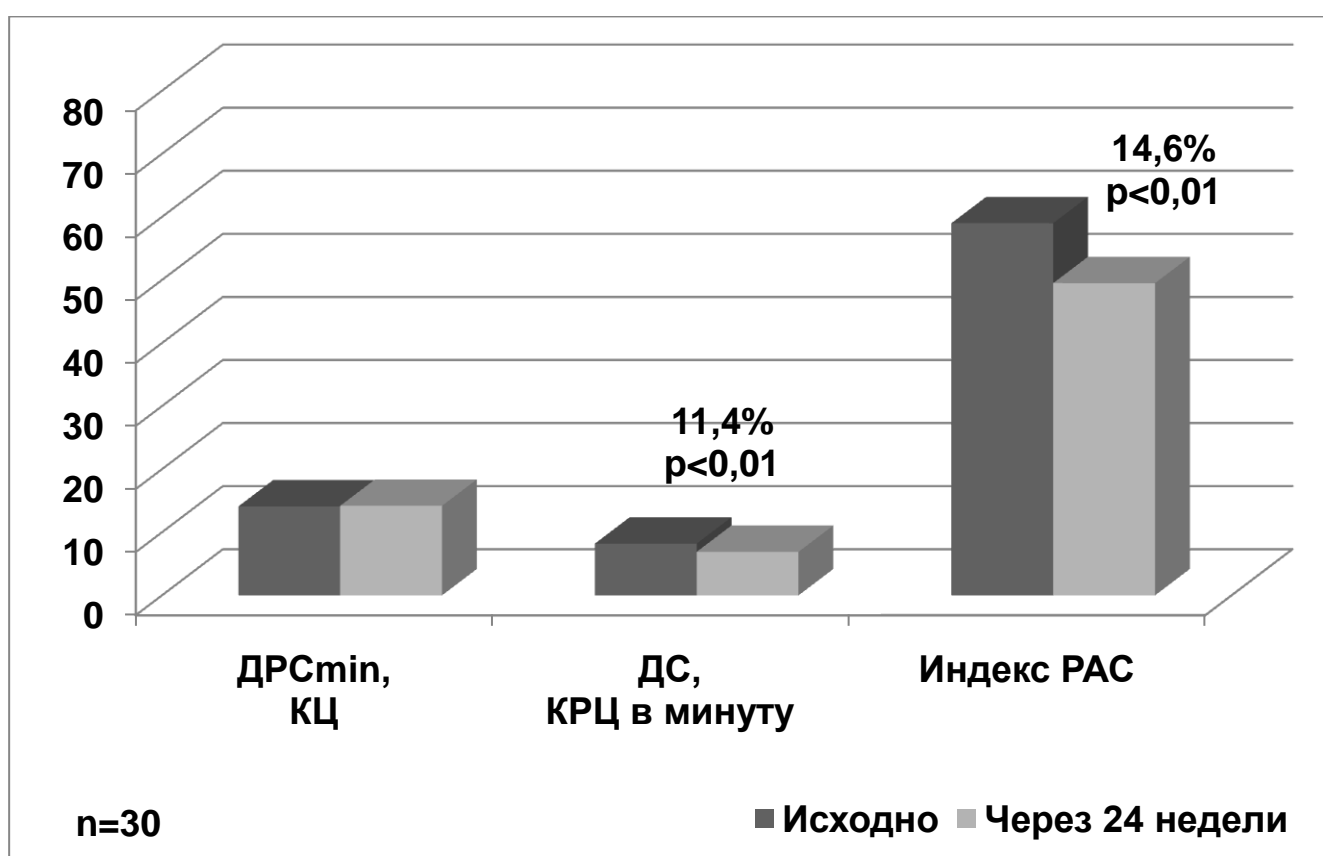


Рисунок 3.3.1. Влияние терапии с соталолом на основные параметры пробы СДС у пациентов с ЖНРС.

Данные ЭХОКГ в группе III свидетельствовали о регрессе ремоделирования левых отделов сердца и улучшении диастолической функции ЛЖ (таблица 3.3.2, рисунки 3.3.2-4): 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. При триплексном сканировании существенной динамики толщины КИМ ОСА не выявлялось (таблица 3.3.2, рисунок 3.3.4).

Таблица 3.3.2

Результаты ЭХОКГ и триплексного сканирования ОСА в группе III  
исходно и через 24 недели терапии ( $M \pm SD$ )

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*
$V_E$ , cm/sec	74,1±9,8	81,3±14,2*
$V_A$ , cm/sec	71,2±15,6	58,7±13,7*
$V_E/V_A$	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
$V_{E'}$ , cm/sec	8,2±2,4	9,8±3,1**
$V_{A'}$ , cm/sec	6,9±2,0	7,9±2,2*
$V_{E'}/V_{A'}$	1,1±0,2	1,2±0,3**
$V_E/V_{E'}$	9,6±3,0	8,2±2,2*
КИМ ОСА, mm	0,87±0,15	0,84±0,14

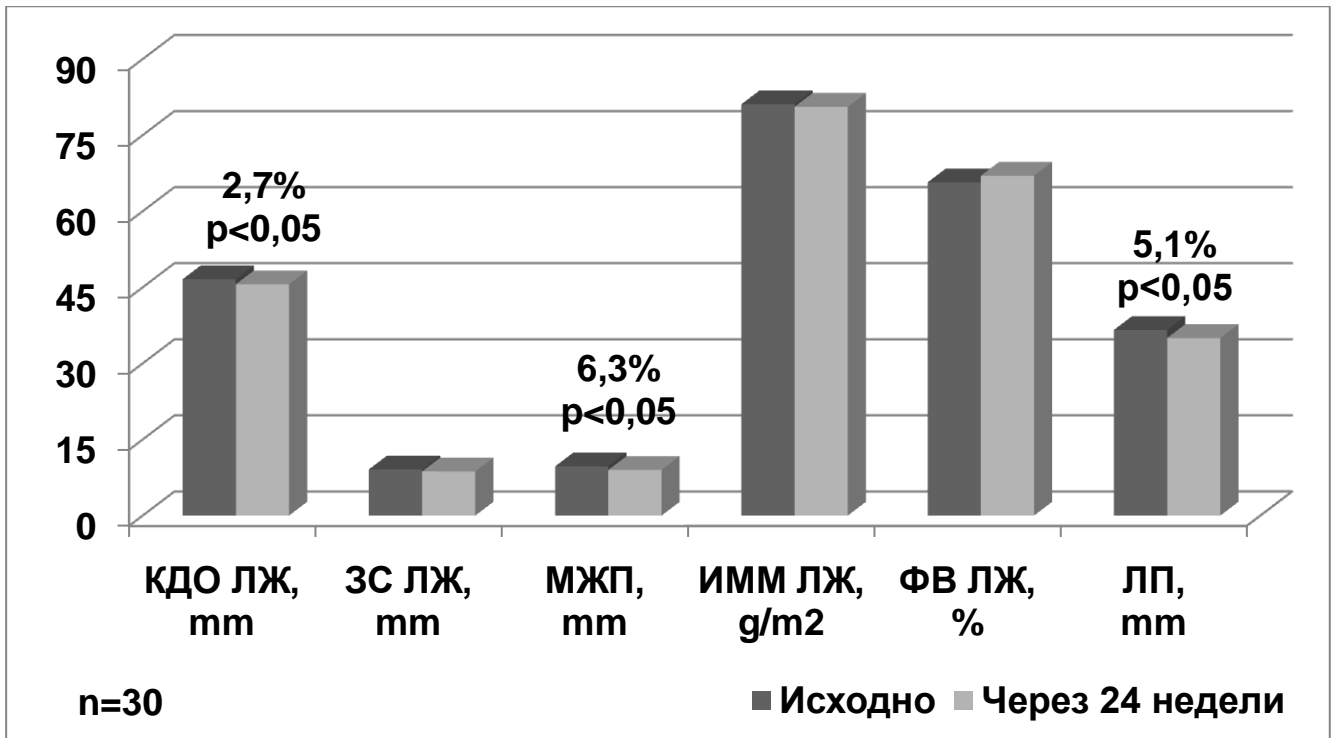


Рисунок 3.3.2. Влияние терапии с соталолом на структурно-функциональные параметры ЭХОКГ у пациентов с ЖНРС.

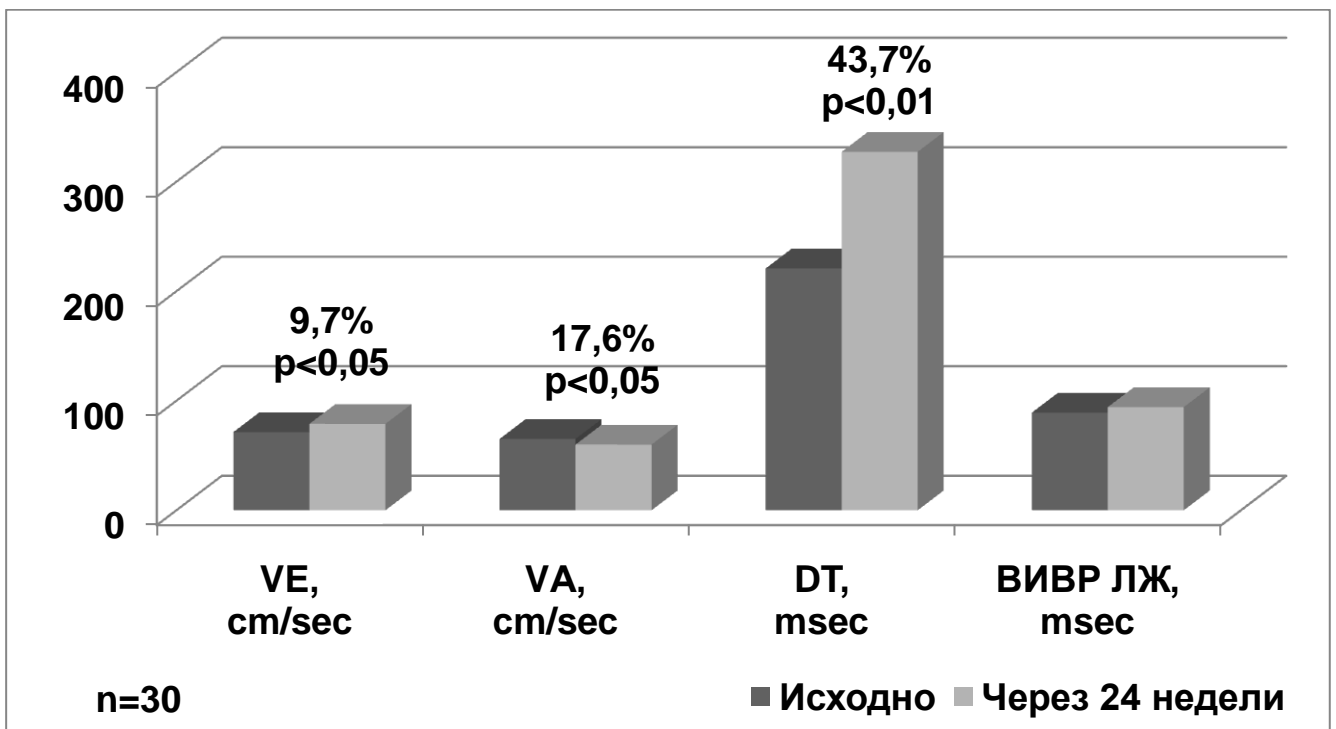


Рисунок 3.3.3. Влияние терапии с соталолом на основные параметры импульсно-волновой доплерографии сердца у пациентов с ЖНРС.

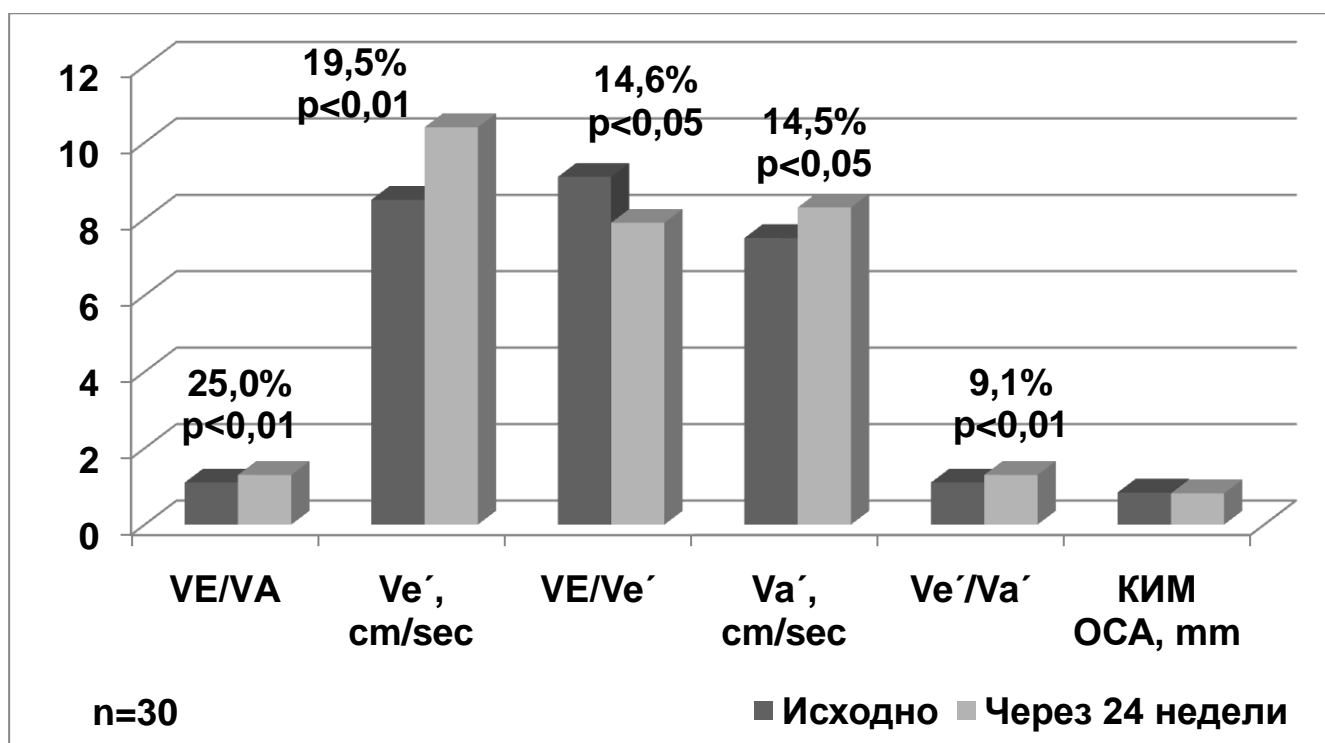


Рисунок 3.3.4. Влияние терапии с соталолом на основные параметры диастолической функции ЛЖ и толщину комплекса интима-медиа ОСА у пациентов с ЖНРС.

В группе III отмечалось увеличение толерантности к физической нагрузке (таблица 3.3.3, рисунки 3.3.5-7): 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.

Таблица 3.3.3

Результаты теста с ШМХ и тредмил-теста в группе III  
исходно и через 24 недели терапии (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**

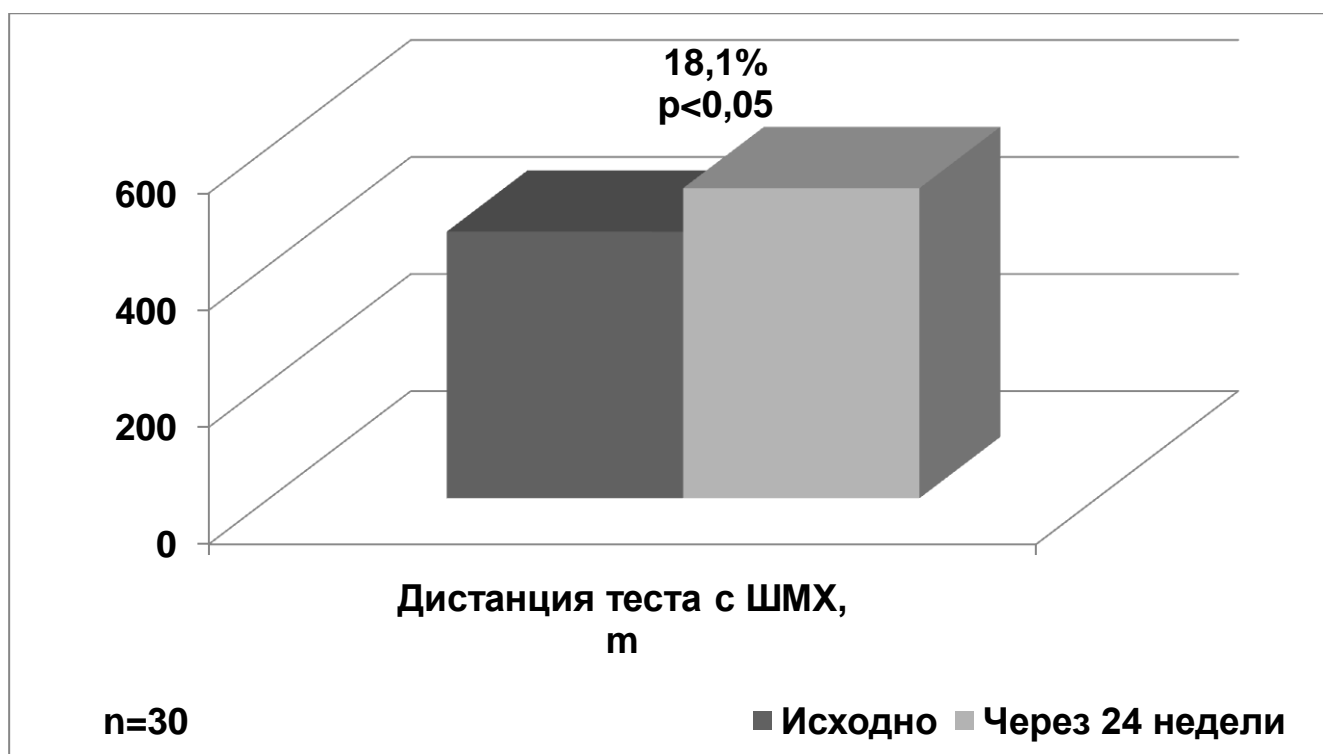


Рисунок 3.3.5. Влияние терапии с соталолом на дистанцию теста с ШМХ у пациентов с ЖНРС.

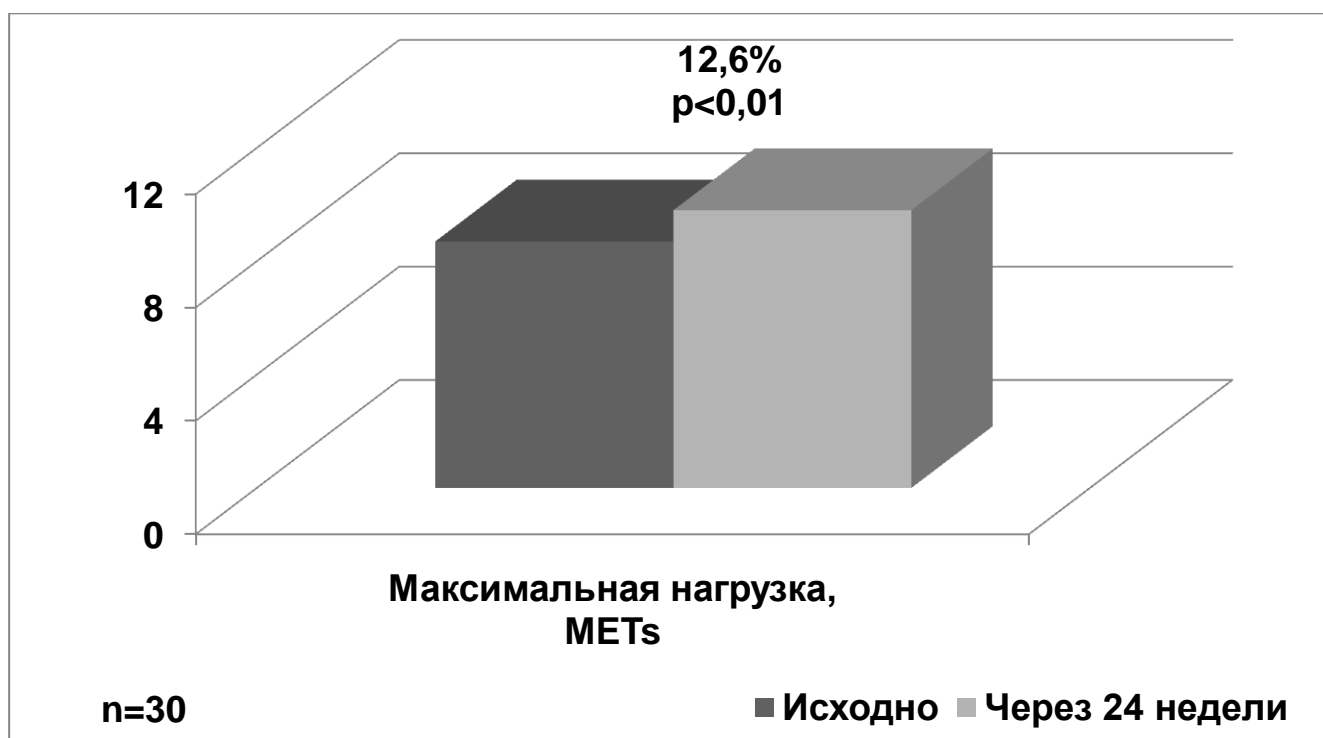


Рисунок 3.3.6. Влияние терапии с соталолом на максимальную нагрузку по результатам тредмил-теста у пациентов с ЖНРС.

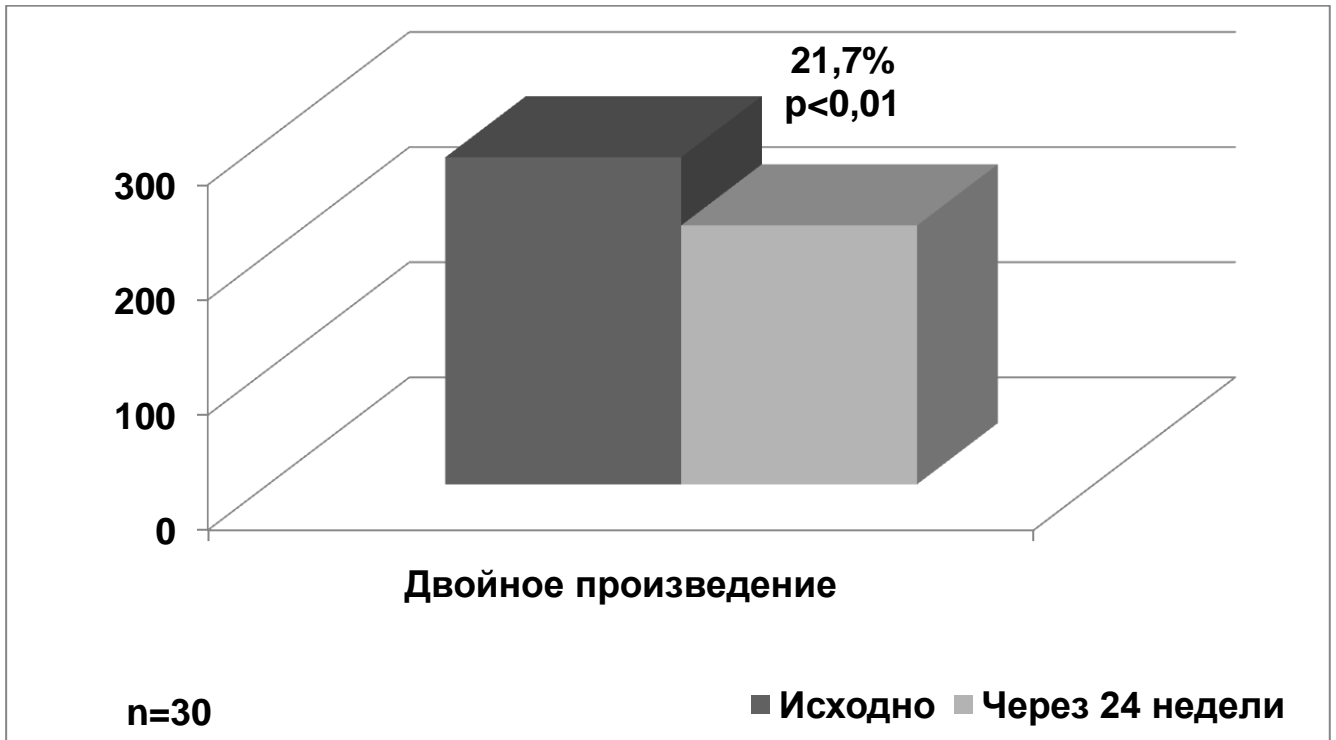


Рисунок 3.3.7. Влияние терапии с соталолом на двойное произведение по результатам тредмил-теста у пациентов с ЖНРС.

Результаты опросника качества жизни в группе III указывали на повышение качества жизни: сумма негативных баллов уменьшалась на 34,5% (таблица 3.3.4, рисунок 3.3.8).

Результаты суточного мониторинга ЭКГ в группе III демонстрировали адекватную антиаритмическую эффективность лечения (таблица 3.3.4, рисунок 3.3.9): уменьшались средняя ЧСС (на 18,5%), общее количество желудочковых экстрасистол (на 77,8%) и эпизодов желудочковой аллоритмии (на 79,7%). Целевой регресс ЖНРС достигался у 83% пациентов.



Результаты опросника качества жизни и суточного мониторирования ЭКГ  
в группе III исходно и через 24 недели терапии (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*

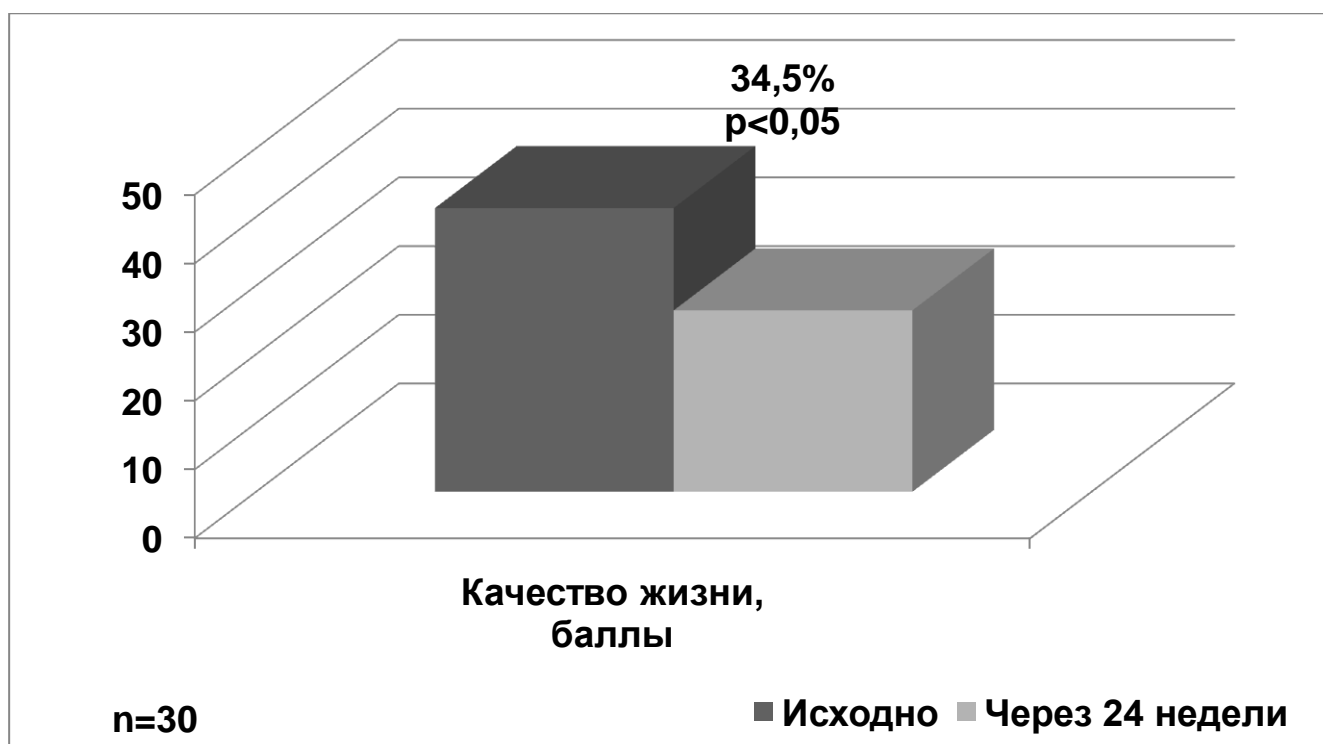


Рисунок 3.3.8. Влияние терапии с соталолом на сумму негативных баллов по результатам опросника качества жизни у пациентов с ЖНРС.



Рисунок 3.3.9. Влияние терапии с соталолом на параметры суточного мониторинга ЭКГ у пациентов с ЖНРС.

Данные суточного мониторинга АД в группе III свидетельствовали об адекватном контроле артериальной гипертензии (таблица 3.3.5, рисунки 3.3.10-11): снижались С АД (на 24,3% днем и 9,1% ночью), ИВ систолического АД (на 60,1% днем и 52,9% ночью), диастолическое АД (на 19,9% днем и 19,9% ночью), ИВ диастолического АД (на 54,0% днем и 49,9% ночью). Достижение целевого диапазона АД регистрировалось у 87% пациентов.

Результаты суточного мониторирования АД в группе III  
исходно и через 24 недели терапии (M±SD)

Параметр	Исходно (n=30)		Через 24 недели (n=30)	
	День	Ночь	День	Ночь
Систолическое АД, mm Hg.	166,0±8,3	132,4±7,0	125,7±5,1*	120,3±4,5*
ИВ систолического АД, %	63,1±5,9	52,7±6,1	25,2±2,7*	24,8±3,5*
Диастолическое АД, mm Hg.	99,5±5,8	95,1±6,2	79,7±4,6**	76,2±4,7*
ИВ диастолического АД, %	59,1±5,2	50,3±5,0	27,2±4,4**	25,2±4,1*

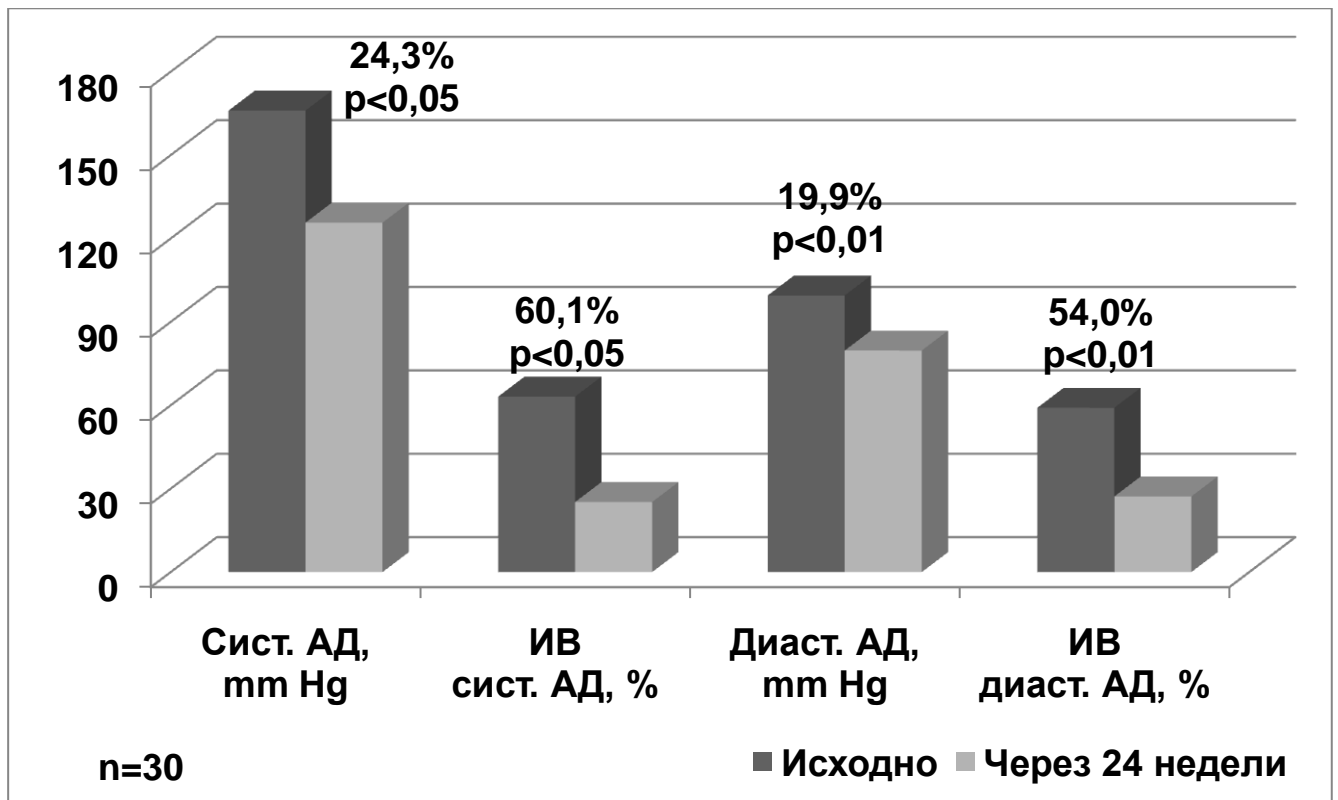


Рисунок 3.3.10. Влияние терапии с соталолом на параметры дневного профиля АД у пациентов с ЖНРС.

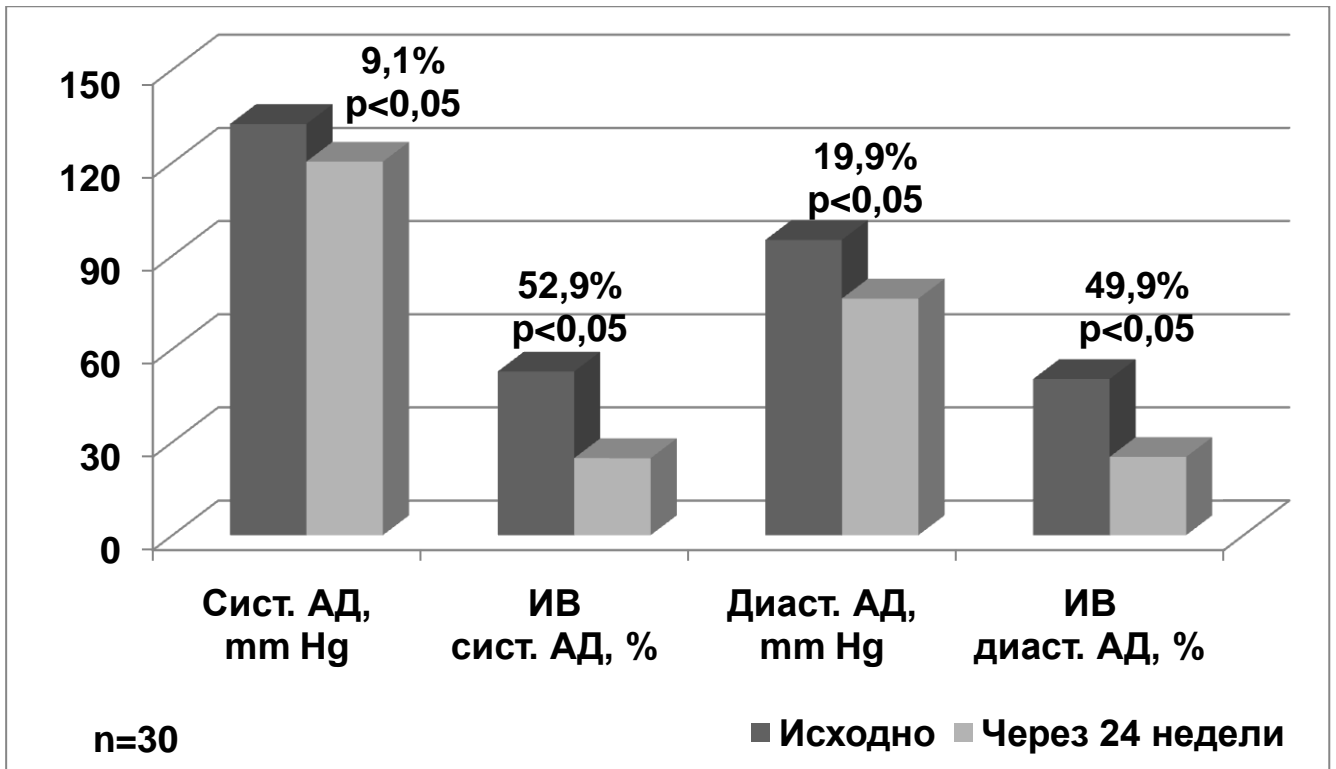


Рисунок 3.3.11. Влияние терапии с соталолом на параметры ночного профиля АД у пациентов с ЖНРС.

В группе III нежелательное действие фармакотерапии отмечалось в 17% случаев: сухой кашель (n=2), диспепсия (n=1), сонливость (n=1), эректильная дисфункция (n=1). Указанные проявления носили слабовыраженный и преходящий характер, не требовали отмены назначенного лечения или исключения из исследования.

#### ***3.4. Сравнение влияния комбинированной терапии с применением бисопролола или небиволола на регуляторно-адаптивный статус пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца***

При сравнении динамики результатов пробы СДС в группах I и II регистрировалась разнонаправленная динамика PAC – снижение PAC в группе I и повышение PAC в группе II (таблица 3.4.1, рисунок 3.4.1).

Сравнение динамики результатов пробы СДС  
в группах I и II через 24 недели терапии (M±SD)

Параметр	Бисопролол (n=30)	Небиволол (n=30)
ДРСmin, Δ КЦ	3,9±4,8	0,6±2,9*
ДС, Δ КРЦ в минуту	-1,7±2,0	2,6±2,1*
Индекс РАС, Δ	-24,0±15,2	16,6±14,6**

Примечание: здесь и далее \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$  при сравнении динамики параметра между группами.

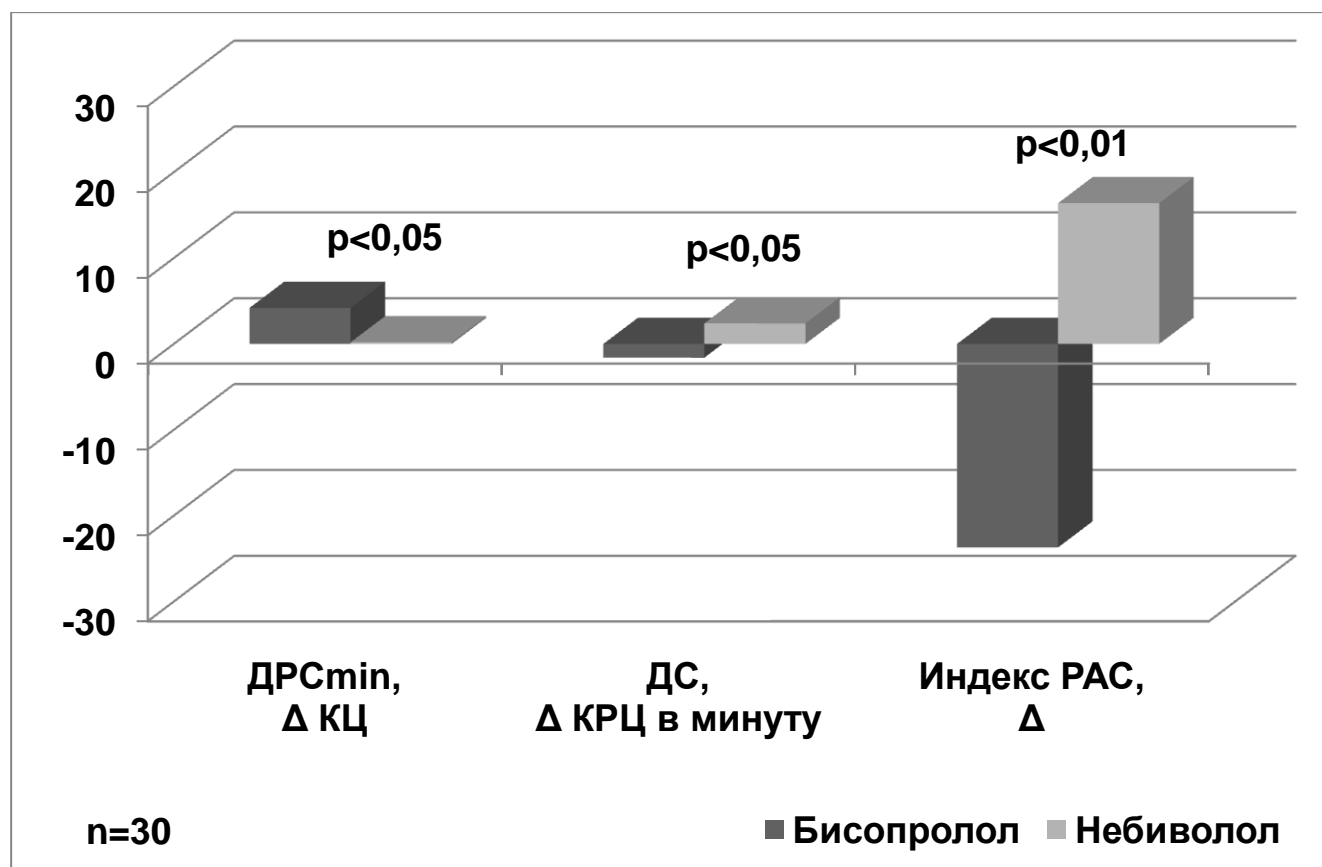


Рисунок 3.4.1. Сравнение влияния терапии с бисопрололом или небивололом на основные параметры пробы СДС у пациентов с ЖНРС.

При сравнении динамики результатов ЭХОКГ в группах I и II регистрировалось сопоставимое улучшение структуры сердца и его

диастолической функции (таблица 3.4.2, рисунки 3.4.2-4). При сравнении динамики результатов триплексного сканирования ОСА в группах I и II существенных различий толщины КИМ не выявлялось (таблица 3.4.2, рисунок 3.4.5).

Таблица 3.4.2

Сравнение динамики результатов ЭХОКГ и триплексного сканирования ОСА в группах I и II через 24 недели терапии (M±SD)

Параметр	Бисопролол (n=30)	Небиволол (n=30)
КДР ЛЖ, Δ mm	-1,0±1,2	-1,4±1,5
ЗС ЛЖ, Δ mm	-0,1±1,0	-0,3±0,9
МЖП, Δ mm	-0,6±0,8	-0,6±0,6
ИММ ЛЖ, g/m <sup>2</sup>	-1,0±2,2	-1,3±1,8
ФВ ЛЖ, Δ %	1,1±2,2	1,4±2,0
ЛП, Δ mm	-1,1±1,3	-1,9±1,4
V <sub>E</sub> , Δ cm/sec	11,6±18,1	8,6±14,3
V <sub>A</sub> , Δ cm/sec	-7,6±14,2	-11,0±18,5
V <sub>E</sub> /V <sub>A</sub> , Δ	0,4±0,5	0,3±0,4
DT, Δ msec	102,8±86,1	51,6±97,8
ВИВР ЛЖ, Δ msec	6,6±26,6	-1,3±21,0
Ve', Δ cm/sec	2,9±2,3	2,1±1,6
Va', Δ cm/sec	0,6±3,1	0,7±3,2
Ve'/Va', Δ	0,1±0,5	0,1±0,6
V <sub>E</sub> /Ve', Δ	-1,5±2,5	-1,7±2,0
КИМ ОСА, Δ mm	-0,02±0,05	-0,03±0,08

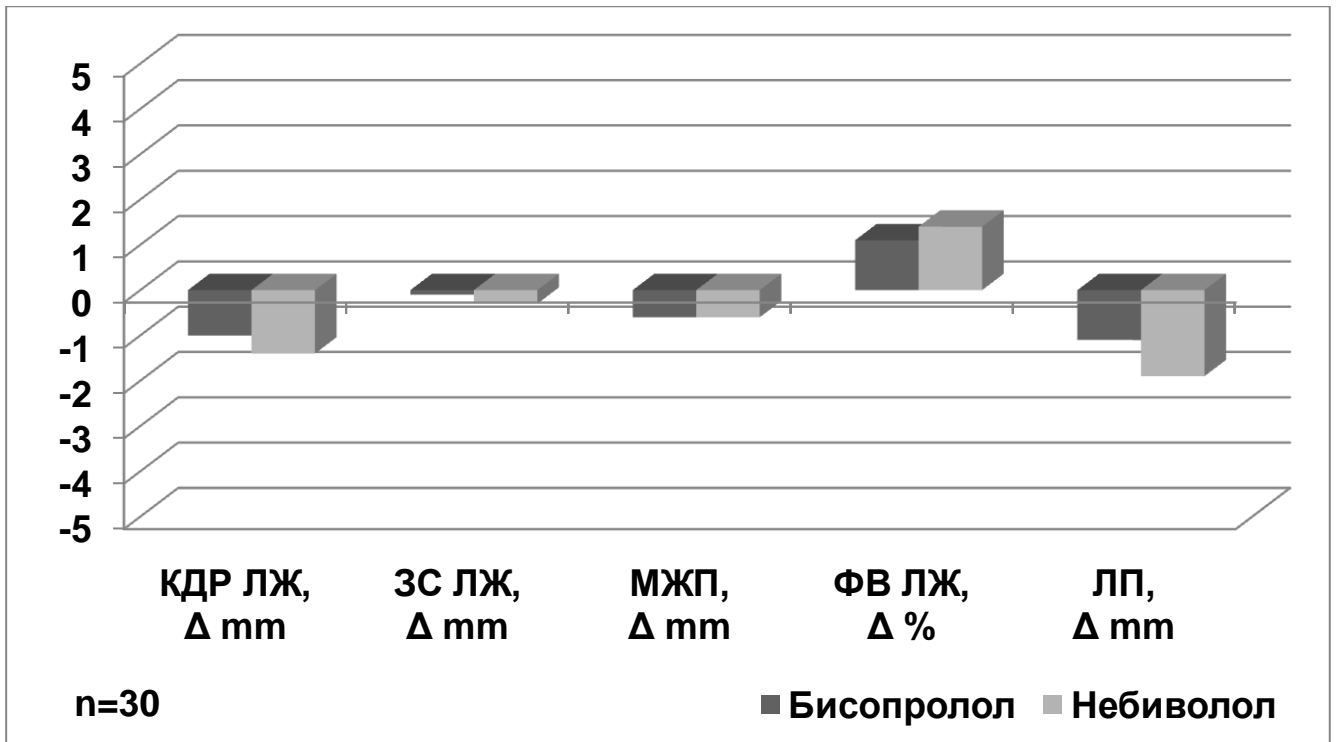


Рисунок 3.4.2. Сравнение влияния терапии с бисопрололом или небивололом на структурно-функциональные параметры ЭХОКГ у пациентов с ЖНРС.

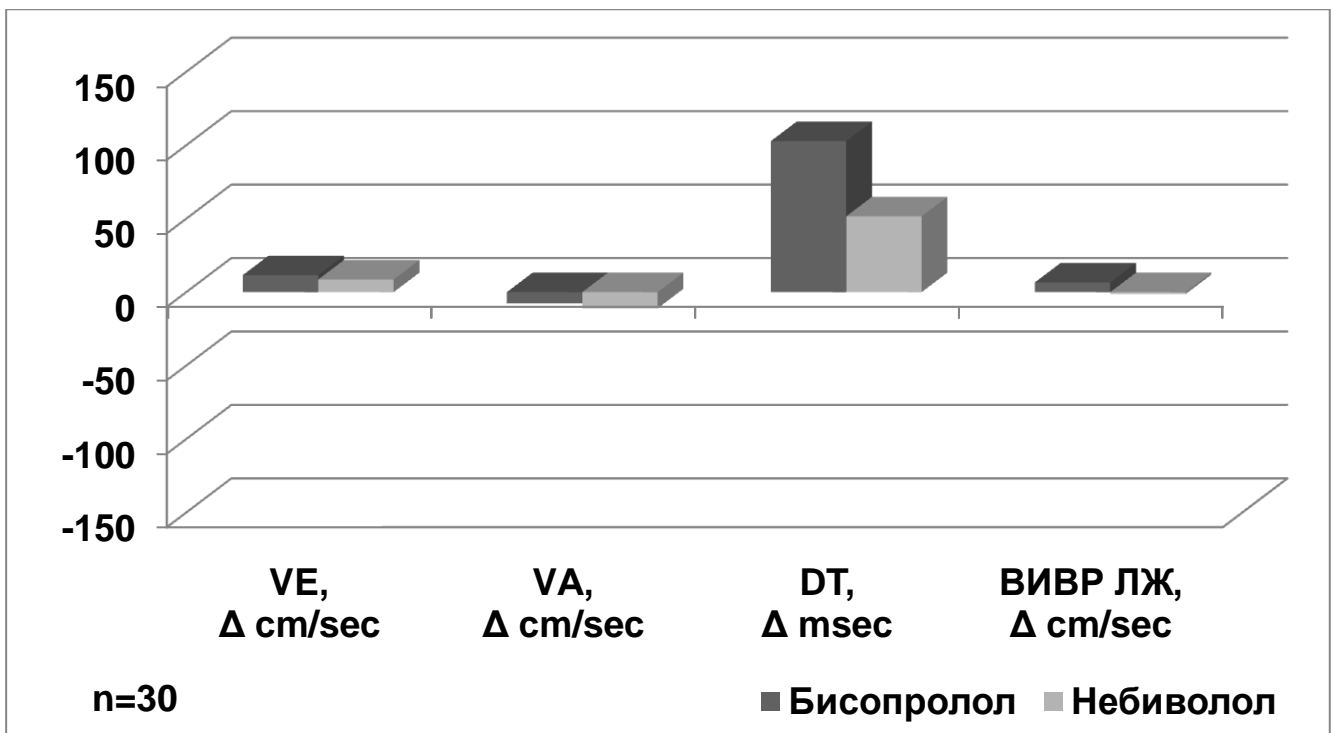


Рисунок 3.4.3. Сравнение влияния терапии с бисопрололом или небивололом на основные параметры импульсно-волновой доплерографии сердца у пациентов с ЖНРС.

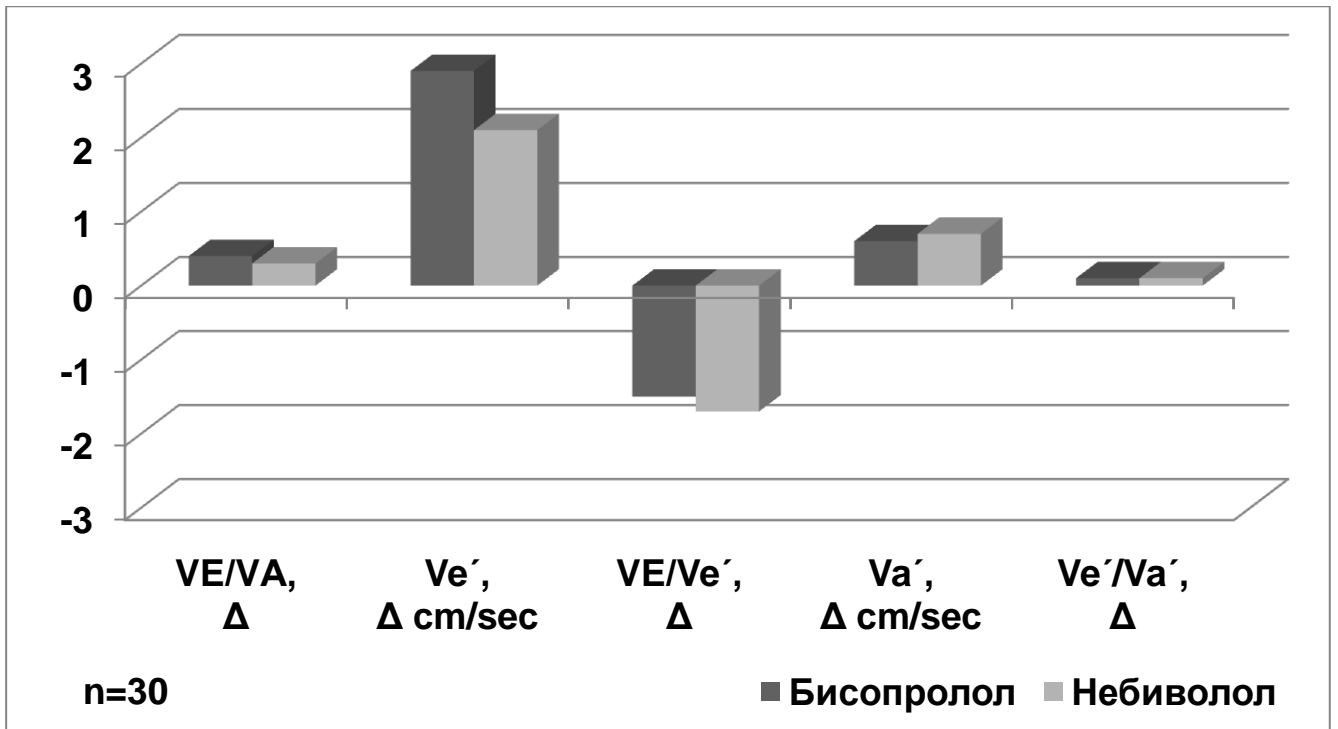


Рисунок 3.4.4. Сравнение влияния терапии с бисопрололом или небивололом на основные параметры диастолической функции ЛЖ у пациентов с ЖНРС.

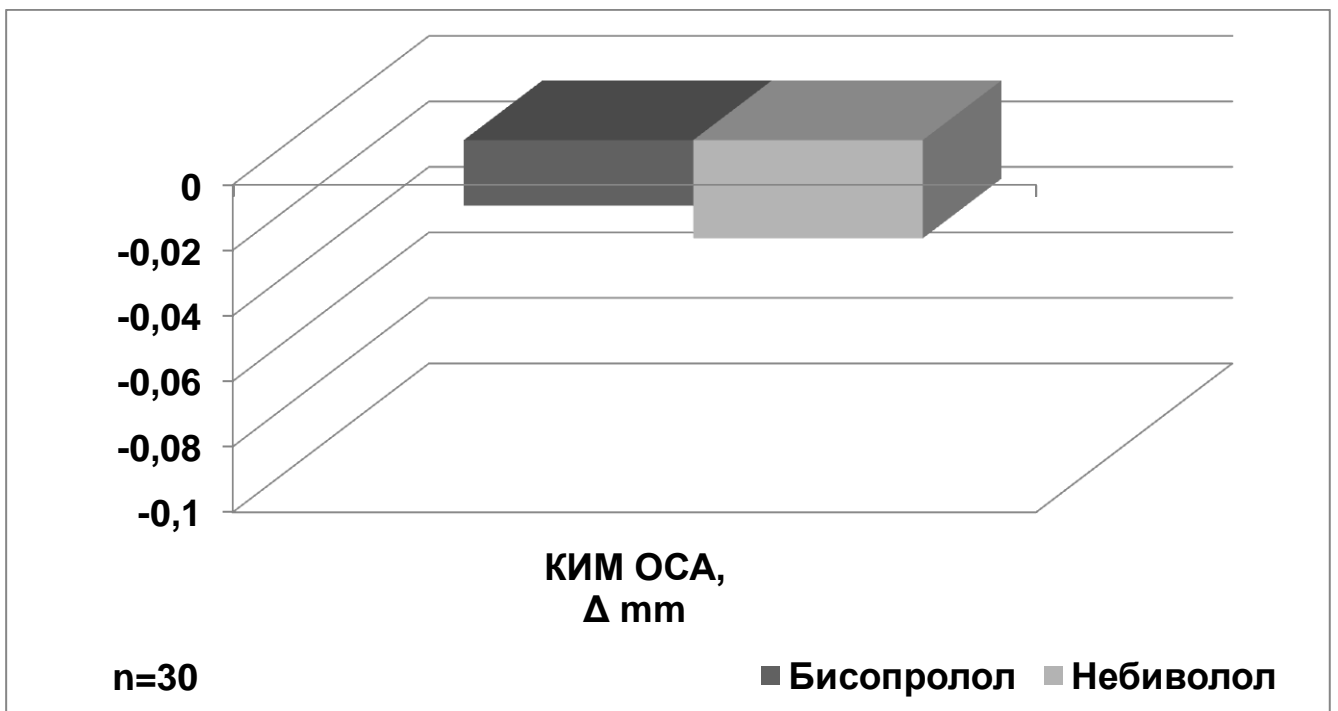


Рисунок 3.4.5. Сравнение влияния терапии с бисопрололом или небивололом на толщину комплекса интима-медиа ОСА у пациентов с ЖНРС.



При сравнении динамики результатов теста с ШМХ и тредмил-теста в группах I и II более выраженное повышение толерантности к физической нагрузке отмечалось в группе II (таблица 3.4.3, рисунки 3.4.6-8).

Таблица 3.4.3

Сравнение динамики результатов теста с ШМХ и тредмил-теста в группах I и II через 24 недели терапии (M±SD)

Параметр	Бисопролол (n=30)	Небиволол (n=30)
Дистанция теста с ШМХ, Δ м	76,4±32,9	104,5±58,9*
Максимальная нагрузка, Δ METs	1,2±1,6	2,9±3,0**
Двойное произведение, Δ	-49,2±30,5	-74,6±45,7*

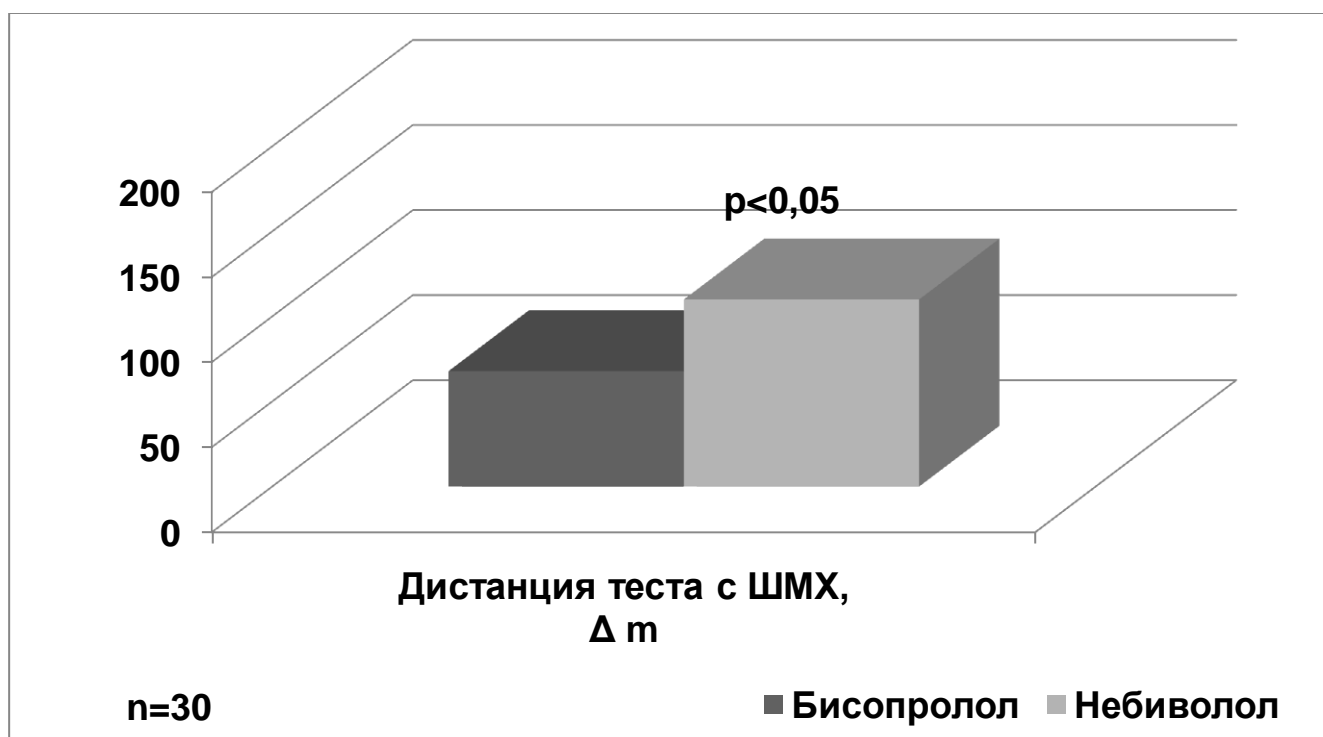


Рисунок 3.4.6. Сравнение влияния терапии с бисопрололом или небивололом на дистанцию теста с ШМХ у пациентов с ЖНРС.

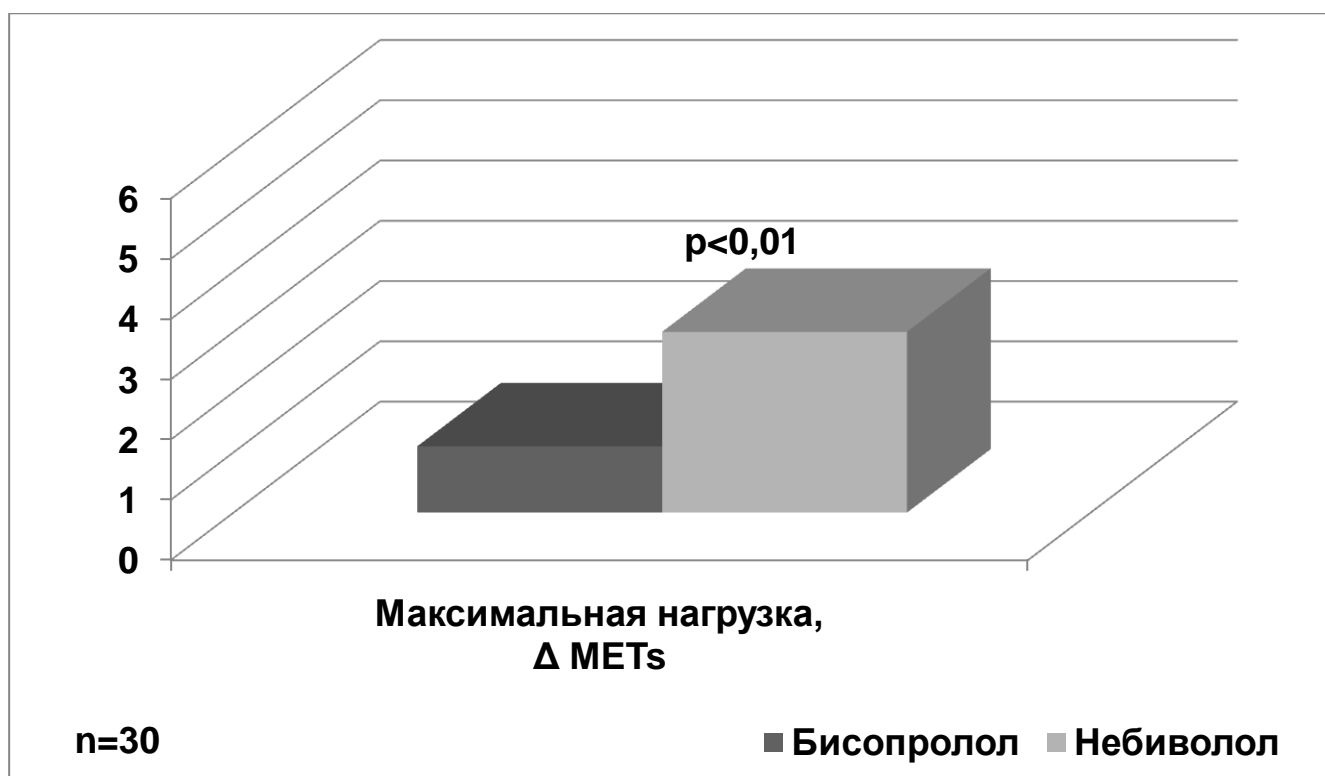


Рисунок 3.4.7. Сравнение влияния терапии с бисопрололом или небивололом на максимальную нагрузку по результатам тредмил-теста у пациентов с ЖНРС.

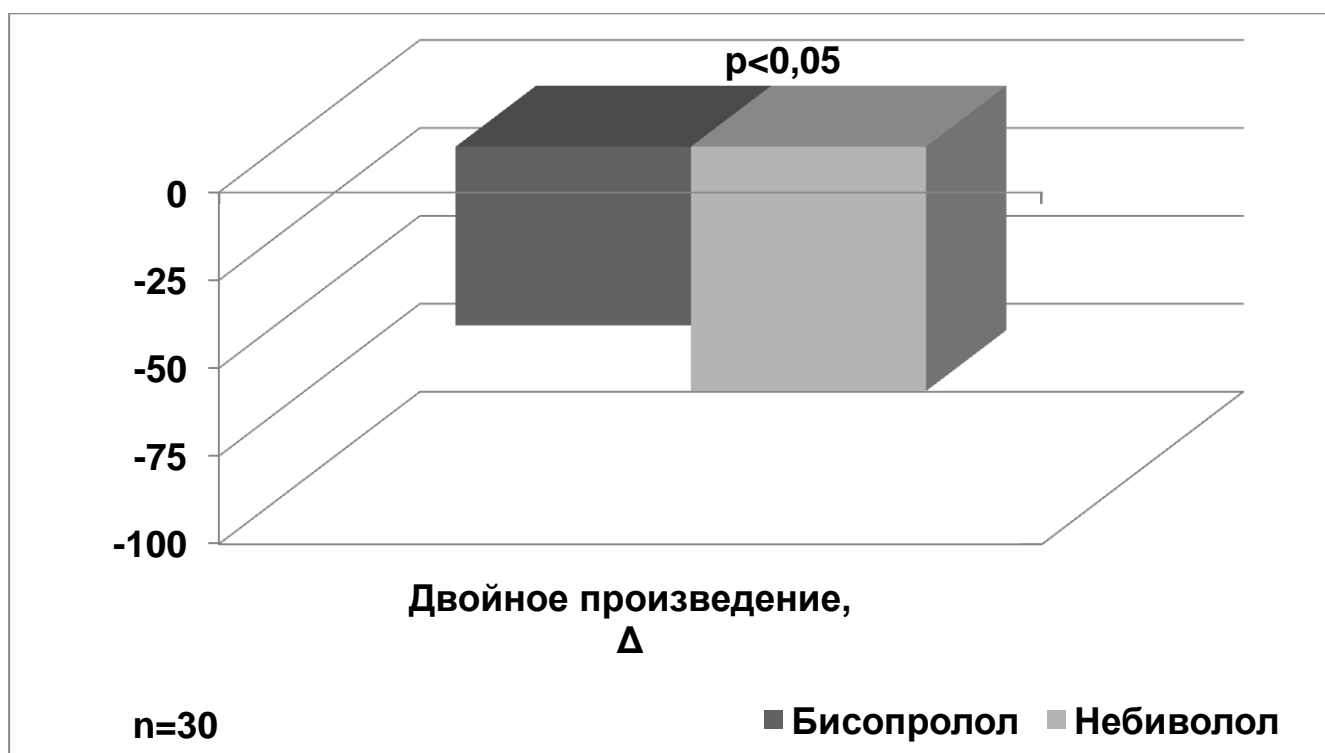


Рисунок 3.4.8. Сравнение влияния терапии с бисопрололом или небивололом на двойное произведение по результатам тредмил-теста у пациентов с ЖНРС.

При сравнении динамики результатов опросника качества жизни в группах I и II в большей степени улучшалось качество жизни в группе II (таблица 3.4.4, рисунок 3.4.9).

При сравнении динамики результатов суточного мониторирования ЭКГ в группах I и II регистрировались сопоставимые антиаритмические эффекты (таблица 3.4.4, рисунки 3.4.10-11)

Таблица 3.4.4

Сравнение динамики результатов опросника качества жизни и суточного мониторирования ЭКГ в группах I и II через 24 недели терапии (M±SD)

Параметр	Бисопролол (n=30)	Небиволол (n=30)
Качество жизни, Δ баллы	-9,9±6,6	-14,0±7,2*
Средняя ЧСС, Δ в минуту	-16,9±10,2	-13,0±7,8
Желудочковая экстрасистолия, Δ	-540,2±372,4	-641,8±402,8
Эпизоды желудочковой аллоритмии, Δ	-38,6±21,5	-37,9±20,2

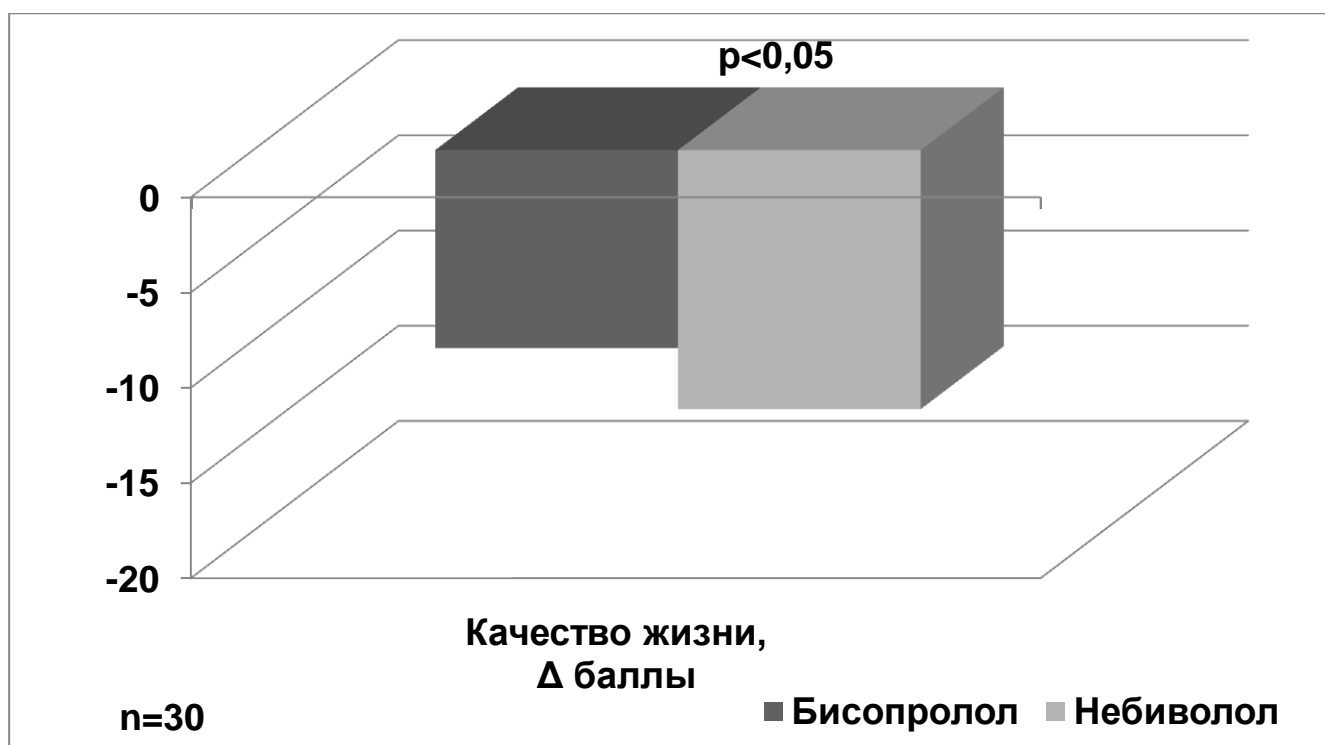


Рисунок 3.4.9. Сравнение влияния терапии с бисопрололом или небивололом на сумму негативных баллов по результатам опросника качества жизни у пациентов с ЖНРС.

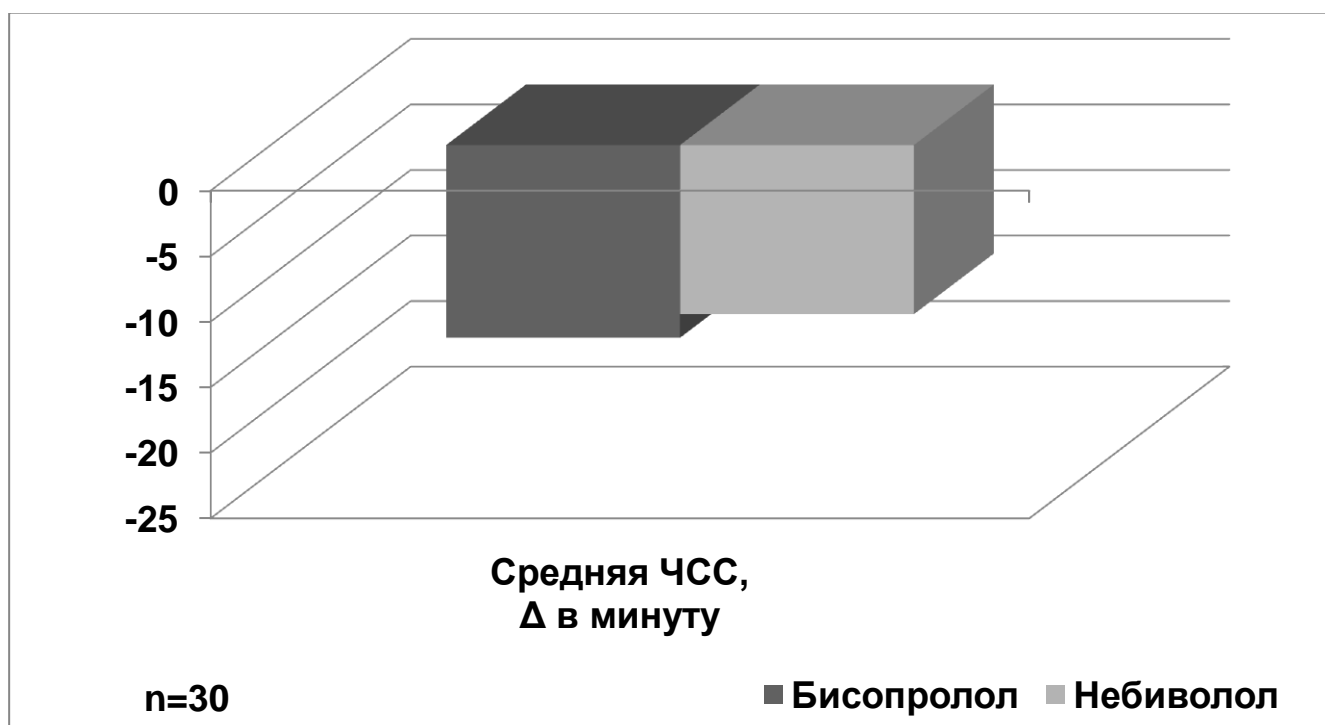


Рисунок 3.4.10. Сравнение влияния терапии с бисопрололом или небивололом на среднюю ЧСС по результатам суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с ЖНРС.

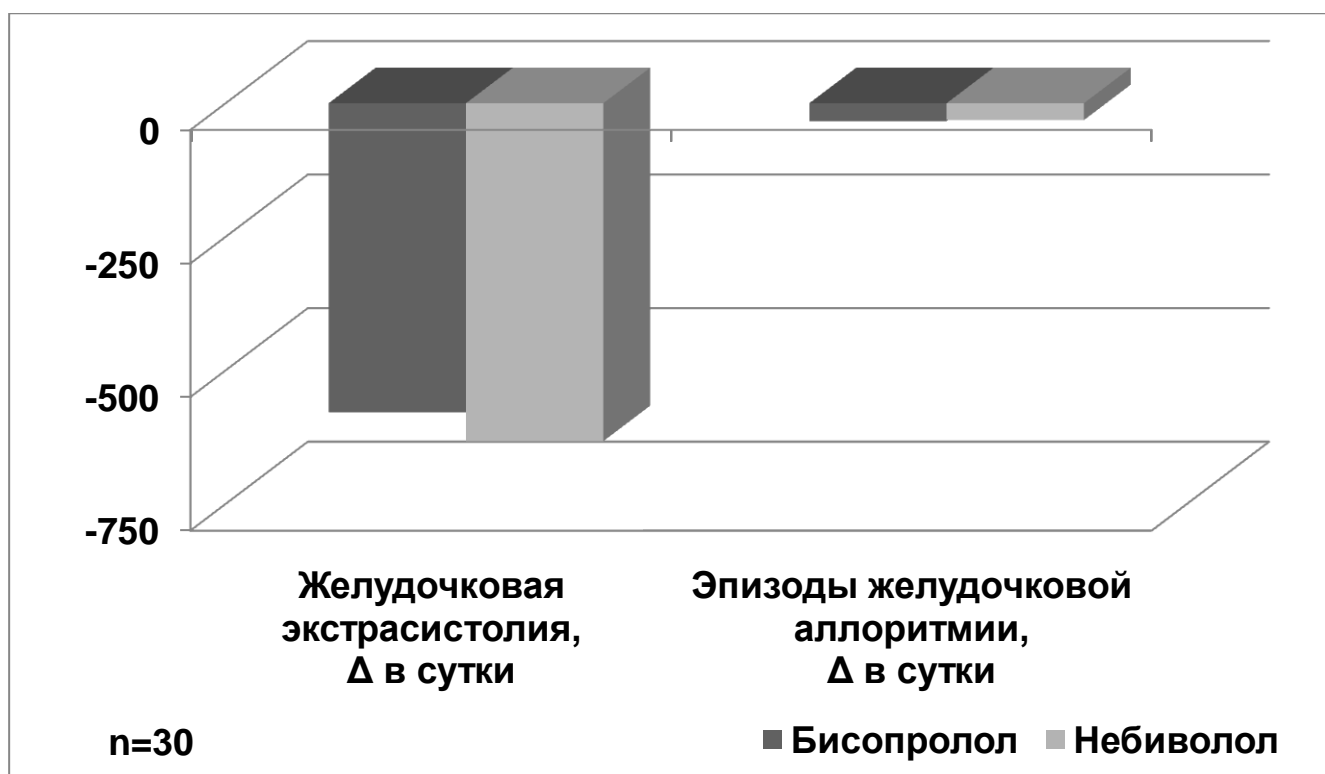


Рисунок 3.4.11. Сравнение влияния терапии с бисопрололом или небивололом на параметры суточного мониторинга ЭКГ у пациентов с ЖНПС.

При сравнении динамики результатов суточного мониторинга АД в группах I и II регистрировались сопоставимые гипотензивные эффекты (таблица 3.4.5, рисунки 3.4.12-13).

Таблица 3.4.5

Сравнение динамики результатов суточного мониторинга АД в группах I и II через 24 недели терапии (M±SD)

Параметр	Бисопролол (n=30)		Небиволол (n=30)	
	День	Ночь	День	Ночь
Сист. АД, Δ mm Hg.	-35,7±14,6	-17,4±9,3	-40,7±24,4	-27,0±14,6
ИВ сист. АД, Δ %	-35,7±14,6	-36,0±18,6	-36,4±17,5	-28,7±14,3
Диаст. АД, Δ mm Hg.	-17,7±8,6	-13,3±7,6	-19,7±11,4	-15,6±9,1
ИВ диаст. АД, Δ %	-30,1±15,6	-22,6±12,1	-30,9±16,4	-24,0±12,6

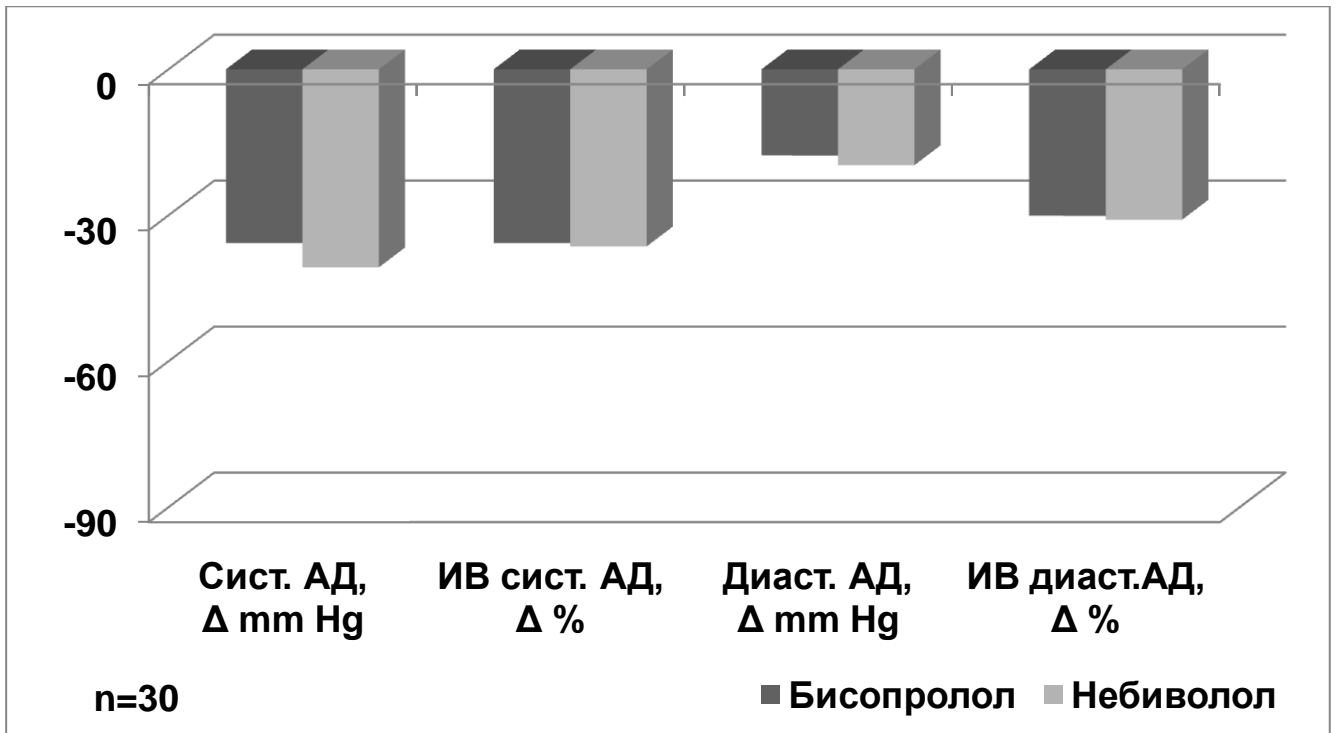


Рисунок 3.4.12. Сравнение влияния терапии с бисопрололом или небивололом на параметры дневного профиля АД у пациентов с ЖНРС.

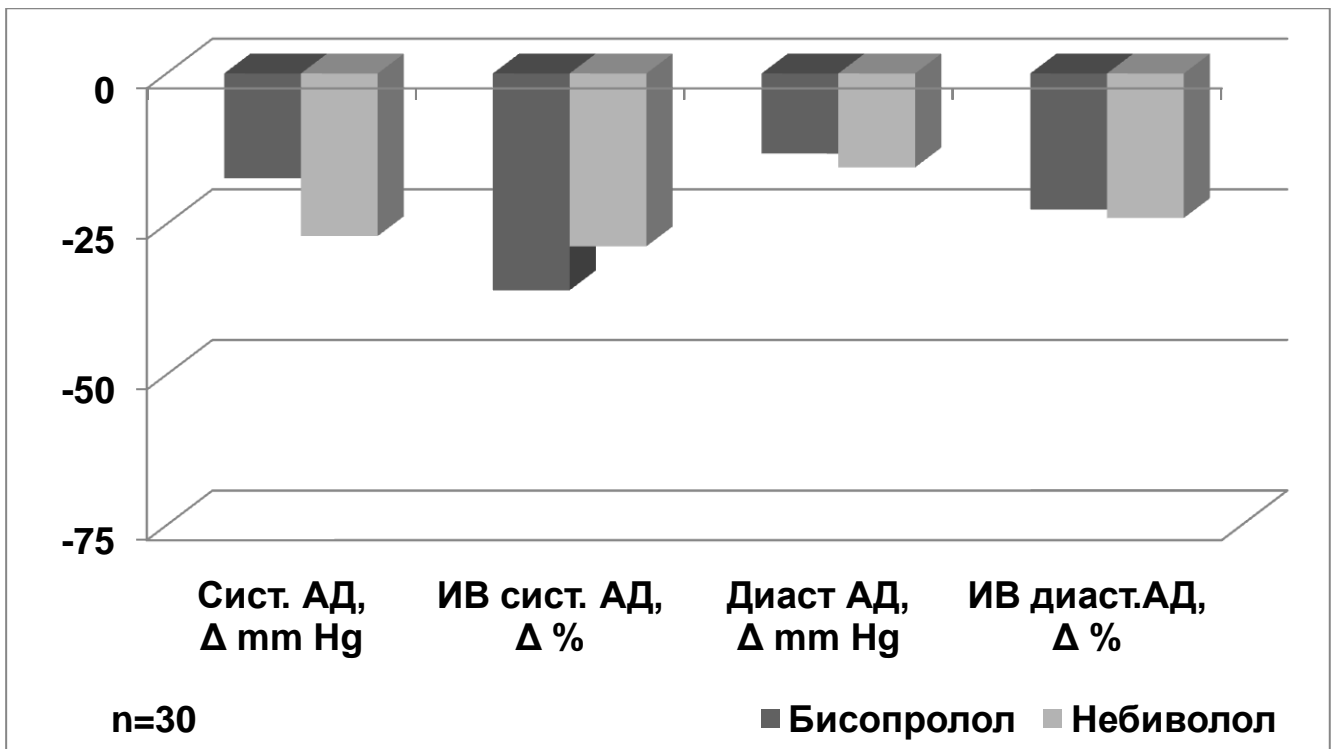


Рисунок 3.4.13. Сравнение влияния терапии с бисопрололом или небивололом на параметры ночного профиля АД у пациентов с ЖНРС.

Таким образом, у пациентов с ЖНРС на фоне ГБ II-III стадий в результате комбинированной фармакотерапии с применением бисопролола отмечалось снижение РАС, а применение небиволола сопровождалось повышением РАС. В сравнении с бисопрололом, назначение небиволола в большей степени повышало толерантность к физической нагрузке и улучшало качество жизни. Выраженность позитивных кардиопротективных, гипотензивных и антиаритмических эффектов терапии была сопоставимой. Следовательно, применение небиволола у пациентов с ЖНРС на фоне ГБ II-III стадий может быть предпочтительней, чем применение бисопролола.

### ***3.5. Сравнение влияния комбинированной терапии с применением бисопролола или соталола на регуляторно-адаптивный статус пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца***

При сравнении динамики результатов пробы СДС в группах I и III регистрировалось снижение РАС, однако в группе III снижение РАС было достоверно менее выраженным (таблица 3.5.1, рисунок 3.5.1).

Таблица 3.5.1

Сравнение динамики результатов пробы СДС  
в группах I и III через 24 недели терапии (M±SD)

Параметр	Бисопролол (n=30)	Соталол (n=30)
ДРС <sub>min</sub> , Δ КЦ	3,9±4,8	0,2±3,8*
ДС, Δ КРЦ в минуту	-1,7±2,0	-0,8±1,7
Индекс РАС, Δ	-24,0±15,2	-9,8±9,4**

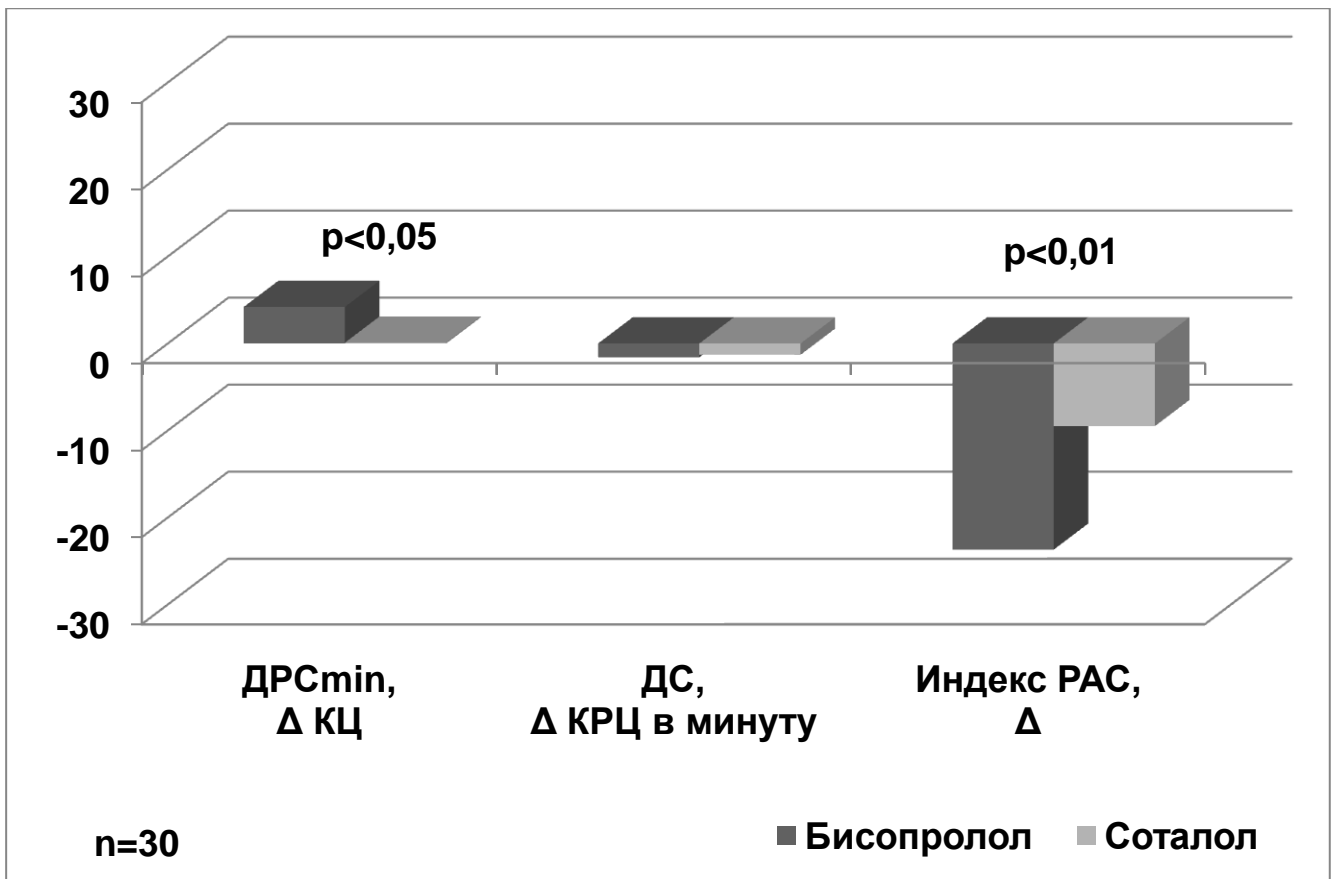


Рисунок 3.5.1. Сравнение влияния терапии с применением бисопролола или соталола на основные параметры пробы СДС у пациентов с ЖНРС.

При сравнении динамики результатов ЭХОКГ в группах I и III регистрировалось сопоставимое улучшение структуры сердца и его диастолической функции (таблица 3.5.2, рисунки 3.5.2-4). При сравнении динамики результатов триплексного сканирования ОСА в группах I и III существенных различий толщины КИМ не выявлялось (таблица 3.5.2, рисунок 3.5.5).



Сравнение динамики результатов ЭХОКГ и триплексного сканирования ОСА  
в группах I и III через 24 недели терапии (M±SD)

Параметр	Бисопролол (n=30)	Соталол (n=30)
КДР ЛЖ, Δ mm	-1,0±1,2	-1,0±1,3
ЗС ЛЖ, Δ mm	-0,1±1,0	-0,7±0,6
МЖП, Δ mm	-0,6±0,8	-0,7±0,6
ИММ ЛЖ, g/m <sup>2</sup>	-1,0±2,2	-0,6±1,4
ФВ ЛЖ, Δ %	1,1±2,2	1,2±1,9
ЛП, Δ mm	-1,1±1,3	-1,6±1,3
V <sub>E</sub> , Δ cm/sec	11,6±18,1	7,6±13,1
V <sub>A</sub> , Δ cm/sec	-7,6±14,2	-5,0±8,8
V <sub>E</sub> /V <sub>A</sub> , Δ	0,4±0,5	0,2±0,3
DT, Δ msec	102,8±86,1	106,9±100,1
ВИВР ЛЖ, Δ msec	6,6±26,6	-5,2±20,2
Ve', Δ cm/sec	2,9±2,3	2,1±1,8
Va', Δ cm/sec	0,6±3,1	0,8±2,2
V <sub>E</sub> /Ve', Δ	-1,5±2,5	-1,2±1,5
Ve'/Va', Δ	0,1±0,5	0,2±0,6
КИМ ОСА, Δ mm	-0,02±0,05	-0,03±0,07

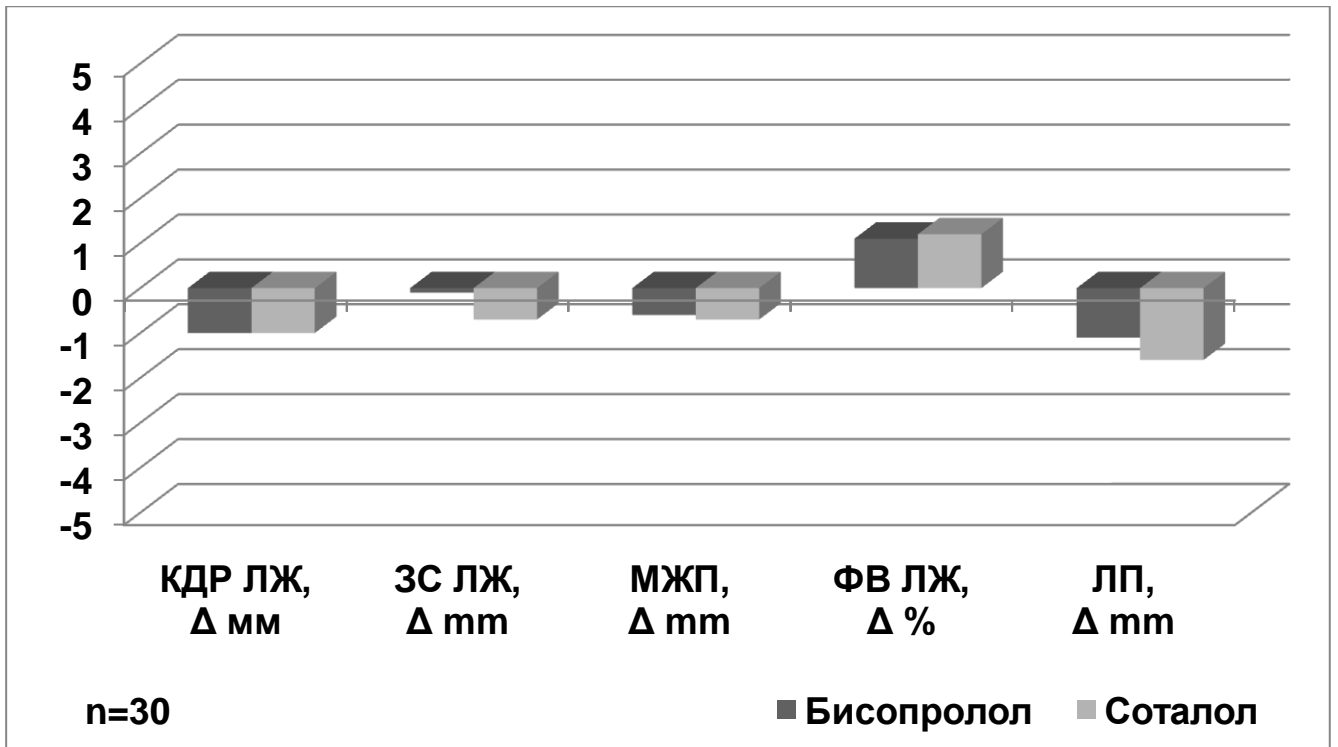


Рисунок 3.5.2. Сравнение влияния терапии с бисопрололом или соталолом на структурно-функциональные параметры ЭХОКГ у пациентов с ЖНРС.

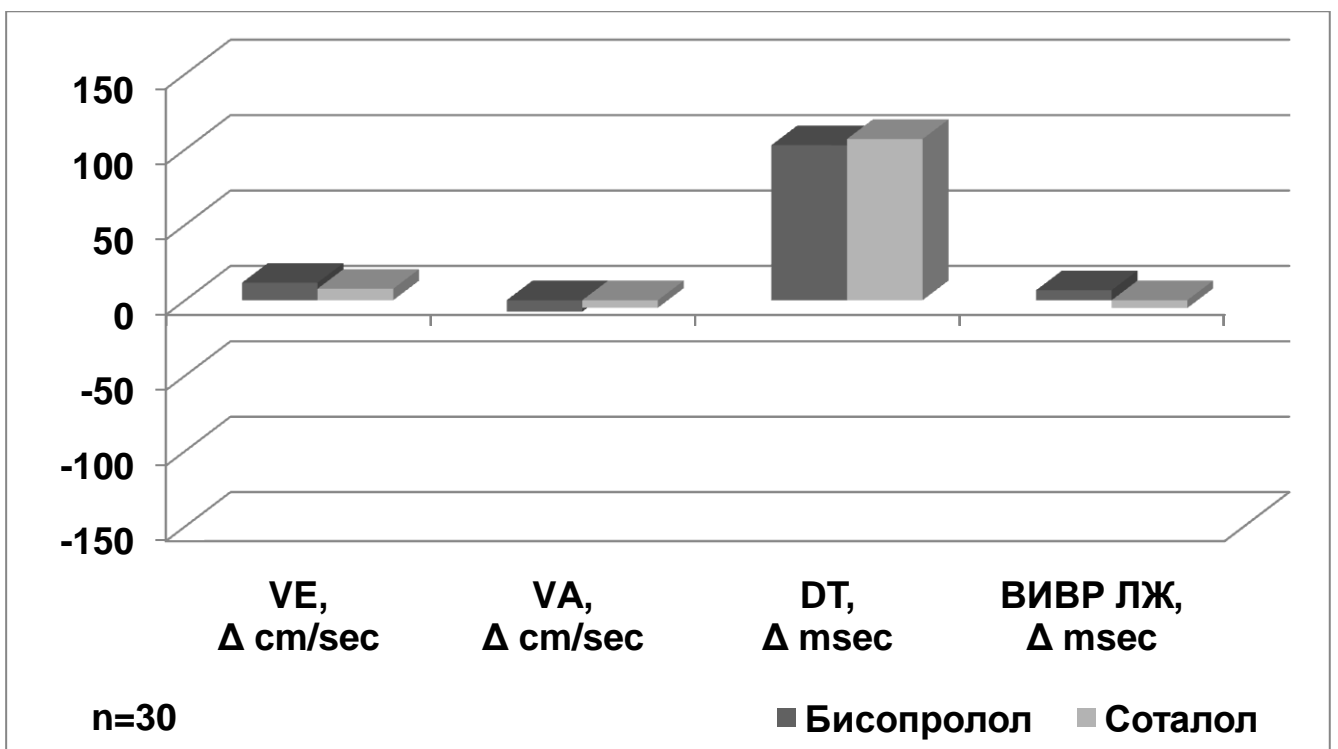


Рисунок 3.5.3. Сравнение влияния терапии с бисопрололом или соталолом на основные параметры импульсно-волновой доплерографии сердца у пациентов с ЖНРС.

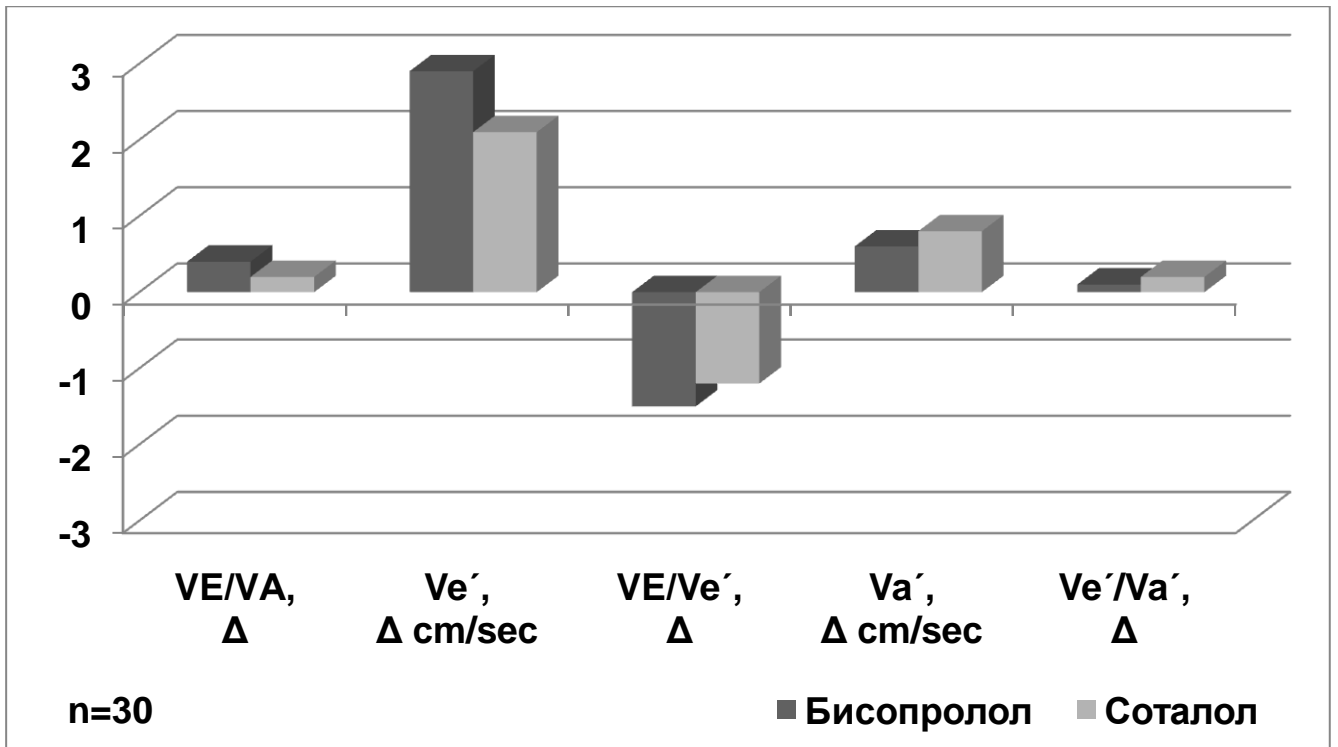


Рисунок 3.5.4. Сравнение влияния терапии с бисопрололом или соталолом на основные параметры диастолической функции ЛЖ у пациентов с ЖНРС.

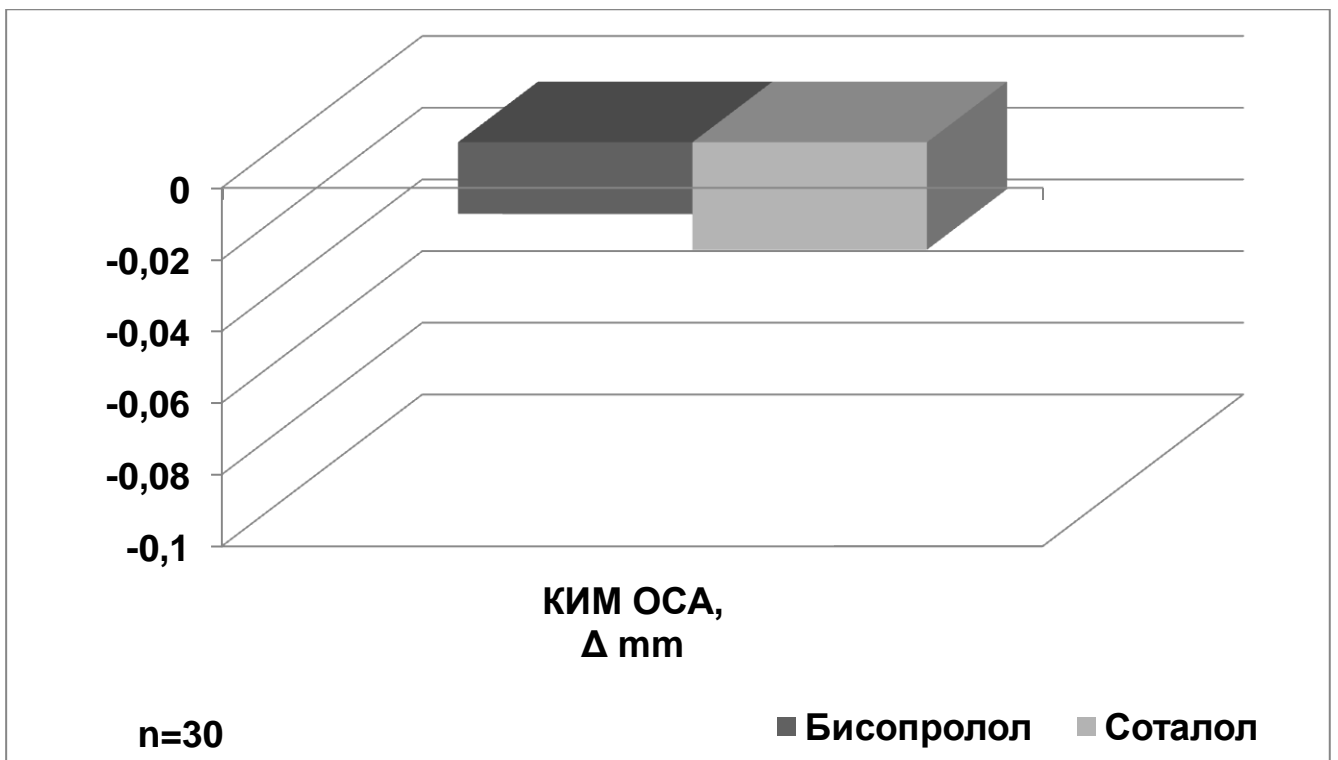


Рисунок 3.5.5. Сравнение влияния терапии с бисопрололом или соталолом на толщину комплекса интима-медиа ОСА у пациентов с ЖНРС.

При сравнении динамики результатов теста с ШМХ и тредмил-теста в группах I и III регистрировалось сопоставимое увеличение толерантности к физической нагрузке (таблица 3.5.3, рисунки 3.5.6-8).

Таблица 3.5.3

Сравнение динамики результатов теста с ШМХ и тредмил-теста в группах I и III через 24 недели терапии (M±SD)

Параметр	Бисопролол (n=30)	Соталол (n=30)
Дистанция теста с ШМХ, Δ m	76,4±32,9	81,0±42,7
Максимальная нагрузка, Δ METs	1,2±1,6	1,1±1,8
Двойное произведение, Δ	-49,2±30,5	-60,4±38,5

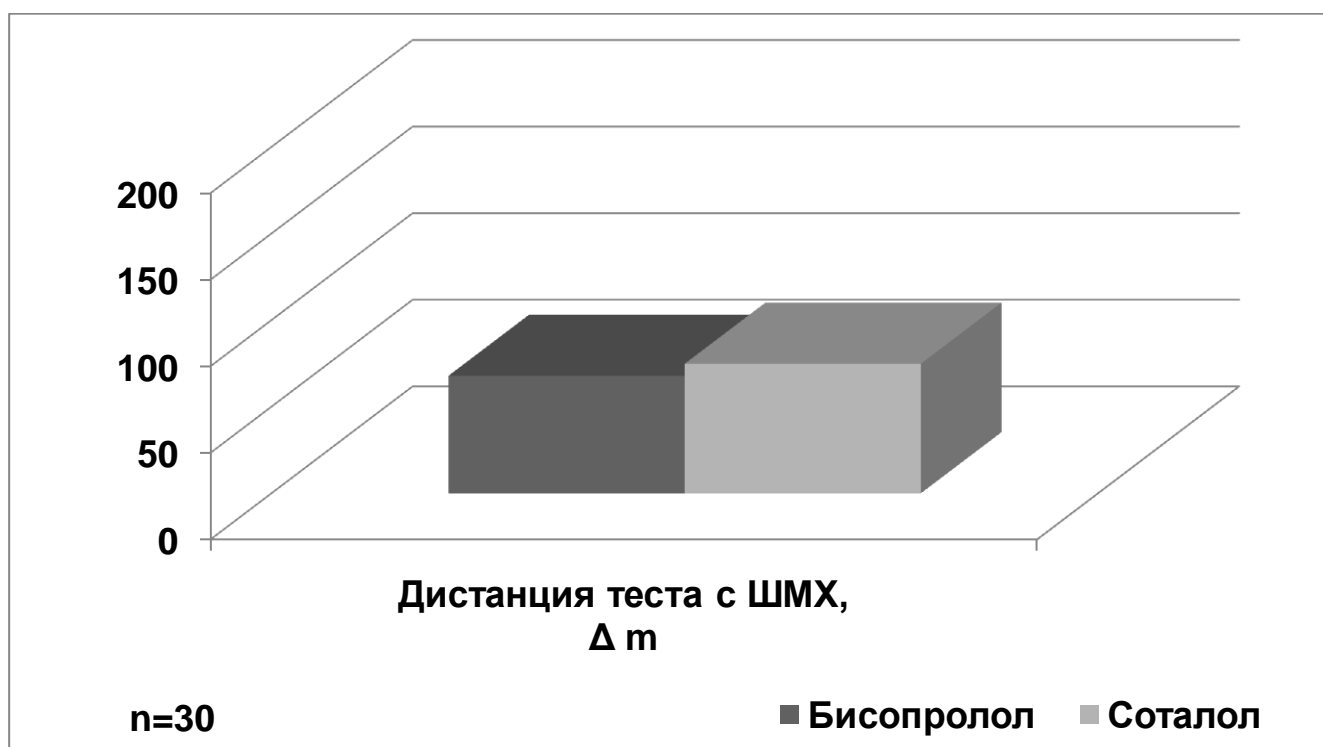


Рисунок 3.5.6. Сравнение влияния терапии с бисопрололом или соталолом на дистанцию теста с ШМХ у пациентов с ЖНРС.

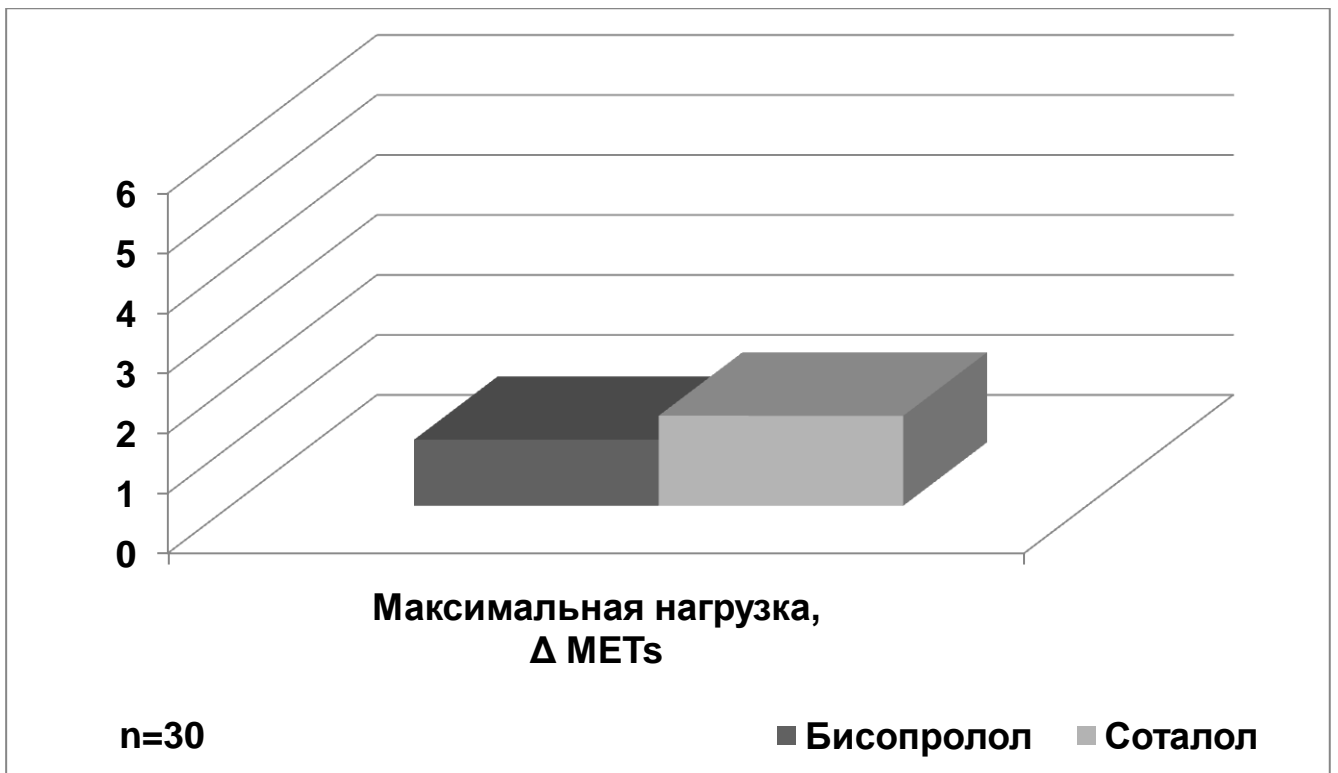


Рисунок 3.5.7. Сравнение влияния терапии с бисопрололом или соталолом на максимальную нагрузку по результатам тредмил-теста у пациентов с ЖНРС.

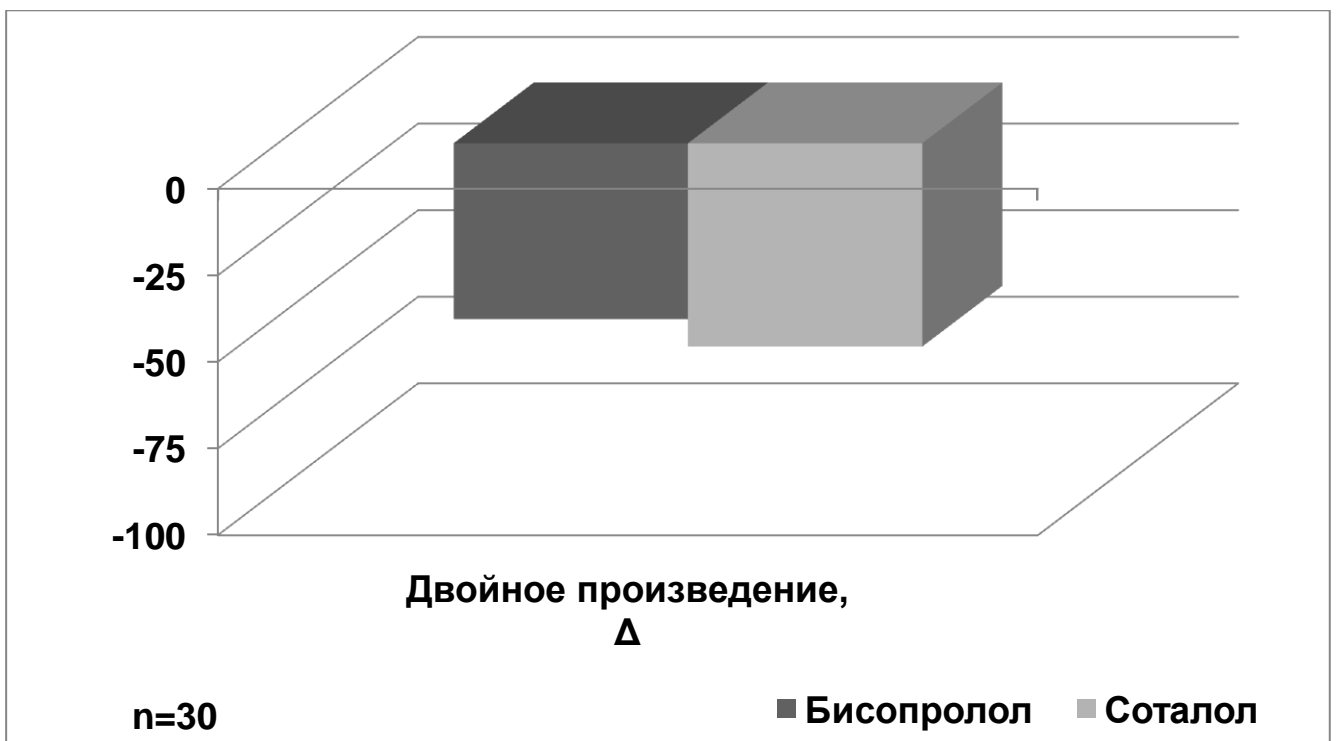


Рисунок 3.5.8. Сравнение влияния терапии с бисопрололом или соталолом на двойное произведение по результатам тредмил-теста у пациентов с ЖНРС.

При сравнении динамики результатов опросника качества жизни в группах I и III выявлено в большей степени улучшалось качество жизни в группе III (таблица 3.5.4, рисунок 3.5.9).

При сравнении динамики результатов суточного мониторирования ЭКГ в группах I и III регистрировались сопоставимые антиаритмические эффекты (таблица 3.5.4, рисунки 3.5.10-11).

Таблица 3.5.4

Сравнение динамики результатов опросника качества жизни и суточного мониторирования ЭКГ в группах I и III через 24 недели терапии ( $M \pm SD$ )

Параметр	Бисопролол (n=30)	Соталол (n=30)
Средняя ЧСС, $\Delta$ в минуту	-16,9 $\pm$ 10,2	-15,0 $\pm$ 8,5
Желудочковая экстрасистолия, $\Delta$	-540,2 $\pm$ 372,4	-682,1 $\pm$ 377,5
Эпизоды желудочковой аллоритмии, $\Delta$	-38,6 $\pm$ 21,5	-37,2 $\pm$ 19,5
Качество жизни, $\Delta$ баллы	-9,9 $\pm$ 6,6	-13,8 $\pm$ 7,3*

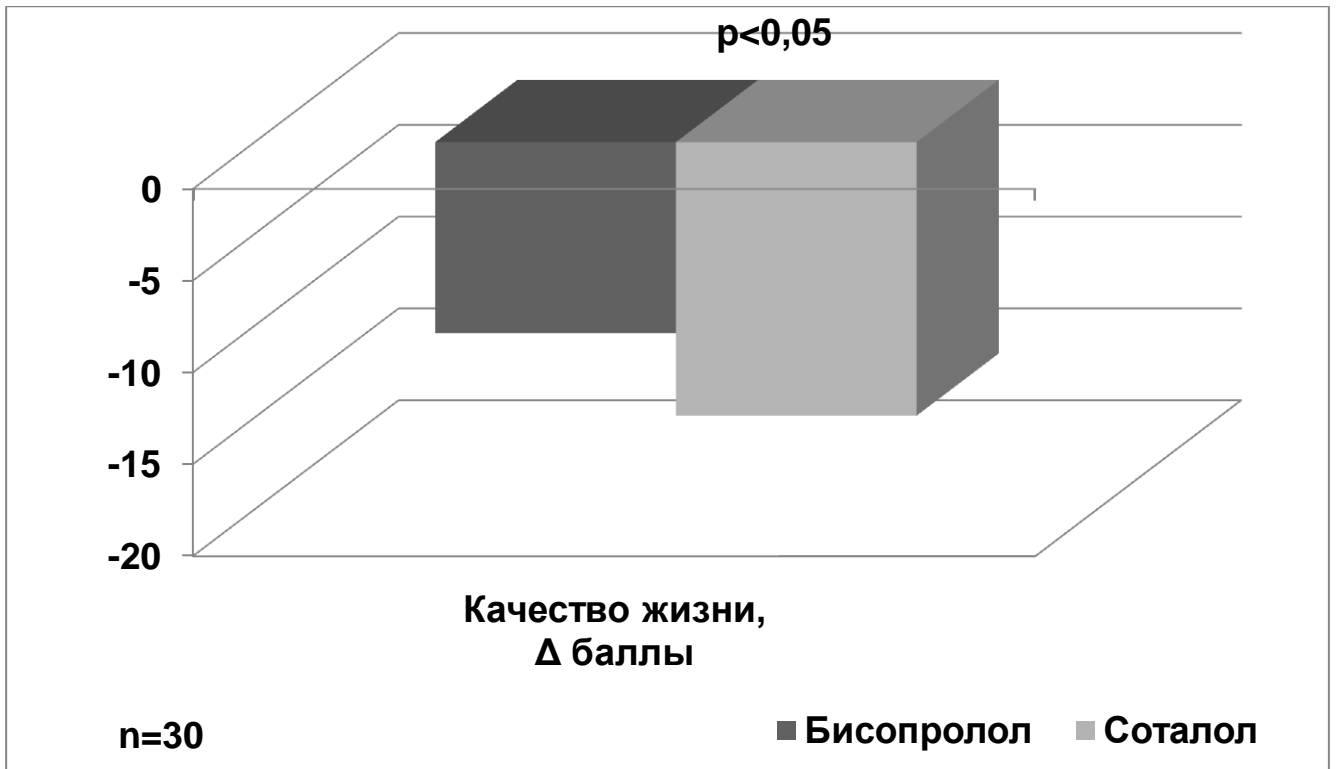


Рисунок 3.5.9. Сравнение влияния терапии с бисопрололом или соталолом на сумму негативных баллов по результатам опросника качества жизни у пациентов с ЖНРС.

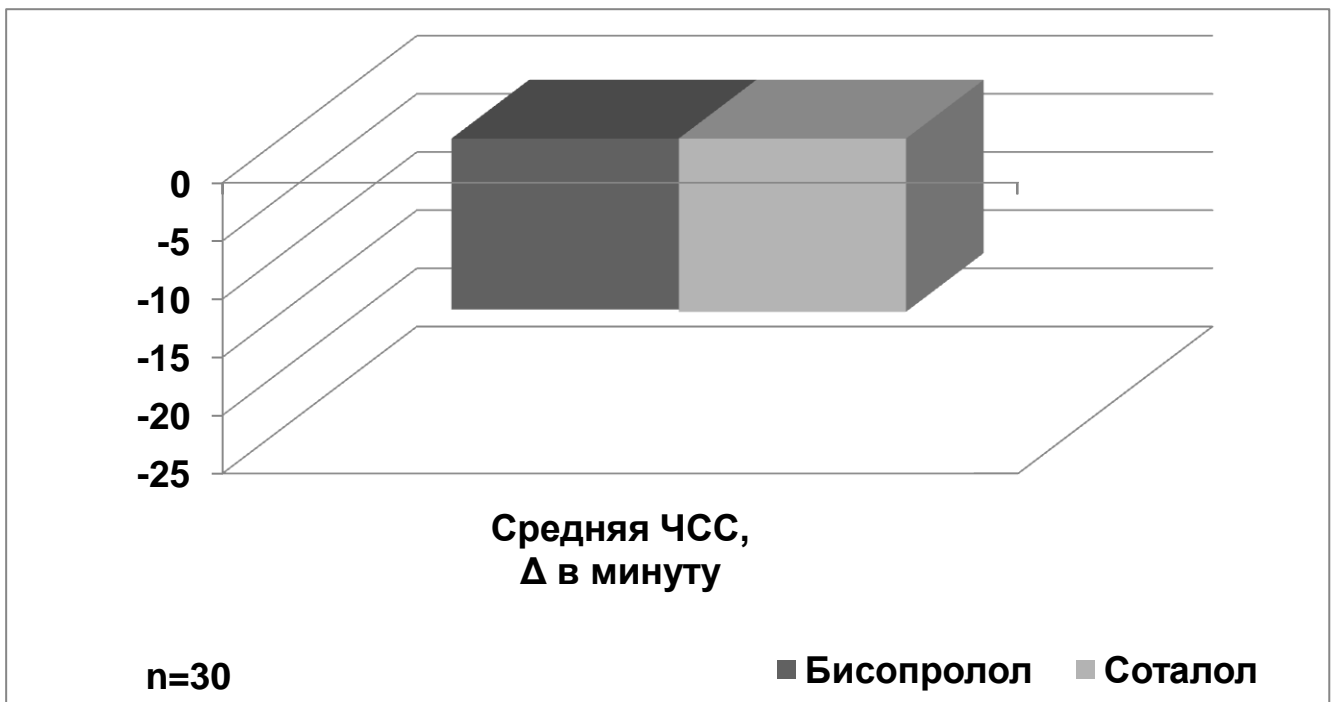


Рисунок 3.5.10. Сравнение влияния терапии с бисопрололом или соталолом на среднюю ЧСС по результатам суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с ЖНРС.

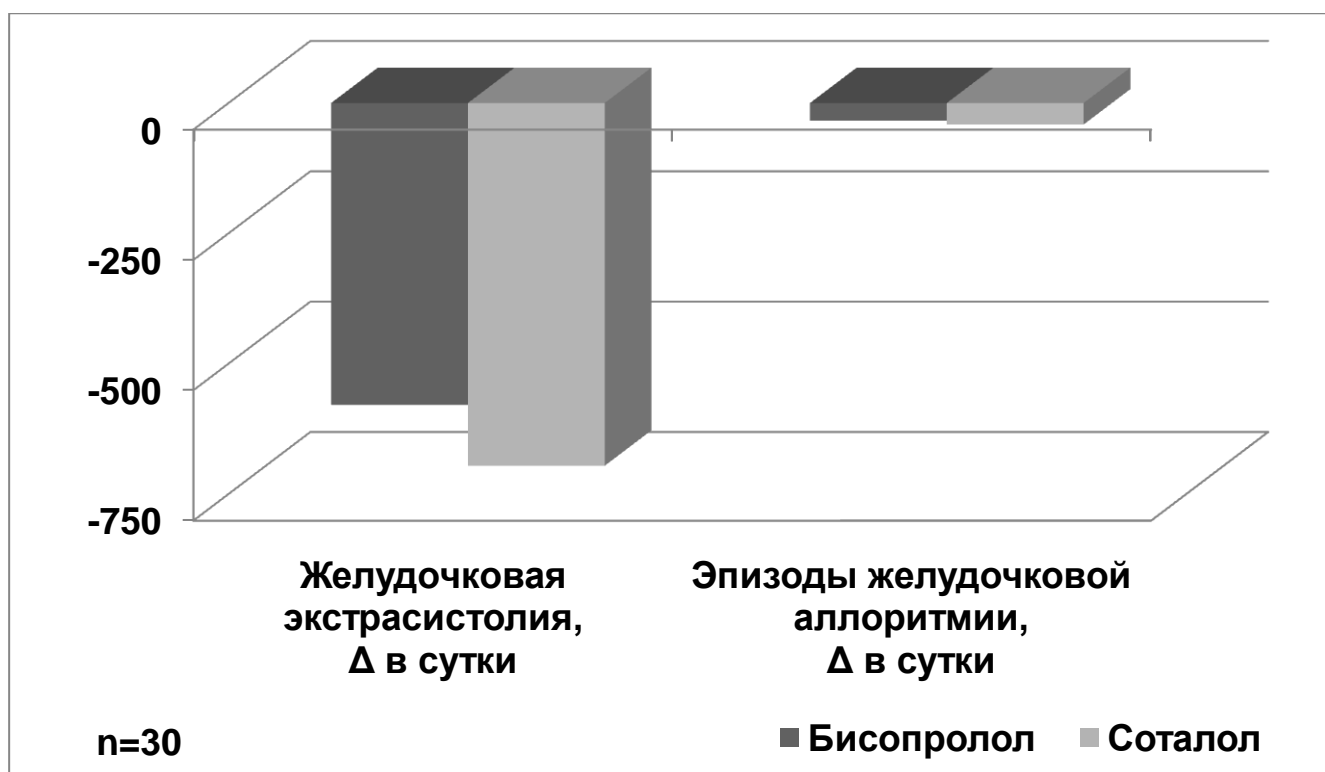


Рисунок 3.5.11. Сравнение влияния терапии с бисопрололом или соталолом на параметры суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с ЖНПС.

При сравнении динамики результатов суточного мониторирования АД в группах I и III регистрировались сопоставимые гипотензивные эффекты (таблица 3.5.5, рисунок 3.5.12-13).

Таблица 3.5.5

Сравнение динамики результатов суточного мониторирования АД в группах I и III через 24 недели терапии (M±SD)

Параметр	Бисопролол (n=30)		Соталол (n=30)	
	День	Ночь	День	Ночь
Сист. АД, Δ mm Hg.	-35,7±14,6	-17,4±9,3	-42,0±24,4	-11,9±12,1
ИВ сист. АД, Δ %	-35,7±14,6	-36,0±18,6	-37,7±16,0	-27,9±13,9
Диаст. АД, Δ mm Hg.	-17,7±8,6	-13,3±7,6	-19,0±12,3	-18,8±9,3
ИВ диаст. АД, Δ %	-30,1±15,6	-22,6±12,1	-31,6±18,8	-24,3±12,5



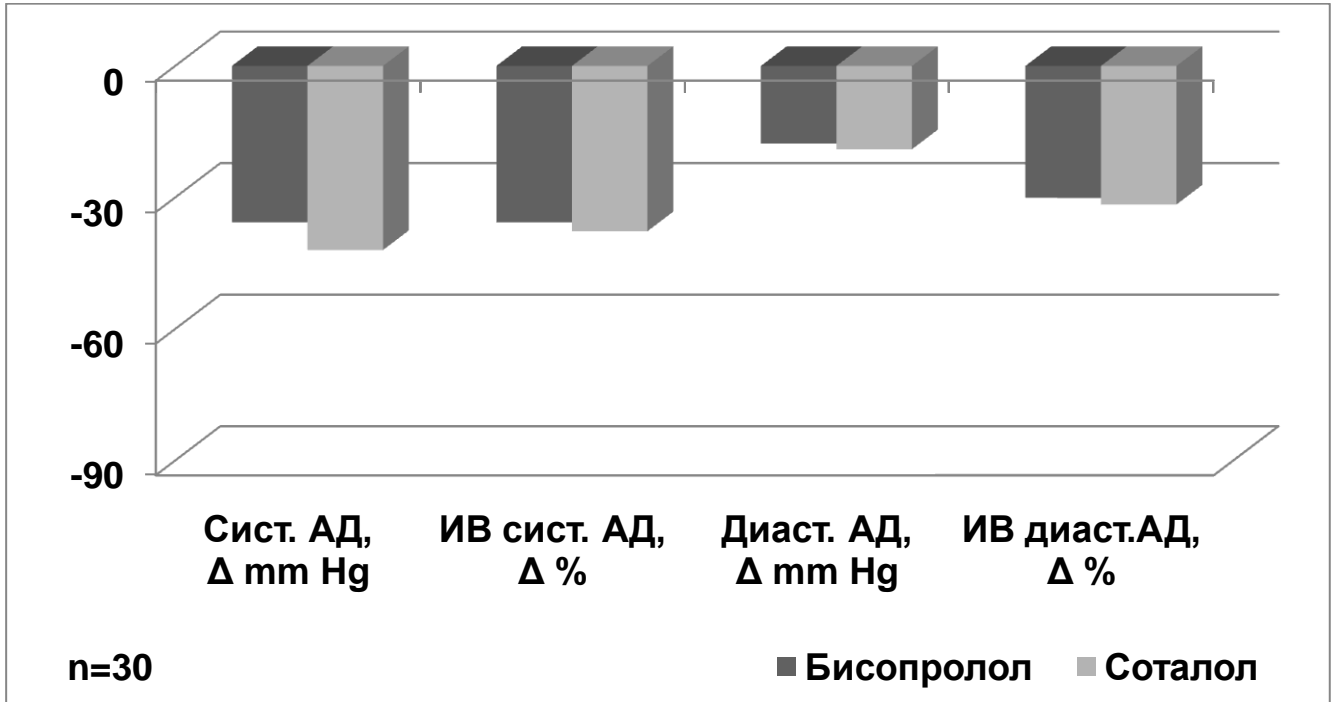


Рисунок 3.5.12. Сравнение влияния терапии с бисопрололом или соталолом на параметры дневного профиля АД у пациентов с ЖНРС.

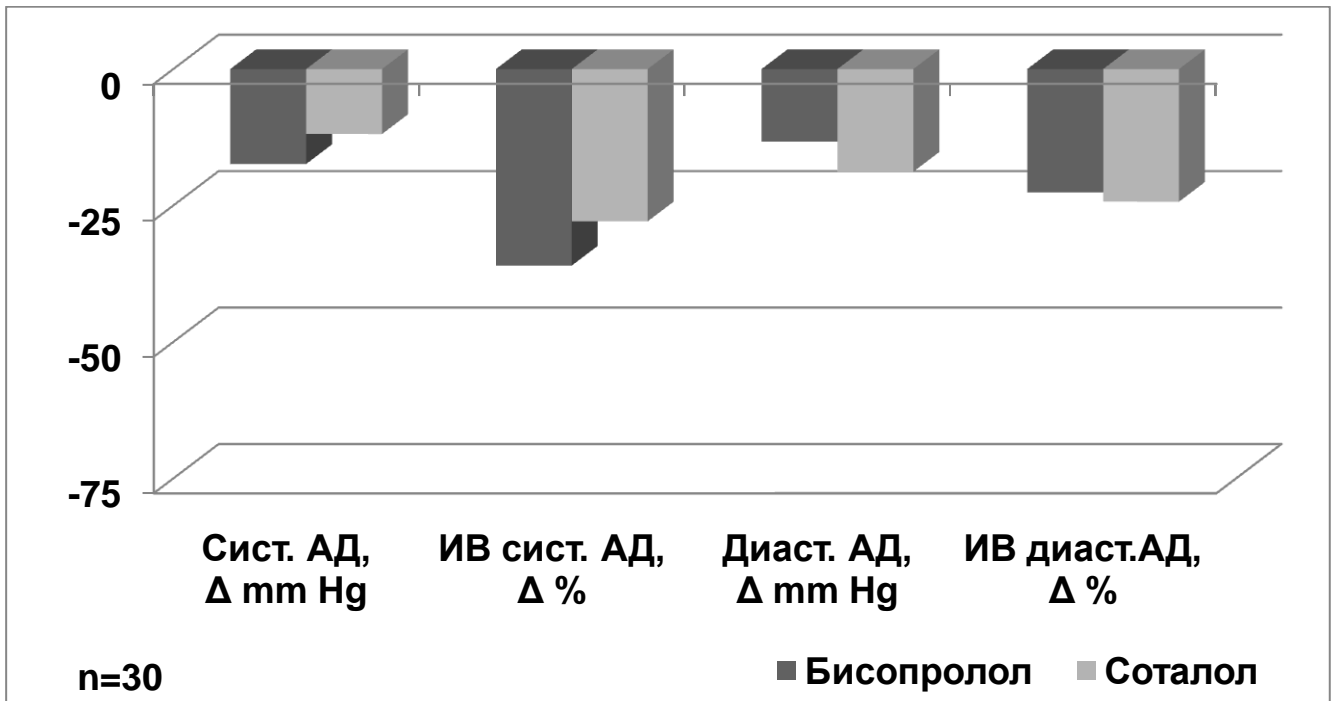


Рисунок 3.5.13. Сравнение влияния терапии с бисопрололом или соталолом на параметры ночного профиля АД у пациентов с ЖНРС.

Таким образом, у пациентов с ЖНРС на фоне ГБ II-III стадий применение соталола в составе комбинированной фармакотерапии, в сравнении с бисопрололом, меньше снижало РАС и в большей степени улучшало качество жизни. Выраженность позитивных кардиопротективных, функциональных, гипотензивных и антиаритмических эффектов терапии была сопоставимой. Следовательно, применение соталола у пациентов с ЖНРС на фоне ГБ II-III стадий может быть предпочтительней, чем применение бисопролола.

### ***3.6. Сравнение влияния комбинированной терапии с применением небиволола или соталола на регуляторно-адаптивный статус пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца***

При сравнении динамики результатов пробы СДС в группах II и III регистрировалась разнонаправленная динамика РАС – повышение РАС в группе II и снижение РАС в группе III (таблица 3.6.1, рисунок 3.6.1).

Таблица 3.6.1

Сравнение динамики результатов пробы СДС  
в группах II и III через 24 недели терапии (M±SD)

Параметр	Небиволол (n=30)	Соталол (n=30)
ДРС <sub>min</sub> , Δ КЦ	0,6±2,9	0,2±3,8
ДС, Δ КРЦ в минуту	2,6±2,1	-0,8±1,7*
Индекс РАС, Δ	16,6±14,6	-9,8±9,4**

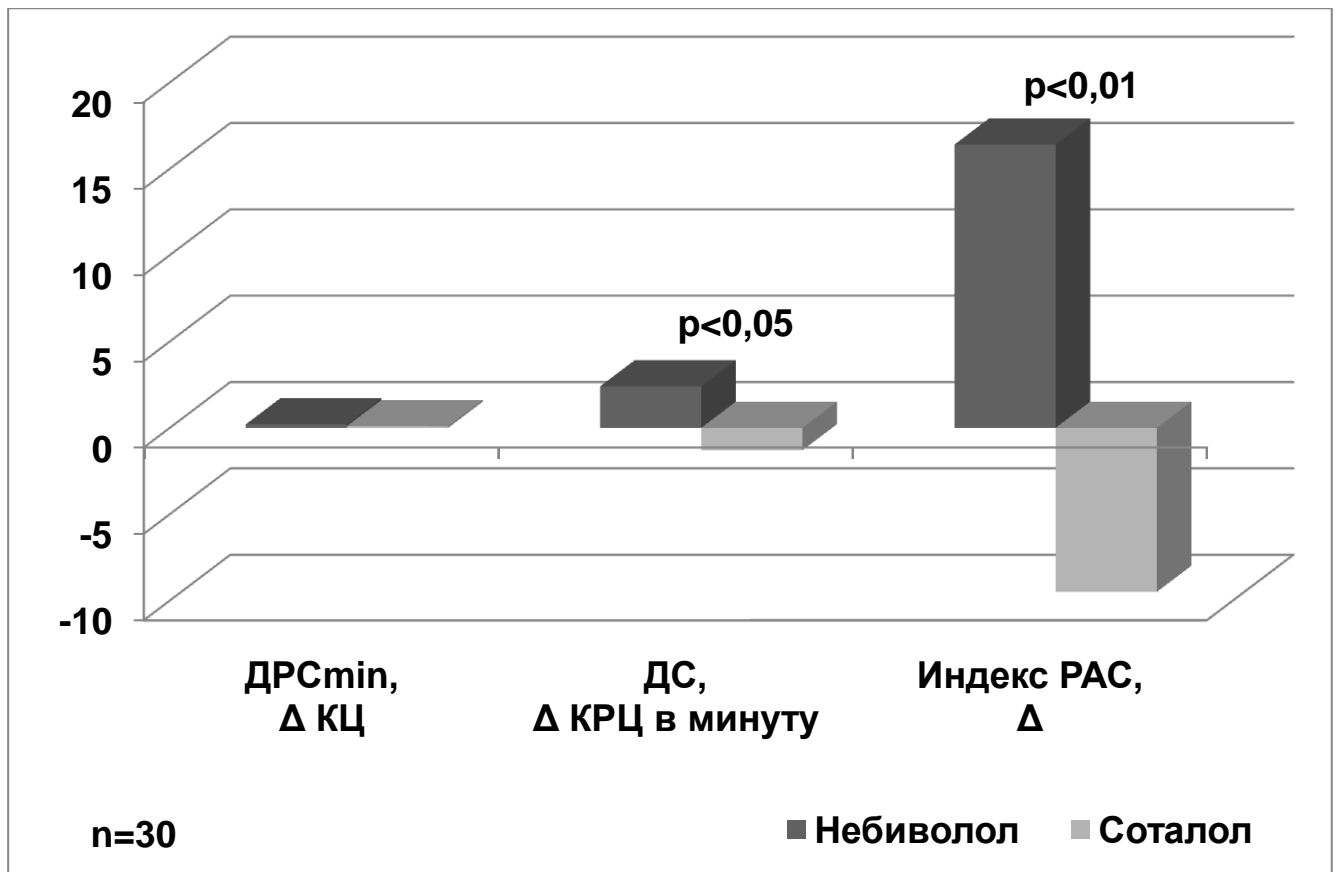


Рисунок 3.6.1. Сравнение влияния терапии с применением небиволола или соталола на основные параметры пробы СДС у пациентов с ЖНРС.

При сравнении динамики результатов ЭХОКГ в группах I и III регистрировалось сопоставимое улучшение структуры сердца и его диастолической функции (таблица 3.6.2, рисунки 3.6.2-4).. При сравнении динамики результатов триплексного сканирования ОСА в группах I и III существенных различий толщины КИМ не выявлялось (таблица 3.6.2, рисунок 3.6.5).

Сравнение динамики результатов ЭХОКГ и триплексного сканирования ОСА  
в группах II и III через 24 недели терапии (M±SD)

Параметр	Небиволол (n=30)	Соталол (n=30)
КДР ЛЖ, Δ mm	-1,4±1,5	-1,0±1,3
ЗС ЛЖ, Δ mm	-0,3±0,9	-0,3±0,8
МЖП, Δ mm	-0,6±0,6	-0,7±0,6
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	-1,3±1,8	-0,6±1,4
ФВ ЛЖ, Δ %	1,4±2,0	1,2±1,9
ЛП, Δ mm	-1,9±1,4	-1,6±1,3
V <sub>E</sub> , Δ cm/sec	8,6±14,3	7,6±13,1
V <sub>A</sub> , Δ cm/sec	-11,0±18,5	-5,0±8,8
V <sub>E</sub> /V <sub>A</sub> , Δ	0,3±0,4	0,2±0,3
DT, Δ msec	51,6±97,8	106,9±100,1
ВИВР ЛЖ, Δ msec	-1,3±21,0	-5,2±20,2
Ve', Δ cm/sec	2,1±1,6	2,1±1,8
Va', Δ cm/sec	0,7±3,2	0,8±2,2
Ve'/Va', Δ	0,1±0,6	0,2±0,6
V <sub>E</sub> /Ve', Δ	-1,7±2,0	-1,2±1,5
КИМ ОСА, Δ mm	-0,03±0,08	-0,03±0,07

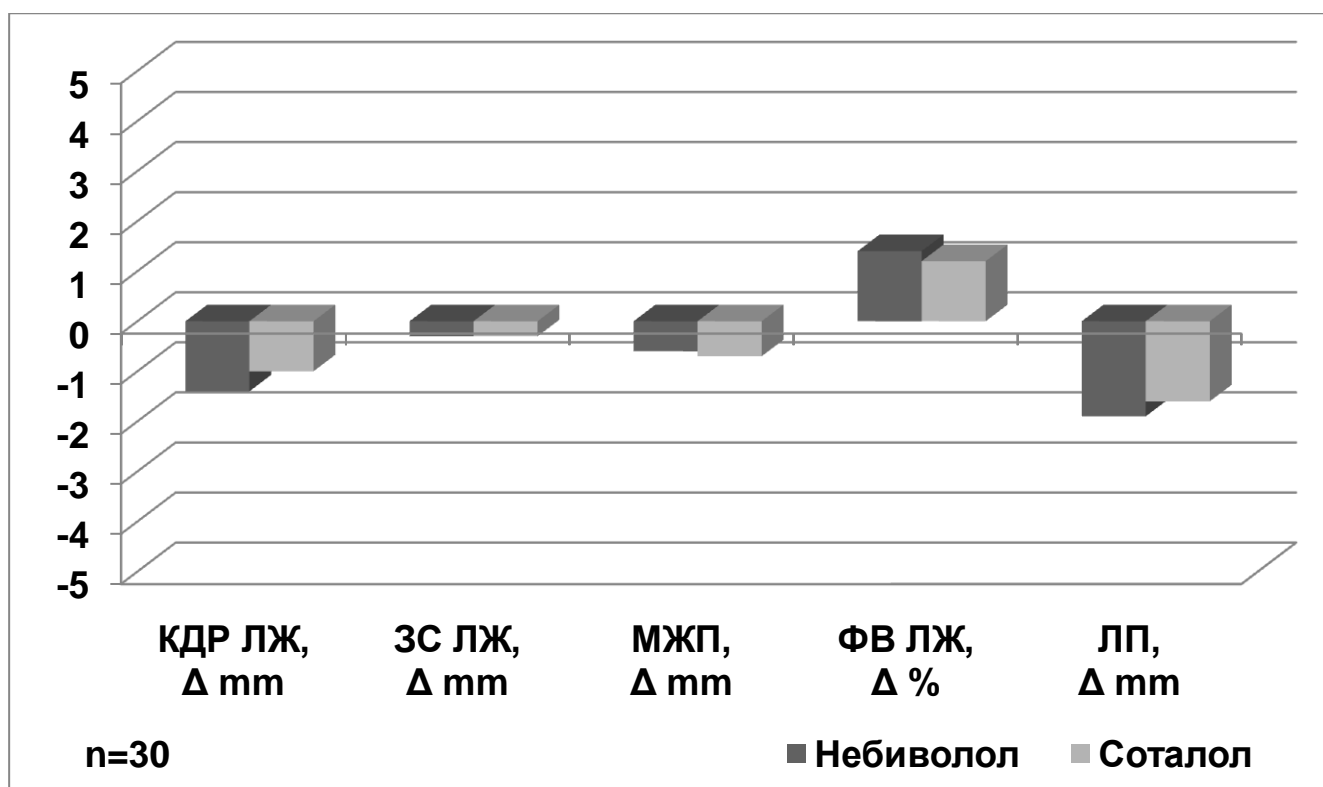


Рисунок 3.6.2 Сравнение влияния терапии с небивололом или соталолом на структурно-функциональные параметры ЭХОКГ у пациентов с ЖНРС.

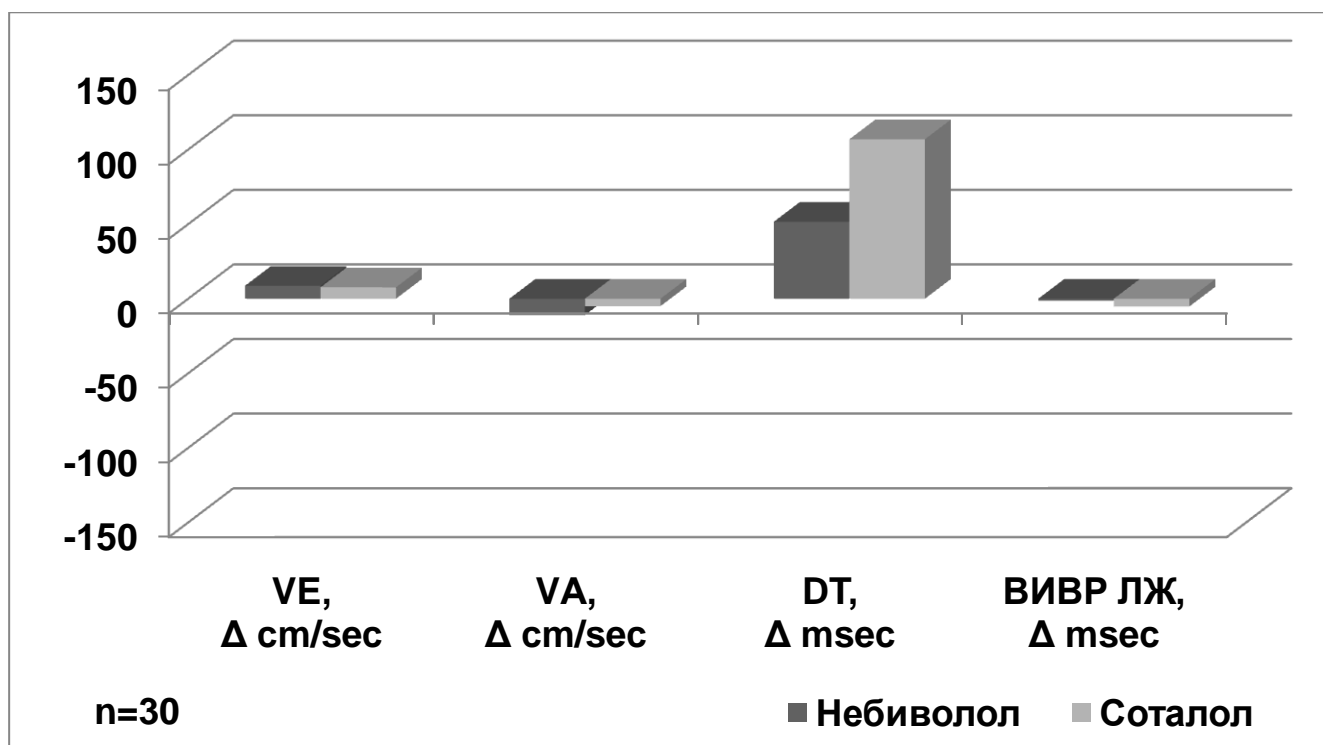


Рисунок 3.6.3 Сравнение влияния терапии с небивололом или соталолом на основные параметры импульсно-волновой доплерографии сердца у пациентов с ЖНРС.

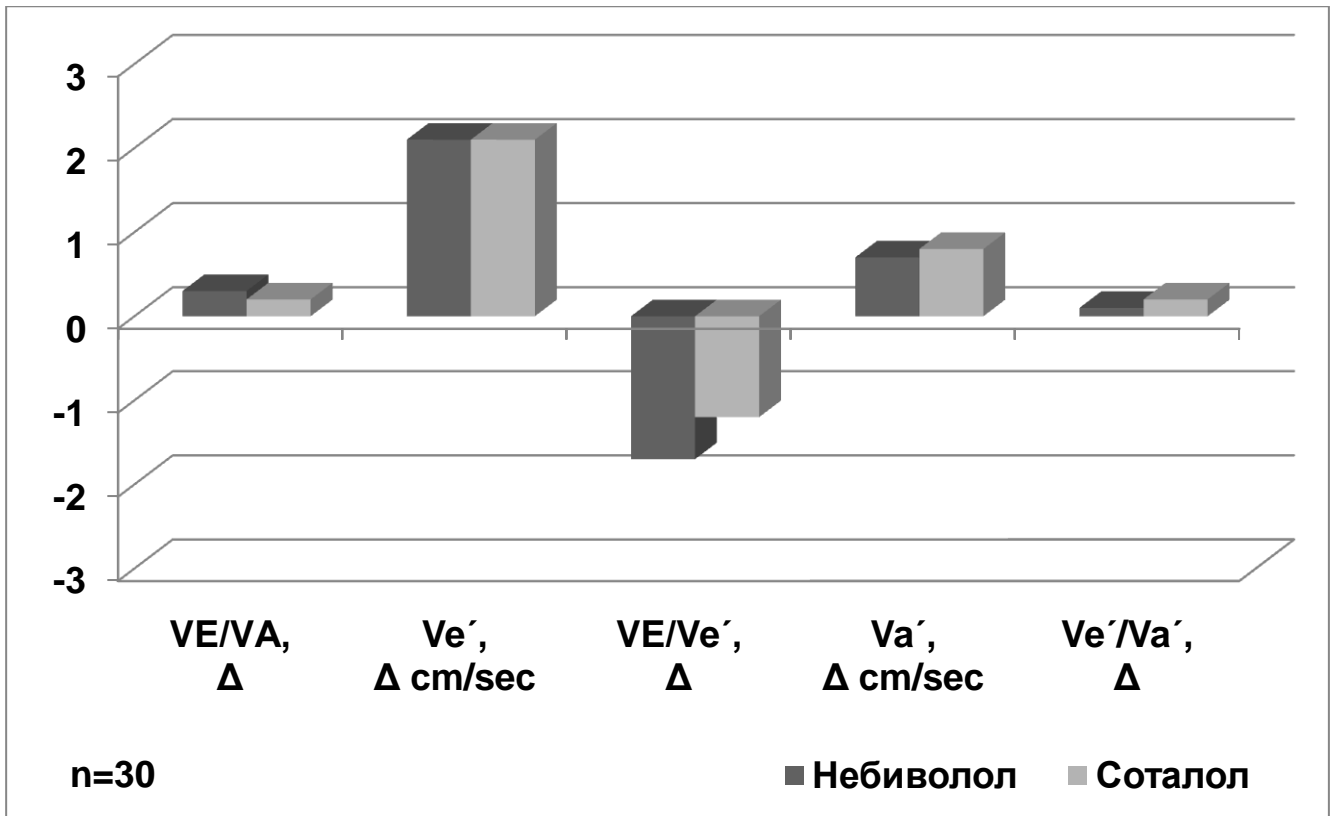


Рисунок 3.6.4 Сравнение влияния терапии с небивололом или соталолом на основные параметры диастолической функции ЛЖ у пациентов с ЖНРС.

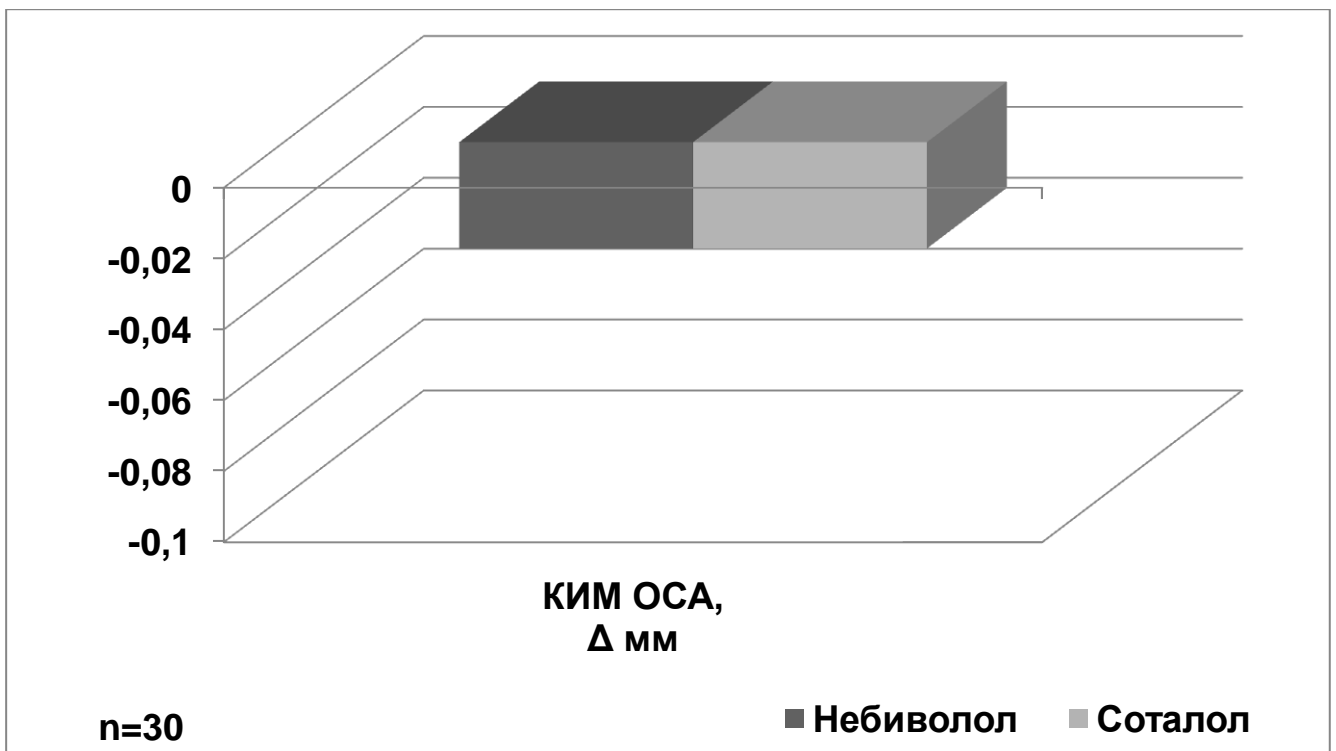


Рисунок 3.6.5 Сравнение влияния терапии с небивололом или соталолом на толщину комплекса интима-медиа ОСА у пациентов с ЖНРС.

При сравнении динамики результатов теста с ШМХ и тредмил-теста в группах I и III толерантность к физической нагрузке более выражено повышалось в группе II (таблица 3.6.3, рисунки 3.6.6-8).

Таблица 3.6.3

Сравнение динамики результатов теста с ШМХ и тредмил-теста в группах II и III через 24 недели терапии (M±SD)

Параметр	Небиволол (n=30)	Соталол (n=30)
Дистанция теста с ШМХ, Δ m	104,5±58,9	81,0±42,7*
Максимальная нагрузка, Δ METs	2,9±3,0	1,1±1,8*
Двойное произведение, Δ	-74,6±45,7	-60,4±38,5*

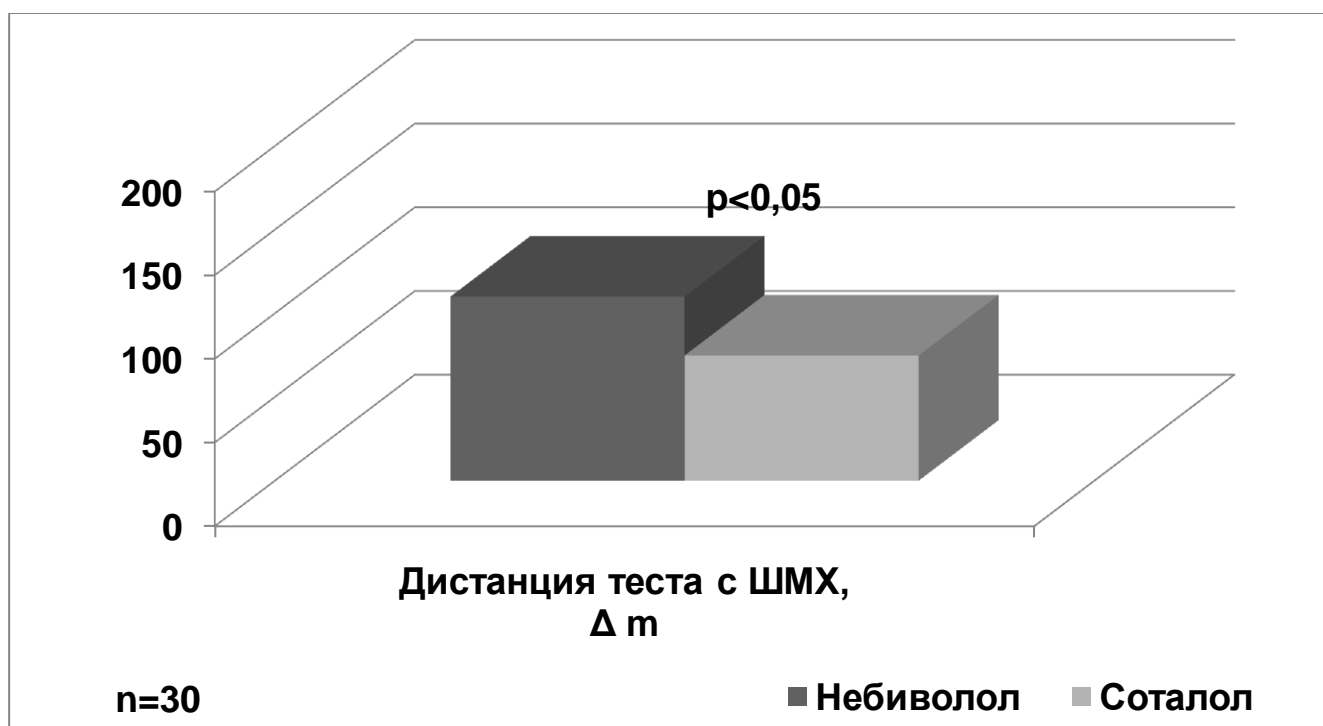


Рисунок 3.6.6. Сравнение влияния терапии с небивололом или соталолом на дистанцию теста с ШМХ у пациентов с ЖНРС.

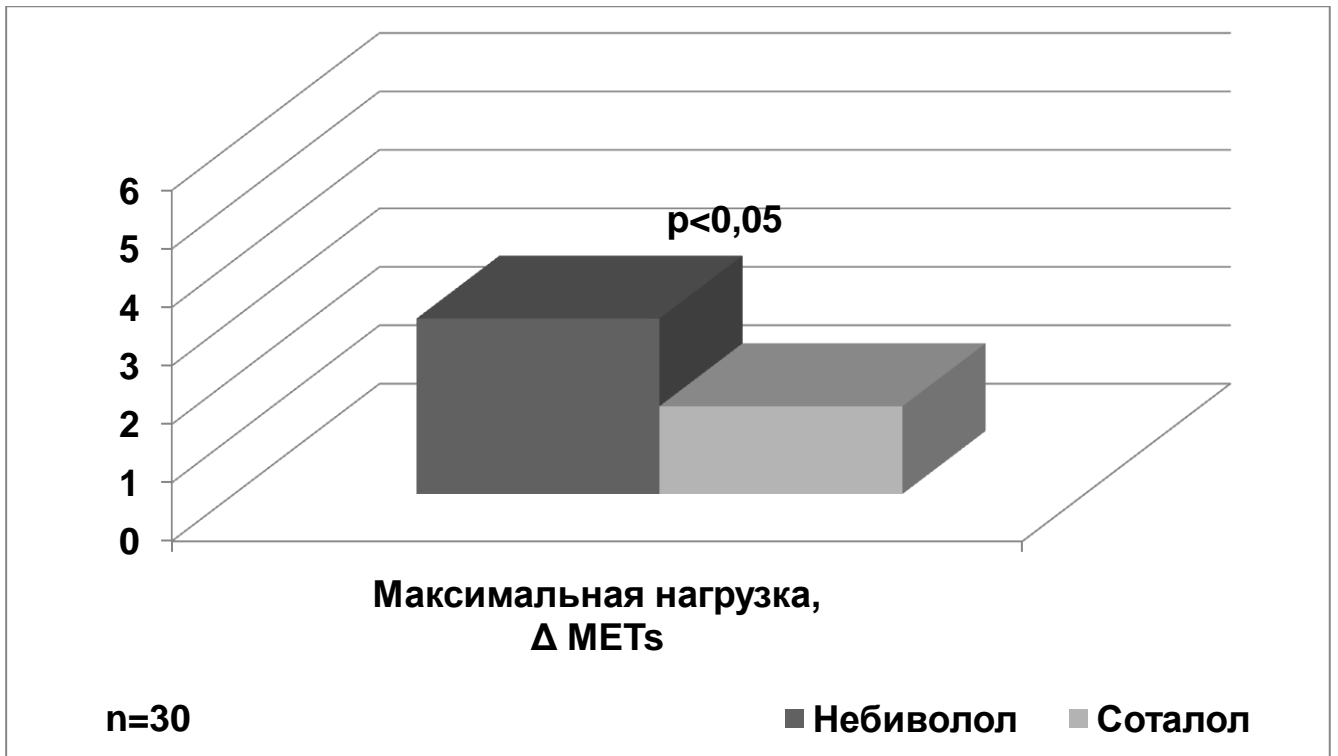


Рисунок 3.6.7. Сравнение влияния терапии с небивололом или соталолом на максимальную нагрузку по результатам тредмил-теста у пациентов с ЖНРС.

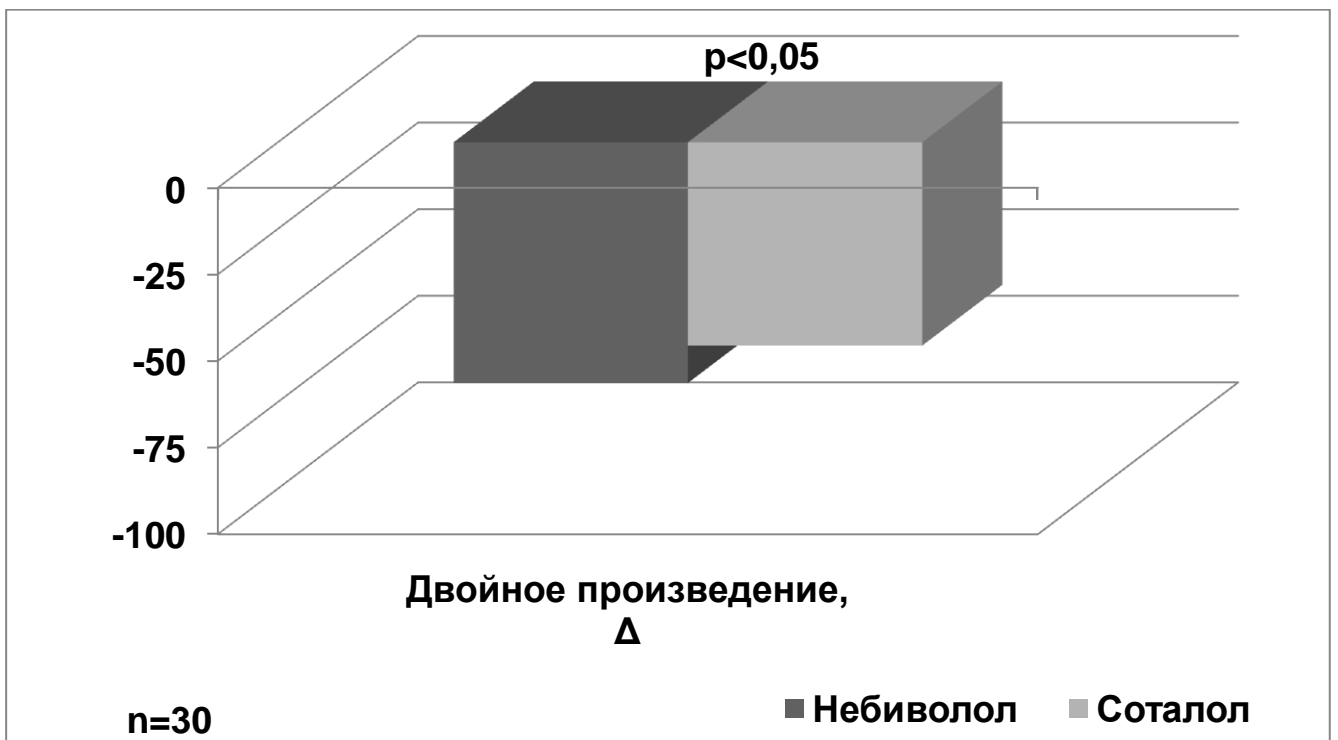


Рисунок 3.6.8. Сравнение влияния терапии с небивололом или соталолом на двойное произведение по результатам тредмил-теста у пациентов с ЖНРС.



При сравнении динамики результатов опросника качества жизни в группах I и III регистрировалось сопоставимое улучшение качества жизни (таблица 3.6.4, рисунок 3.6.9).

При сравнении динамики результатов суточного мониторирования ЭКГ в группах I и III регистрировались сопоставимые антиаритмические эффекты (таблица 3.6.4, рисунки 3.6.10-11).

Таблица 3.6.4

Сравнение динамики результатов опросника качества жизни и суточного мониторирования ЭКГ в группах II и III через 24 недели терапии (M±SD)

Параметр	Небиволол (n=30)	Соталол (n=30)
Качество жизни, Δ баллы	-14,0±7,2	-13,8±7,3
Средняя ЧСС, Δ в минуту	-13,0±7,8	-15,0±8,5
Желудочковая экстрасистолия, Δ	-641,8±402,8	-682,1±377,5
Эпизоды желудочковой аллоритмии, Δ	-37,9±20,2	-37,2±19,5

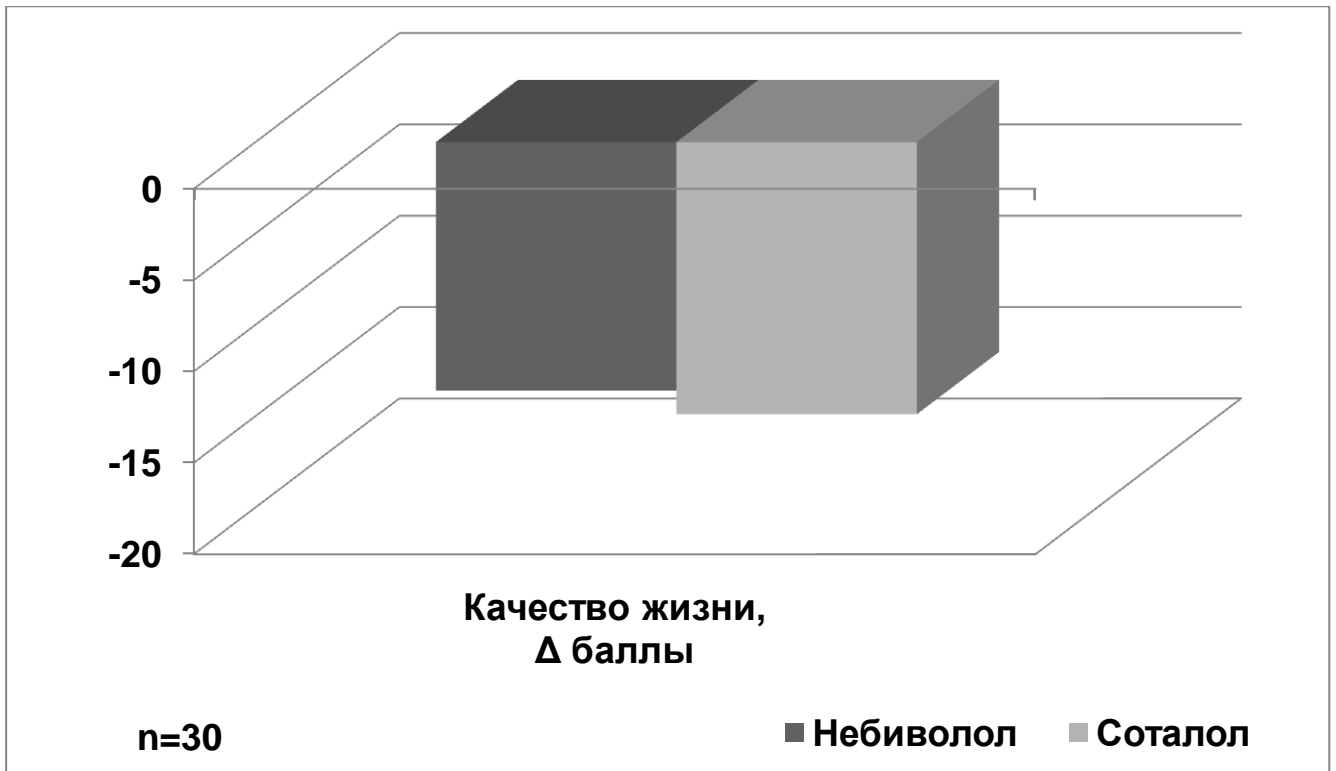


Рисунок 3.6.9. Сравнение влияния терапии с небивололом или соталолом на сумму негативных баллов по результатам опросника качества жизни у пациентов с ЖНРС.

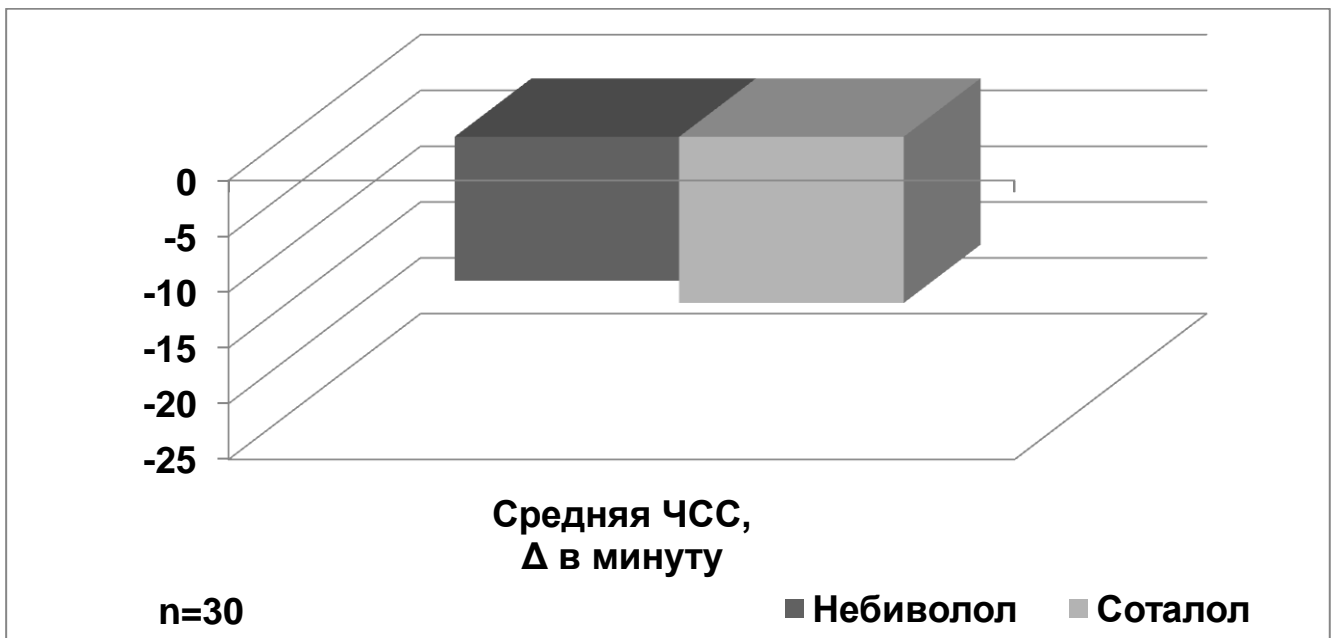


Рисунок 3.6.10. Сравнение влияния терапии с небивололом или соталолом на среднюю ЧСС по результатам суточного мониторинга ЭКГ у пациентов с ЖНРС.

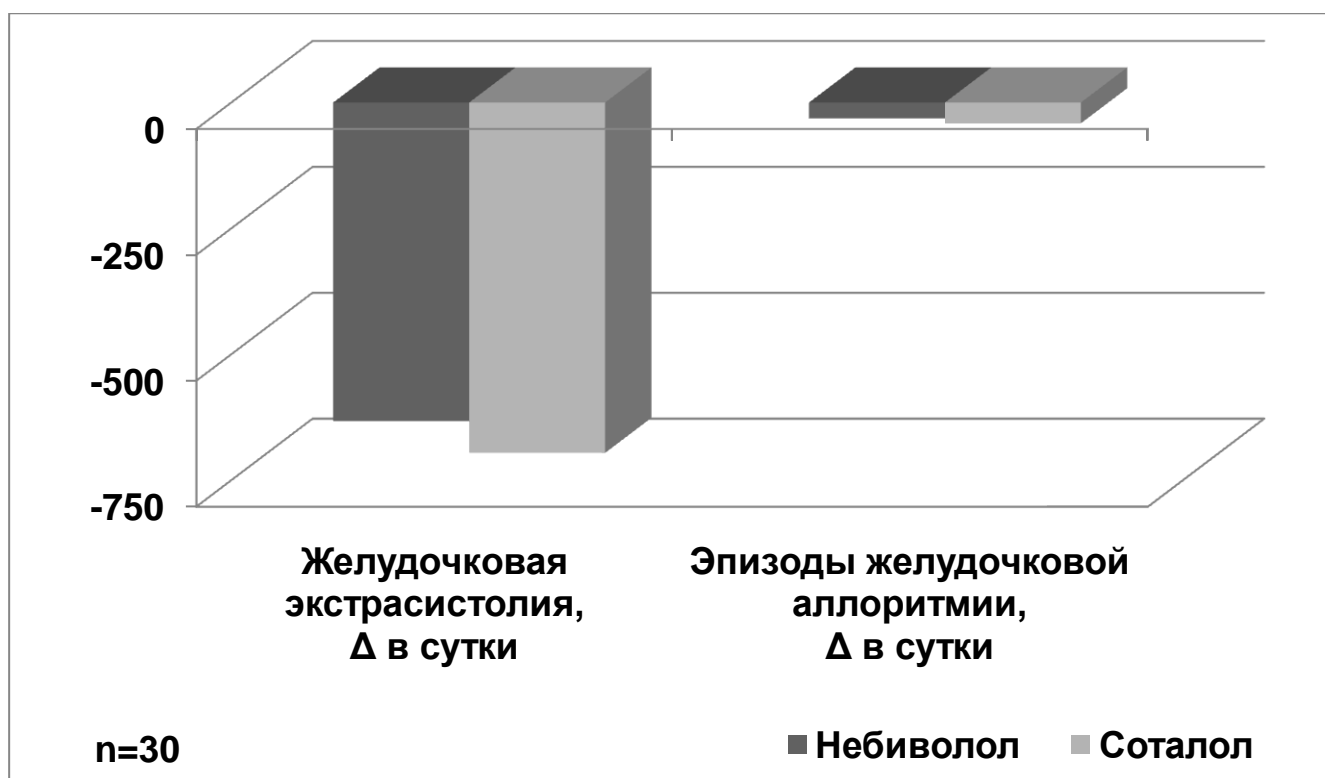


Рисунок 3.6.11. Сравнение влияния терапии с небивололом или соталолом на параметры суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с ЖНРС.

При сравнении динамики результатов суточного мониторирования АД в группах I и III регистрировались сопоставимые гипотензивные эффекты (таблица 3.6.5, рисунки 3.6.12-13).

Таблица 3.6.5

Сравнение динамики результатов суточного мониторирования АД в группах II и III через 24 недели терапии (M±SD)

Параметр	Небиволол (n=30)		Соталол (n=30)	
	День	Ночь	День	Ночь
Сист. АД, Δ mm Hg.	-40,7±24,4	-27,0±14,6	-42,0±24,4	-11,9±12,1
ИВ сист. АД, Δ %	-36,4±17,5	-28,7±14,3	-37,7±16,0	-27,9±13,9
Диаст. АД, Δ mm Hg.	-19,7±11,4	-15,6±9,1	-19,0±12,3	-18,8±9,3
ИВ диаст. АД, Δ %	-30,9±16,4	-24,0±12,6	-31,6±18,8	-24,3±12,5

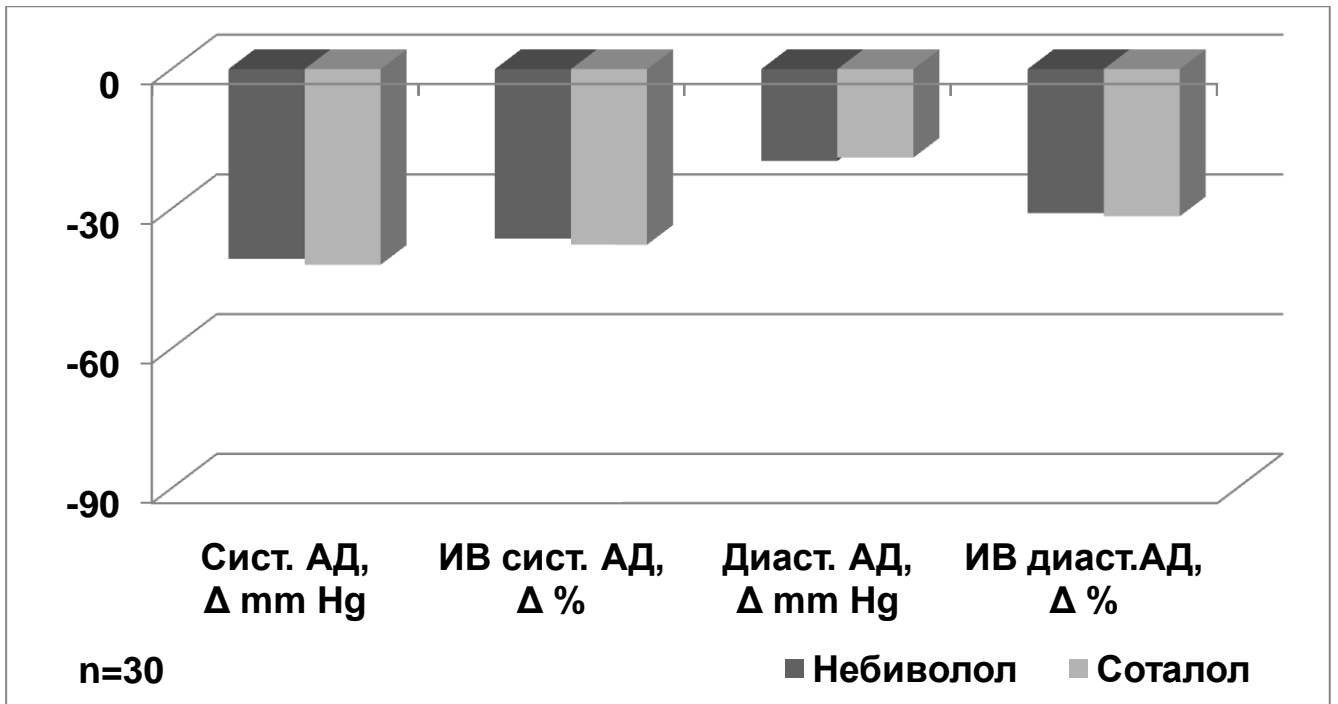


Рисунок 3.6.12. Сравнение влияния терапии с небивололом или соталолом на параметры дневного профиля АД у пациентов с ЖНРС.

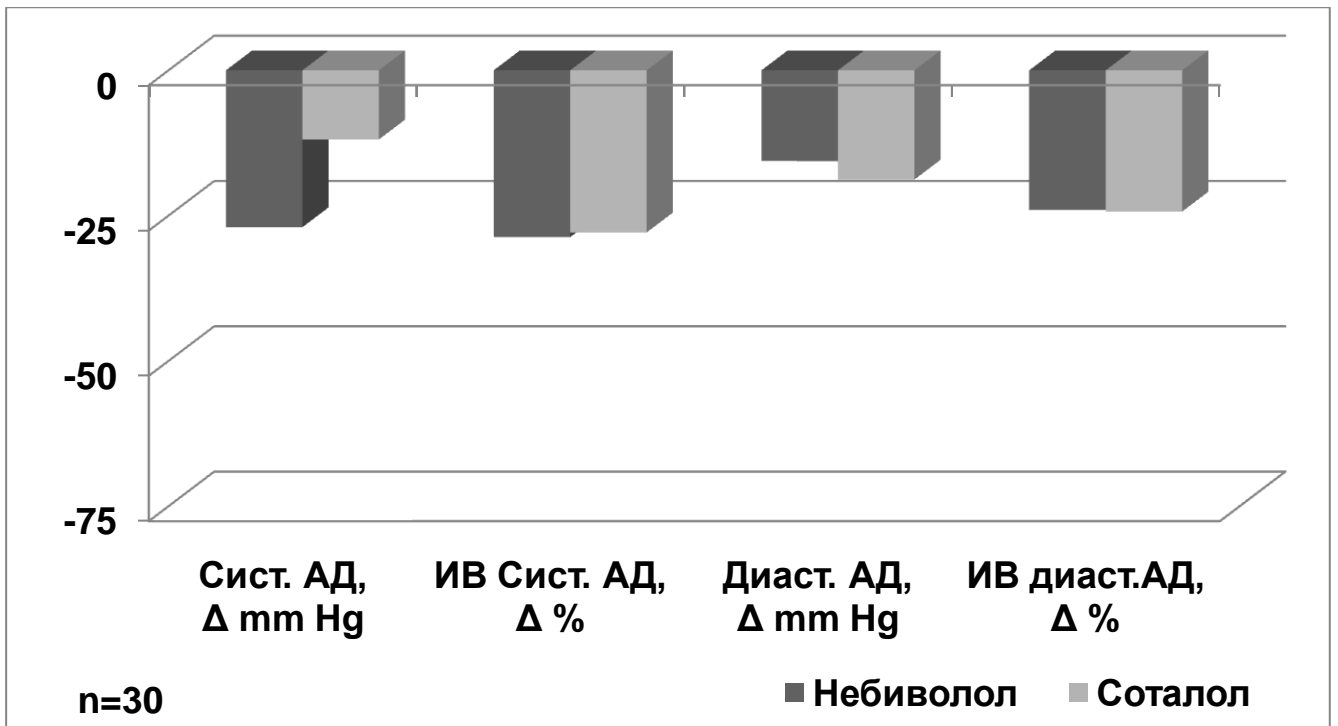


Рисунок 3.6.13. Сравнение влияния терапии с небивололом или соталолом на параметры ночного профиля АД у пациентов с ЖНРС.

Таким образом, у пациентов с ЖНРС на фоне ГБ II-III стадий в результате комбинированной фармакотерапии с применением небиволола отмечалось и повышение РАС, а применение соталола сопровождалось снижением РАС. Назначение небиволола в большей степени повышало толерантность к физической нагрузке, в сравнении с соталолом. Выраженность позитивных кардиопротективных, гипотензивных и антиаритмических эффектов терапии была сопоставимой, в равной степени улучшалось качество жизни. Следовательно, применение небиволола у пациентов с ЖНРС на фоне ГБ II-III стадий может быть предпочтительней, чем применение соталола.

### ***3.7. Регуляторно-адаптивный статус и результаты клинико-инструментальных исследований пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца***

Для изучения тесноты корреляционной связи между РАС и результатами клинико-инструментальных исследований пациентов с ЖНРС – ЭХОКГ, тредмил-теста, теста с ШМХ и субъективной оценки качества жизни – проведен корреляционно-регрессионный анализ.

Для проверки гипотезы нормальности распределения, применялся визуальный тест «График нормальных вероятностей» (Normal probability plot). Согласно тесту, идеально нормальным будет распределение, для которого точки, соответствующие наблюдаемым значениям, лежат точно на линии теоретической зависимости. Пример такого графика для индекса РАС представлен на рисунке 3.7.1.

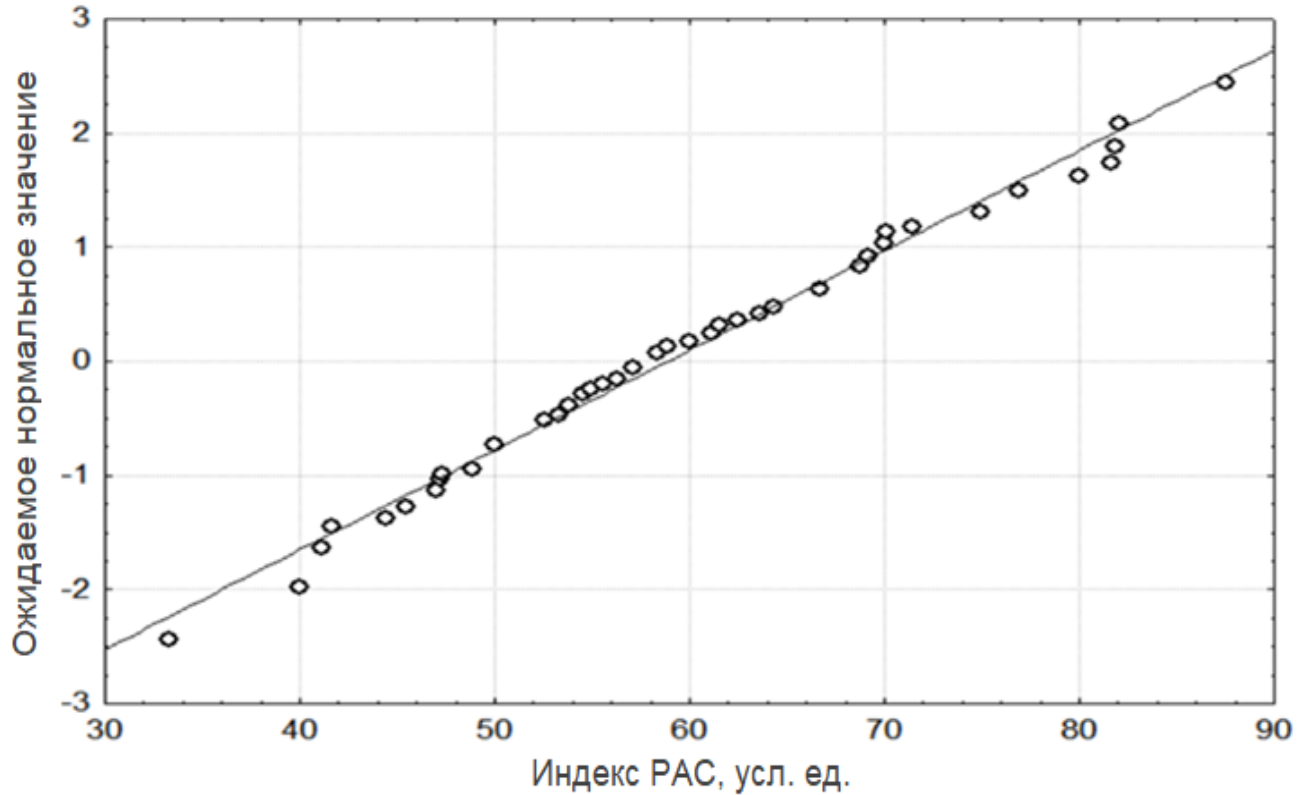


Рисунок 3.7.1. Тест на нормальный закон распределения данных для индекса РАС пациентов с ЖНРС.

Выявлена отрицательная корреляционная зависимость между индексом РАС и  $V_E/V_{E'}$  по результатам ЭХОКГ (рисунок 3.7.2). Следовательно, у пациентов с ЖНРС улучшению диастолической функции ЛЖ соответствует повышение РАС.

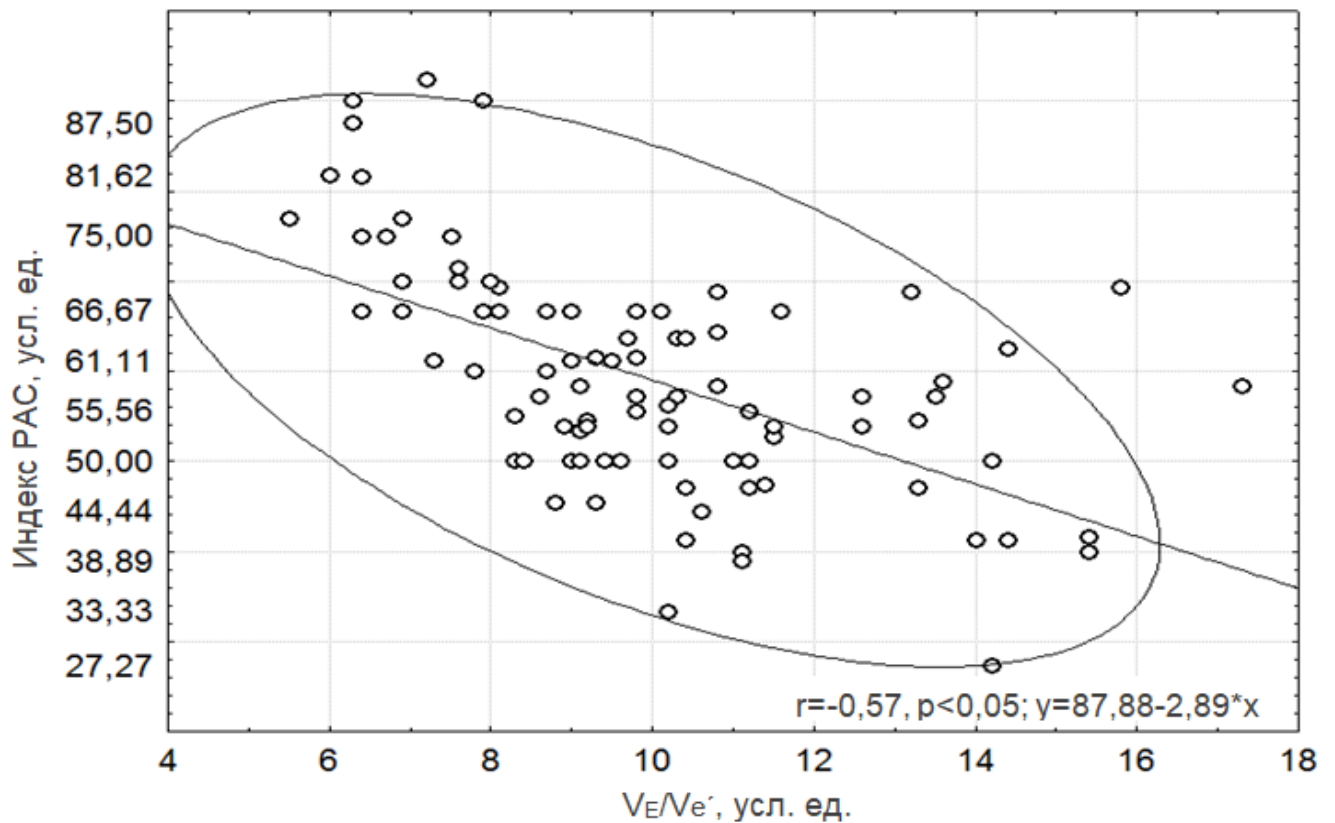


Рисунок 3.7.2. Корреляция между индексом РАС и  $V_E/Ve'$  у пациентов с ЖНРС.

Примечание: здесь и далее  $r$  – теснота корреляционной связи.

Сильная положительная корреляционная зависимость выявлена между индексом РАС и дистанцией теста с ШМХ (рисунок 3.7.3). Умеренная положительная корреляция отмечена между индексом РАС и максимальной нагрузкой по результатам тредмил-теста (рисунок 3.7.4). Следовательно, у пациентов с ЖНРС повышению толерантности к нагрузке соответствует повышение РАС.

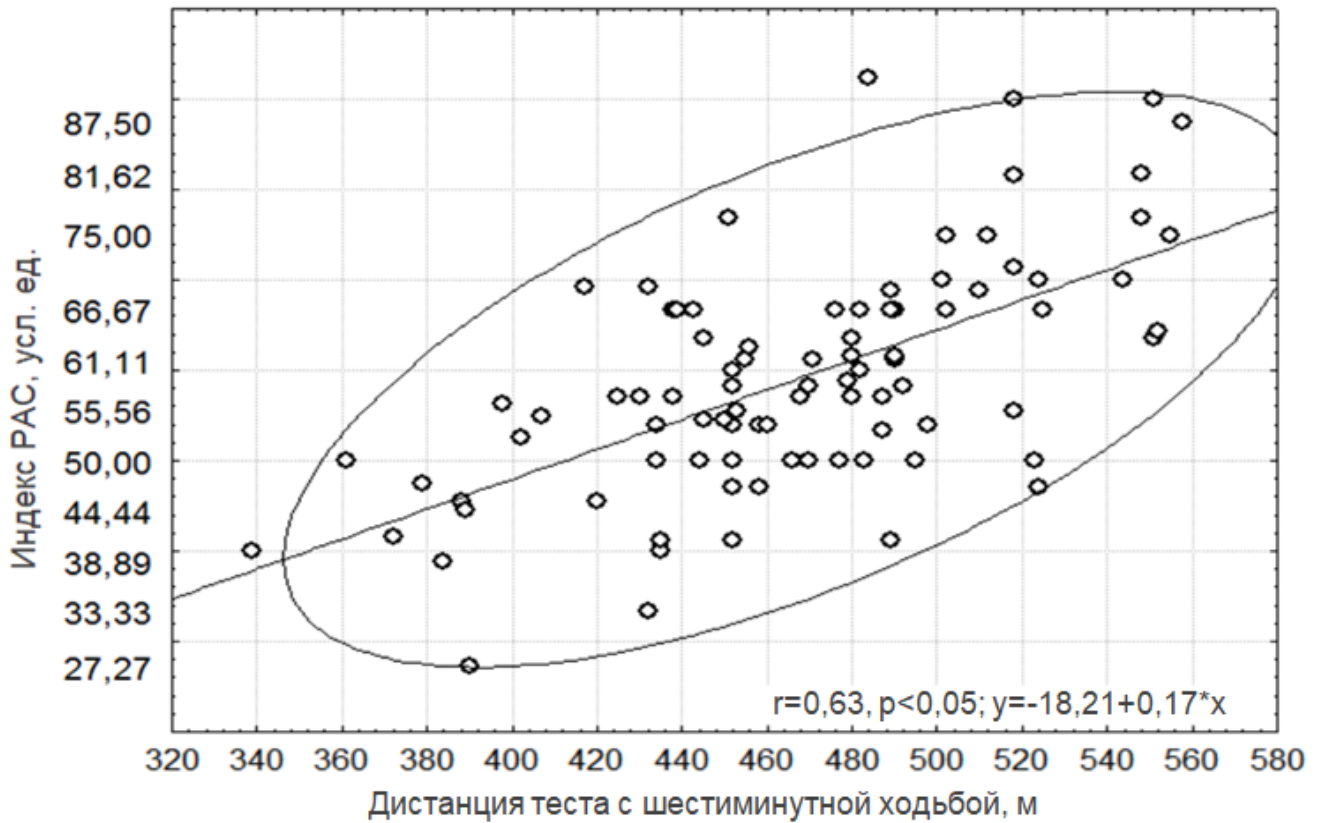


Рисунок 3.7.3. Зависимость между индексом РАС и дистанцией теста с ШМХ у пациентов с ЖНРС.

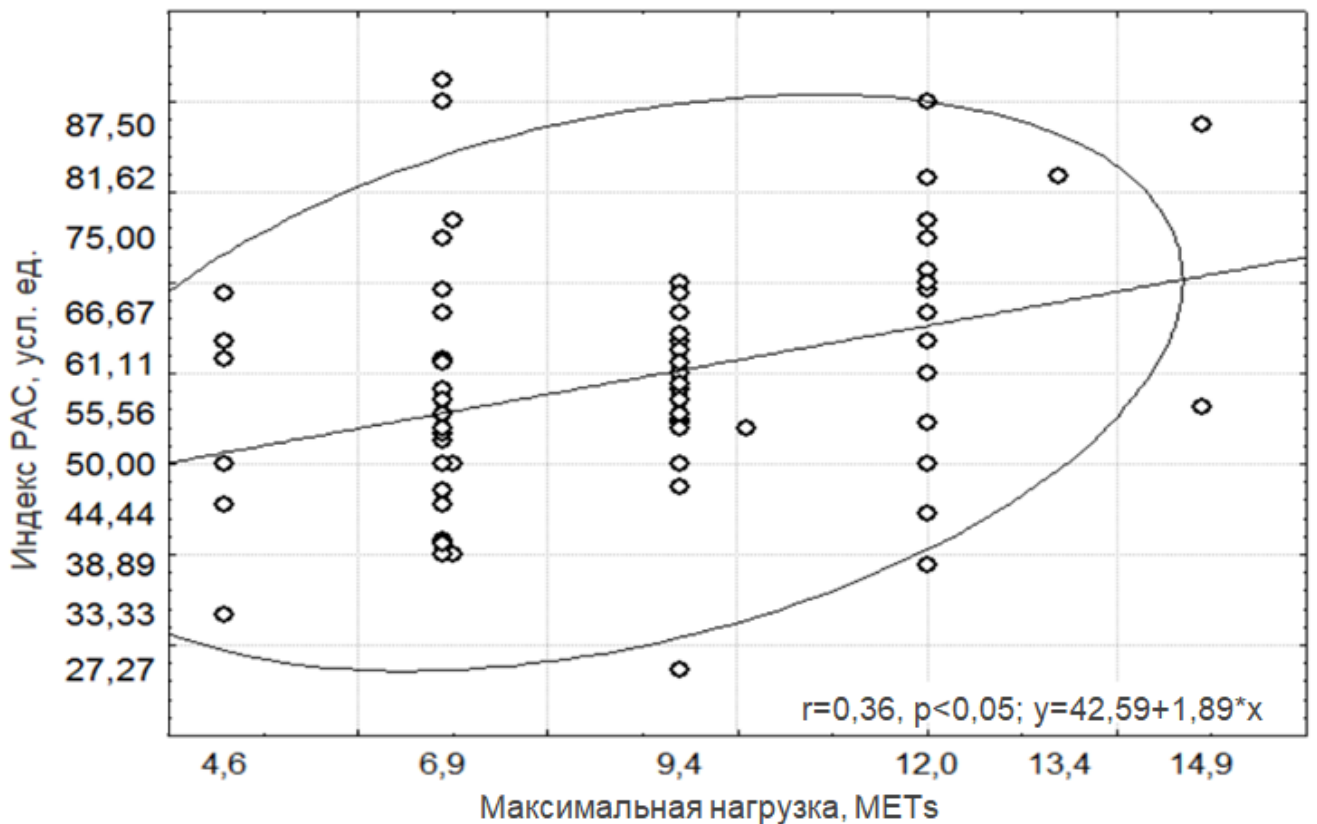


Рисунок 3.7.4. Зависимость между индексом РАС и максимальной нагрузкой у пациентов с ЖНРС.



Между индексом РАС и суммой негативных баллов опросника «Качество жизни больного с аритмией» выявлена отрицательная корреляционная зависимость. Следовательно, у пациентов с ЖНРС улучшению качества жизни соответствует повышение РАС (рисунок 3.7.5).

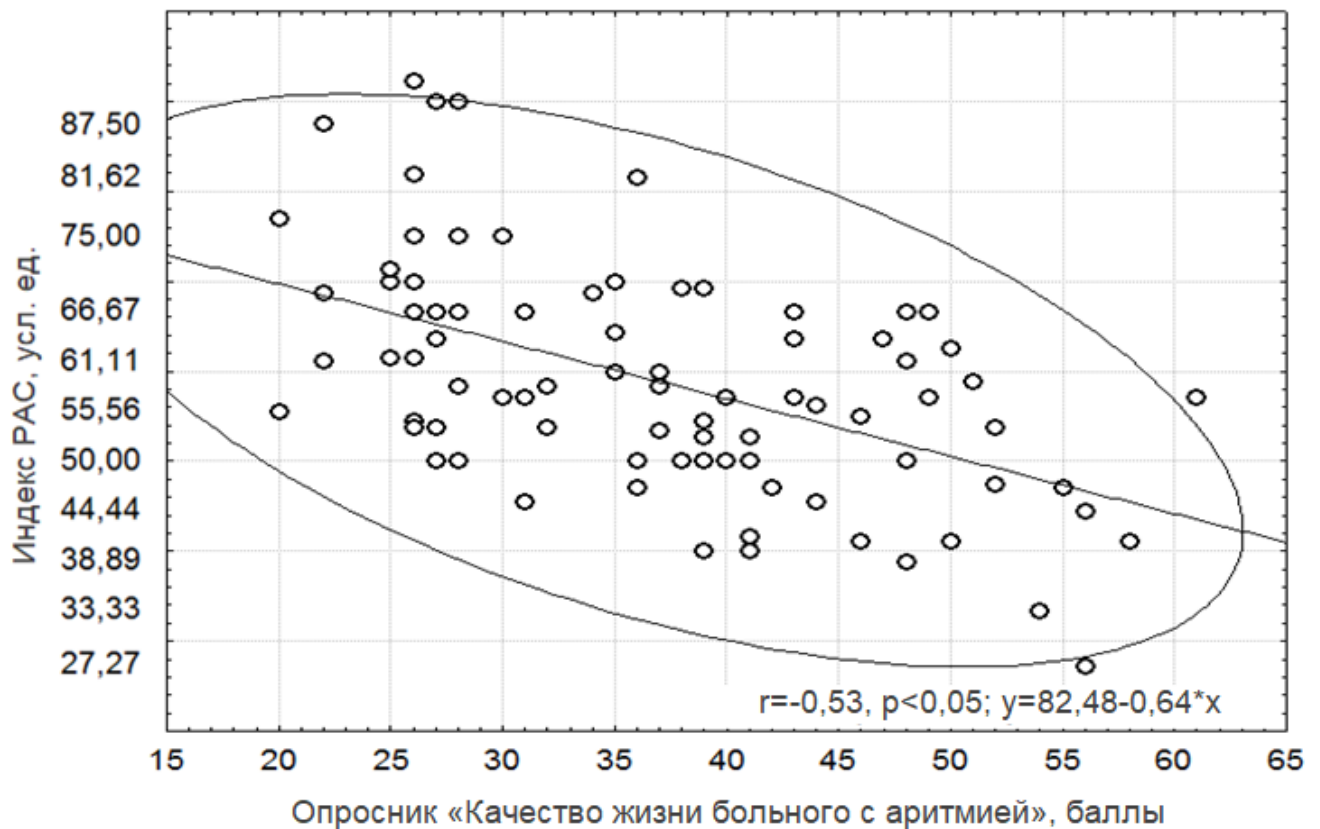


Рисунок 3.7.5. Зависимость между индексом РАС и суммой негативных баллов опросника «Качество жизни больного с аритмией» у пациентов с ЖНРС.

Таким образом, проведенный корреляционный анализ показал, что индекс РАС у пациентов с ЖНРС на фоне ГБ II-III стадий является интегративным параметром в оценке функционального состояния организма (таблица 3.7.1).

Корреляция между индексом РАС и параметрами  
функциональных тестов у пациентов с ЖНРС

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

Для проверки чувствительности и воспроизводимости индекса РАС проводился тест на нормальный закон распределения результатов в трех выборках по критерию Шапиро-Уилка и их сравнение по t-критерию Стьюдента.

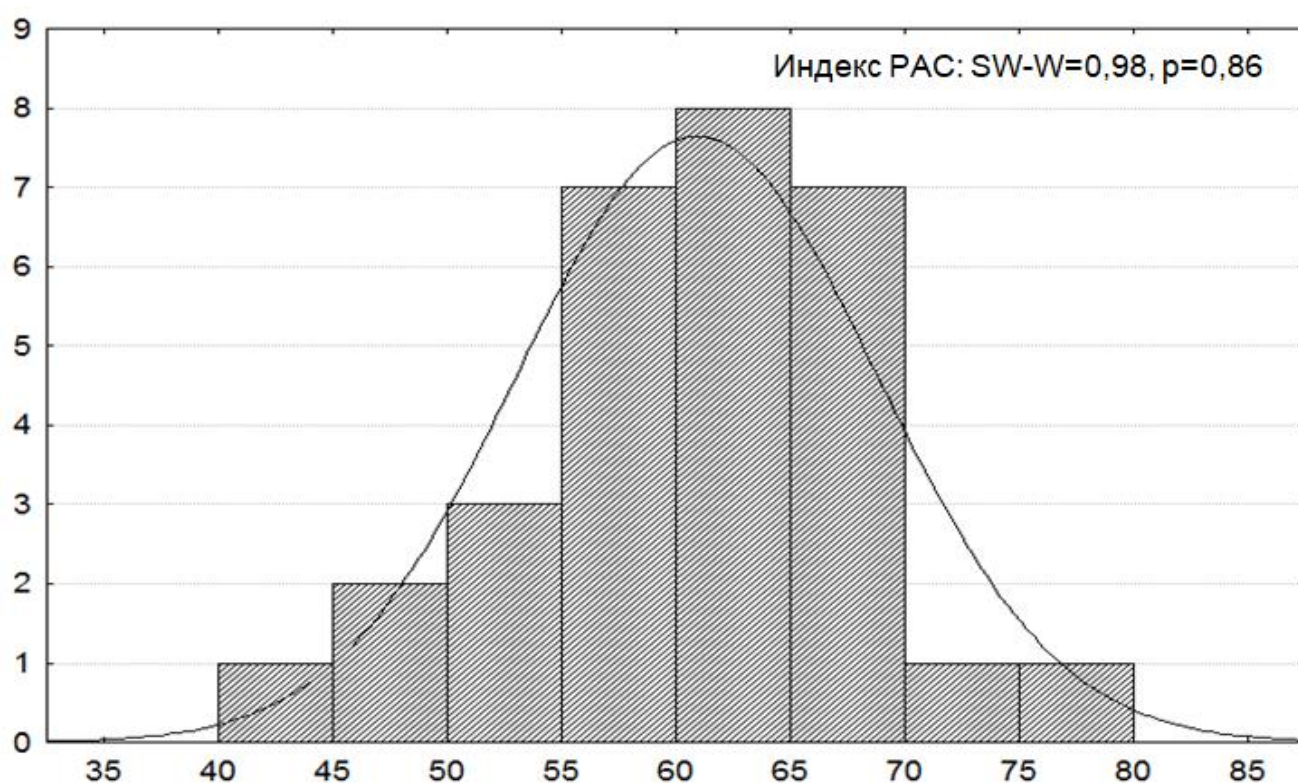


Рисунок 3.7.6. Распределение значений индекса РАС в первой выборке и ожидаемая нормальная кривая по критерию Шапиро-Уилка.

Графический анализ первой выборки путем построения гистограммы распределения, а также значение  $p > 0,05$  позволяет утверждать, что анализируемое распределение не отличается от нормального. В данном случае  $p = 0,86$  (рисунок 3.7.6), что подтверждает вывод о нормальности распределения значений индекса РАС.

Аналогичным образом были построены графики и рассчитан критерий Шапиро-Уилка для второй и третьей выборок. При этом в обоих случаях  $p > 0,05$ , в частности для второй выборки  $p = 0,96$  (рисунок 3.7.7), а для третьей –  $0,50$  (рисунок 3.7.8). Полученные результаты так же свидетельствует о нормальности распределения индекса РАС в указанных выборках.

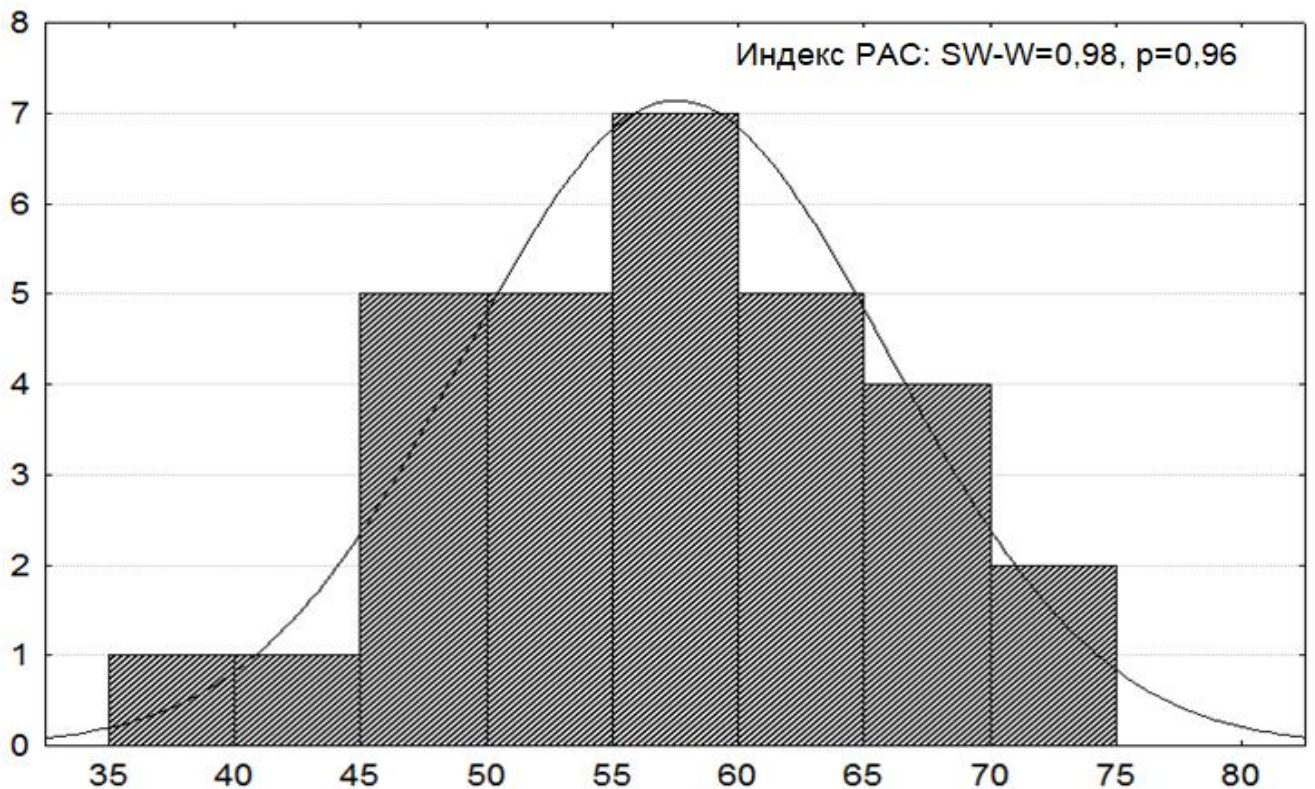


Рисунок 3.7.7. Распределение значений индекса РАС во второй выборке и ожидаемая нормальная кривая по критерию Шапиро-Уилка.

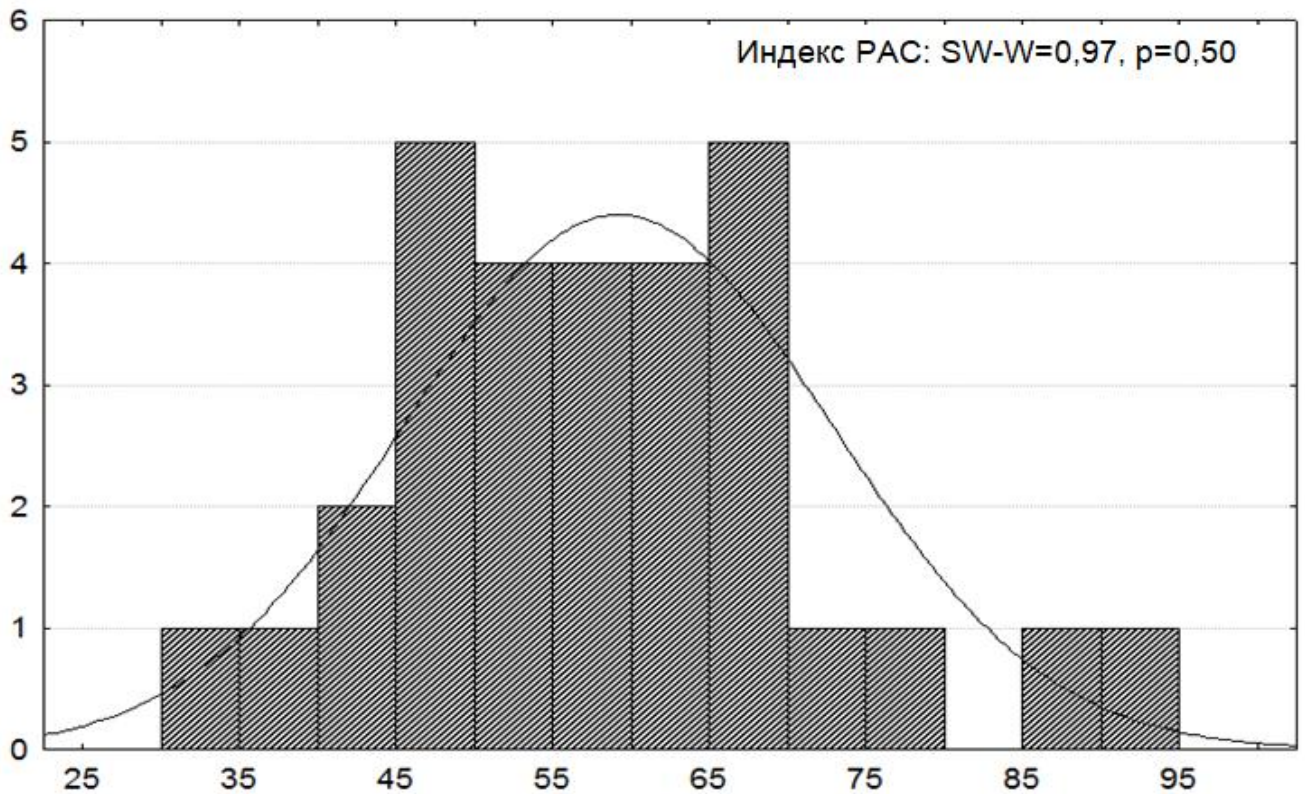


Рисунок 3.7.8. Распределение значений индекса PAC в третьей выборке и ожидаемая нормальная кривая по критерию Шапиро-Уилка.

В результате сравнения значений индекса PAC для трех выборок по t-критерию получено, что средние показатели индекса PAC для трех выборок статистически не отличаются на 5% уровне (рисунок 3.7.9).

Variable	T-test for Dependent Samples (данные для сравнения)							
	Mean	Std. Dv.	N	Diff.	Std. Dv. Diff.	t	df	P
Индекс PAC-1	60,24933	13,52686						
Индекс PAC-2	57,69067	10,90242	30	2,558667	18,74724	0,747544	29	0,460754
Индекс PAC-1	60,24933	13,52686						
Индекс PAC-3	58,99933	13,60343	30	1,250000	16,85850	0,406117	29	0,687638

Рисунок 3.7.9. Сравнение значений индекса PAC по t-критерию для трех выборок.

Нормальность распределения значений индекса PAC позволяет построить множественную регрессионную модель их зависимости от параметров других исследований, примененных в нашей работе (рисунок 3.7.10).

**Multiple Regression Results**

Dependent: <b>Индекс PAC</b>	<b>Multiple R=0,75128335</b>	<b>F=27,53627</b>
	<b>R<sup>2</sup>=0,56442666</b>	<b>df=4,85</b>
No. of cases: 90	<b>adjusted R<sup>2</sup>=0,54392910</b>	<b>p=0,000000</b>
	<b>Standard error of estimate: 8,535752407</b>	
Intercept: <b>24,938497413</b>	<b>Std.Error: 13,81948</b>	<b>t (85)=1,8046</b> <b>p=0,0747</b>

---

**V<sub>E</sub>/V<sub>e</sub>' beta=-0,27   Максимальная нагрузка beta=-0,182   Тест с ШМХ beta=0,389**  
**Качество жизни beta=-0,19**

(significant betas are highlighted)

Рисунок 3.7.10. Множественная регрессионная модель.

Анализ результатов множественной регрессионной модели показал, что включить в модель можно все анализируемые переменные.

Уравнение регрессии со стандартизованными регрессионными коэффициентами имеет вид:

$$Y = -0,27 \beta_1 - 0,182 \beta_2 + 0,389 \beta_3 + 0,19 \beta_4,$$

где:

$Y$  – индекс регулярно-адаптивного статуса, усл. ед.;

$\beta_1$  –  $V_E/V_{e'}$ , усл. ед.;

$\beta_2$  – максимальная нагрузка, METs;

$\beta_3$  – дистанция теста ШМХ, м;

$\beta_4$  – опросник «Качество жизни больного с аритмией», баллы.

Результаты регрессионного анализа сравниваемых параметров представлены на рисунке 3.7.11.

Regression Summary for Dependent Variable: Индекс PAC R=0,75128335 R <sup>2</sup> =0,56442666 Adjusted R <sup>2</sup> =0,54392910 F(4,85)=27,536 p<0,00000 Std. Error of estimate: 8,5358						
N=90	Beta	Std.Err. of Beta	B	Std.Err. of B	t(85)	p-level
Intercept			24,93850	19,81948	1,80459	0,074681
V <sub>E</sub> /V <sub>E'</sub>	-0,268523	0,085451	-1,36126	0,43319	-3,14242	0,002307
Максимальная нагрузка	-0,182444	0,074987	0,96295	0,39579	2,43299	0,017071
Тест с ШМХ	0,389044	0,084166	0,10288	0,02226	4,62232	0,000013
Опросник «Качество жизни больного с аритмией»	-0,194853	0,086189	-0,23614	0,10445	-2,26075	0,026329

Рисунок 3.7.11. Результаты множественной регрессионной модели сравниваемых параметров.

Примечание: Beta –  $\beta$ -коэффициенты уравнения, Std. err. of Beta – стандартные ошибки  $\beta$ -коэффициентов, B – коэффициенты уравнения регрессии, Std. err. of B – стандартные ошибки коэффициентов уравнения регрессии, t(85) – t-критерии для коэффициентов уравнения регрессии, p-level – вероятность нулевой гипотезы для коэффициентов уравнения регрессии.

Коэффициент детерминации модели R<sup>2</sup> указывает на то, что адекватность модели составляет 50%, что в рамках настоящего исследования достаточно высокий показатель. Следовательно, уравнение множественной регрессии можно применять для дальнейших действий, в частности для расчета по нему определенных параметров модели.

Таким образом, проведенный тест на нормальный закон распределения результатов в трех выборках по критерию Шапиро-Уилка и множественный регрессионный анализ продемонстрировали достаточную чувствительность и воспроизводимость индекса PAC в оценке функционального состояния у пациентов с ЖНРС на фоне ГБ II-III стадий.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

БАБ – неоднородная группа препаратов, которые различаются по липофильности, наличию или отсутствию внутренней симпатомиметической, мембраностабилизирующей активностей, вазодилатирующего эффекта и другим параметрам. Основные фармакохимические свойства сравниваемых в нашем исследовании БАБ представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1

### Основные фармакохимические свойства бисопролола, небиволола и соталолола

Параметр	Бисопролол	Небиволол	Соталол
Абсорбция, %	>90	>90	>90
Биодоступность, %	88-90	12-96	89-100
Связь с белками плазмы, %	30	98	0
Активные метаболиты	нет	да	нет
Кардиоселективность	да	высокая	нет
Внутренняя СМА	нет	нет	нет
МСА	нет	нет	нет
Липо-/гидрофильность	амфифильный	липофильный	гидрофильный
Дополнительные свойства	нет	да <sup>1</sup>	да <sup>2</sup>
Время полувыведения, час	10-12	10-50	7-18
Преимущественный путь элиминации	почки	печень/почки	почки

Примечание: <sup>1</sup> – модуляция высвобождения эндотелиального релаксирующего фактора; <sup>2</sup> – удлинение потенциала действия за счет блокады калиевых каналов. СМА – симпатомиметическая активность; МСА – мембраностабилизирующая активность.

Бисопролол – классический селективный БАБ. Препарат не проявляет симпатомиметической активности, не обладает мембраностабилизирующими свойствами. Эффективность бисопролола при кардиальной патологии широко изучена в многочисленных исследованиях, где продемонстрированы снижение общей смертности и частоты острых коронарных событий при ГБ и ИБС, уменьшение ремоделирования сердца при ХСН, эффективное снижение АД на фоне регулярного приема препарата (Л.О.Минушкина, 2012). В исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) бисопролол подтвердил высокую антиишемическую активность (F.Weber, 1999). Назначение бисопролола в дозе 10-20 мг/сутки сопровождалось более выраженным, в сравнении с нифедипином, снижением риска острых коронарных осложнений (21,1% против 33,5%),. При этом БАБ субъективно лучше переносился пациентами.

В клиническом проекте CIBIS (1994) у пациентов, принимавших бисопролол впервые было достигнуто снижение риска смертности на 20%. Исследование CIBIS II (1999) по этическим соображениям было завершено досрочно – бисопролол был значительно эффективнее плацебо: снижение риска общей смертности и внезапной смерти составило 31% и 45% соответственно. В CIBIS III назначение на старте терапии ХСН бисопролола, как минимум, было сопоставимо с применением ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла. В качестве конечных точек в исследовании учитывались случаи смерти или госпитализации. Средняя продолжительность наблюдения – 14 месяцев. К завершению исследования существенных различий в эффективности и переносимости назначенных вариантов лечения выявить не удалось, а в течение следующего года после наблюдения результат существенно сместился в пользу бисопролола. Дополнительный анализ показал, что в первые 6 месяцев монотерапии в группе бисопролола внезапными были около 30% летальных исходов, а в группе эналаприла – 50%, а в течение первых 12 месяцев показатели составили 38% и 48% соответственно (С.Funk-Brentano et al., 2011).

Терапия бисопрололом характеризуется хорошей индивидуальной переносимостью и редкими побочными эффектами. В терапевтических



дозировках препарат не снижает бронхиальную проводимость у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (S.S.Chatterjee, 1986). Убедительно доказано отсутствие отрицательного влияния бисопролола на сексуальную функцию у мужчин (L.M.Prisant et al., 1999)

В нашем исследовании у пациентов с ЖНРС на фоне ГБ II-III стадий в составе комбинированной терапии бисопролол продемонстрировал снижение РАС. Вместе с тем, были достигнуты регресс ремоделирования и улучшение диастолической функции ЛЖ, повышение толерантности к физической нагрузке, целевые гипотензивные и антиаритмические эффекты, улучшение качества жизни.

Небиволол – наиболее селективный из существующих в настоящее время БАБ. Его тропность к  $\beta_1$ -адренорецепторам более чем в 300 раз выше в сравнении с  $\beta_2$ -адренорецепторами (M.Colasanti, H.Suzuki, 2000). Для сопоставления у метопролола этот показатель составляет 1:25-20, у атенолола – 1:15-35 (T.J.Cleophas, 1998). Еще одним важным эффектом препарата является вазодилатирующее действие, опосредованное активацией эндотелиальной системы L-аргинин-оксид азота в сосудах (А.Куроедов et al., 2004; L.M.Prisant, 2008; A.Maffei, G.Lembo, 2009).

Небиволол представляет собой комбинацию двух стереоизомеров с различными свойствами: D-небиволол обуславливает высокую  $\beta_1$ -селективность и пролонгированный эффект БАБ, а L-небиволол, повышая продукцию и экскрецию оксида азота (NO), обеспечивает вазодилатирующее действие препарата. В клинической практике свойство небиволола позитивно влиять на функцию эндотелия способствует дополнительному вазопротекторному эффекту.

Двойной механизм действия препарата изучен Tzemos и соавт. при сравнении эффектов небиволола и атенолола у пациентов с артериальной гипертензией (N.Tzemos et al., 2001). Прием небиволола сопровождался активацией синтеза NO эндотелиоцитами и сосудорасширяющим эффектом. Терапия атенололом подобной реакции не вызывала. При этом гипотензивный эффект был сопоставим в обеих группах наблюдения. В другом клиническом

проекте у пациентов с артериальной гипертензией исследовались антиоксидантное действие небиволола и его способность влиять на маркеры оксидативного стресса. Продемонстрировано значимое снижение показателей оксидативного стресса в сравнении с ателололом (A.F.Pasini, et al., 2008). Модуляция синтеза NO опосредует способность небиволола ингибировать агрегацию тромбоцитов (M.Falciani et al., 2001), пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток (B.R.Brehm et al., 2001) и повышать восприимчивость клеток к инсулину (L.Poirier et al., 2001).

В ряде клинических исследований изучены особенности пролонгированного антигипертензивного эффекта небиволола. Показано, что при однократном приеме препарат надежно контролировал АД в течение 24 часов, не влияя на физиологический профиль и препятствуя повышению АД в утренние часы (Ю.Б.Белоусов, М.В.Леонова, 2000; L. van Nueten et al., 1997). Спустя 24 часа после приема небиволола сохраняется до 90% его антигипертензивной эффективности.

При мягкой и умеренной артериальной гипертензии небиволол в дозе 5 мг в сутки способствовал нормализации АД уже в течение первых недель монотерапии и улучшению параметров суточного профиля при его нарушении (Ю.Б.Белоусов, М.В.Леонова, 2000; T.J.Cleophas et al. 2002; T.J.Cleophas et al. 2006).

Препарат статистически значимо снижает среднюю ЧСС, периферическое сосудистое сопротивление и повышает ударный объем сердца (O.Kamp et al, 2003).

В рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивали эффекты небиволола и метопролола сукцината. Продолжительность лечения в средних терапевтических дозах составляла 12 месяцев. Оба препарата убедительно снижали АД и среднюю ЧСС. Вместе с тем, только в группе небиволола отмечено уменьшение центрального систолического АД, центрального пульсового АД и толщины ЗС ЛЖ. Выявлена корреляционная связь между показателями изменения толщины ЗС ЛЖ и уровнями центрального систолического и пульсового АД (В.И.Маколкин, 2000).

Антиангинальный и антиишемический влияния небиволола, его кардиопротективная эффективность у пациентов с ИБС отражена в ряде работ (P.Kampus et al., 2011; N.Caglar, I.Dincer, 2011; R.Soanker et al., 2012; Y.Wang et al., 2013).

Высокая кардиоселективность небиволола и наличие сосудорасширяющих свойств, обусловленных стимуляцией продукции NO клетками эндотелия, предопределила целесообразность изучения его эффективности у пожилых пациентов с ХСН. В международном (n=2128) рандомизированном двойном слепом исследовании SENIORS у больных с ХСН или ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  пожилого возраста ( $\geq 70$  лет) сопоставлены эффективность небиволола и плацебо. Период наблюдения в среднем составлял 21 месяц (M.D.Flather, et al., 2005). Достоверной зависимости частоты первичной конечной точки от пола, возраста или ФВ ЛЖ не выявлено. Отмечено благоприятное влияние небиволола на клинические исходы у пациентов старше 70 лет, для которых характерен высокий риск осложнений в связи со значительно возросшей распространенностью ХСН в старших возрастных группах.

По результатам SENIORS у 26,1% пациентов был выявлен сахарный диабет 2 типа. Подробное изучение структуры конечных исходов подтвердило, что наличие сахарного диабета у пациентов с ХСН потенцирует негативность прогноза. По влиянию на отдаленные перспективы небиволол оказался менее действенным у пожилых пациентов с ХСН и сахарным диабетом, чем в группе без диабета (R.A.de Voer et al., 2010).

Ангиопротективная активность небиволола обосновывает его применение у пациентов с сахарным диабетом. Прием небиволола позитивно сказывается на суточном профиле глюкозы, а также достоверно снижает уровень общего холестерина в крови (E.Agabiti Rosey, D.Rizzoni, 2007; A.C.Schmidt et al., 2007).

Небиволол, по сравнению с менее селективными БАБ, незначительно влияет на сосуды, бронхи и печень. В связи с этим, длительный прием препарата переносится существенно лучше, что подтверждается результатами нескольких сравнительных исследований (E.Ambrosioni et al., 2001; E.Agabiti Rosey,

D.Rizzoni, 2007). У пациентов с ГБ и хронической обструктивной болезнью легких терапия небивололом сопровождалась возрастанием степени эндотелийзависимой вазодилатации и существенным снижением уровня систолического давления в легочной артерии (С.Martiniuc, Т.Branishte, 2012). Прием небиволола позитивно воздействует на эректильную функцию у пациентов, что, вероятно, обусловлено расслаблением гладкомышечных элементов кавернозной ткани (R.P.Sharp, В.J.Gales, 2017).

В нашем исследовании у пациентов с ЖНРС на фоне ГБ II-III стадий в составе комбинированной терапии небиволол продемонстрировал повышение РАС, регресс ремоделирования и улучшение диастолической функции ЛЖ, повышение толерантности к физической нагрузке, целевые гипотензивные и антиаритмические эффекты, улучшение качества жизни.

Соталол – единственный препарат, объединяющий свойства антиаритмических средств II и III классов. Он представлен рацематом D- и L-стереоизомеров. L-соталол, на долю которого приходится 60%, обладает свойствами БАБ и продлевает потенциал действия клеток миокарда. Правовращающий изомер (D-соталол) полностью проявляет свойства антиаритмических препаратов III класса. Сходство по механизму действия с амиодароном дает основания полагать, что соталол эффективен и при наджелудочковых, и при ЖНРС (В.А.Сулимов, Д.А.Напалков, 2009).

Фармакологические эффекты соталола исследованы в многочисленных проектах, результаты которых указывают на преимущества соталола перед другими антиаритмическими средствами при ряде аритмий у пациентов различных клинических категорий (L.L.Mackstaller, J.S.Alpert, 1997; J.P.Pfammatter, T.Paul, 1997; D.J.Milan et al., 2017).

Существенное практическое значение представляют результаты метаанализа данных 22 клинических исследований с применением соталола с участием более 3 тысяч взрослых пациентов. Работа посвящена определению факторов риска развития полиморфной желудочковой тахикардии при терапии соталолом. По мере убывания предсказательной значимости предикторы расположены в

следующем порядке: женский пол, желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков в качестве аритмии, по поводу которой проводилось лечение, застойная сердечная недостаточность, доза более 320 мг/сутки, уровень креатинина более 1,4 мг/дл у женщин и более 1,6 мг/дл у мужчин (M.H.Lehmann et al., 1996).

В исследовании ESVEM (Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring) показана хорошая эффективность соталола в аспекте профилактики смерти и рецидивов нарушений ритма сердца у пациентов с устойчивой желудочковой тахикардией или ВСС в анамнезе. Отмечена хорошая переносимость препарата (J.W.Mason et al., 1996). Основной целью, помимо оценки эффективности целого ряда антиаритмических препаратов (имипрамин, мексилетин, пирменол, прокаинамид, пропafenон, хинидин), было сравнение предсказательной значимости электрофизиологического исследования сердца и суточного мониторирования ЭКГ у 486 пациентов. Терапия была признана действенной в 61% случаев. У этих пациентов отмечена максимальная предсказательность эффективности соталола. Препарат продемонстрировал сравнительно высокую профилактическую эффективность в отношении ВСС и рецидивов аритмий, наилучшую индивидуальную переносимость.

В исследовании VT-MASS (Metoprolol and Sotalol for Ventricular Tachycardia) наблюдались 34 пациента с устойчивой мономорфной желудочковой тахикардией (M.Antz et al., 1995). После исходной оценки индуцируемости желудочковой тахикардии посредством электрокардиостимуляции назначался метопролол либо соталол (в дозе 100-200 мг/сутки и 160-320 мг/сутки соответственно). В результате 24 месяцев наблюдения было установлено, что лечение соталолом значительно снижало воспроизведение желудочковой тахикардии по сравнению с терапией метопрололом.

Крупный проект, посвященный изучению результативности терапии соталолом у больных с желудочковой тахикардией и остановкой сердца в анамнезе, был завершен в Германии в 1997 г. (W.Haverkamp et al., 1997). В исследование было включено 396 пациентов с индуцируемой в ходе

электрофизиологического исследования сердца желудочковой тахикардией или фибрилляцией желудочков. На фоне терапии соталолом в дозе 240-640 мг/сутки электрофизиологическое исследование сердца повторялось. Об эффективности лечения судили по индуцируемости аритмии. Желудочковая тахикардия не индуцировалась либо индуцировалась с трудом у 227 (57%) пациентов. В 7 (2%) случаях была зарегистрирована веретенообразная желудочковая тахикардия, потребовавшая прекращения терапии. 210 пациентов принимали соталол продолжительное (до 52 месяцев) время. По результатам 1 года терапии нарушения ритма сердца не регистрировались у 89%, а выживаемость составила 94%. Через 3 года наблюдения эти показатели составляли 77% и 86% соответственно. Было отмечено, что снижение индуцируемости желудочковых тахиаритмий не способствовало эффективной профилактике ВСС. Резюмируя результаты исследования, авторами было сделано следующее заключение: терапия соталолом эффективна и безопасна у пациентов с желудочковой тахикардией и фибрилляцией желудочков, однако все же ВСС развивается у значительного числа больных и электрофизиологическое исследование сердца имеет ограниченное значение для ее предсказания.

В Бразильском многоцентровом исследовании (Brazilian multicenter study of sotalol effectiveness in ventricular arrhythmias), в котором изучалась эффективность соталола при ЖНРС, участвовало 90 пациентов с ГБ и ИБС, болезнью Чагаса и идиопатическими желудочковыми аритмиями (I.G.Maia et al., 1996). В течение четырех недель пациенты получали плацебо либо соталол 320 мг/сутки. Критериями эффективности служило уменьшение количества одиночных желудочковых экстрасистол на 75% и более, парных желудочковых экстрасистол и эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии на 90% и более. Соталол продемонстрировал высокую эффективность во всех группах наблюдения.

Результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования эффективности и безопасности соталола с участием 126 пациентов с пароксизмальными суправентрикулярными нарушениями ритма подтвердили высокую эффективность соталола в сравнении с плацебо. Препарат отличался

хорошей субъективной переносимостью, отсутствием проаритмического действия, появления или усугубления сердечной недостаточности (R.S.Wanless et al., 1997).

Еще одно исследование, посвященное эффективности и безопасности соталола, было выполнено в Португалии (M.Trabulo et al., 1996). В проекте приняли участие 51 пациент с пароксизмальными суправентрикулярными нарушениями ритма сердца и сохранной ФВ ЛЖ, которым ранее уже назначались 1-3 антиаритмических препарата, однако эффективность терапии была невысокой. Значительное снижение частоты рецидивов тахиаритмий зарегистрировано в 74% случаев. Побочные эффекты возникали в 16% наблюдений. Не отмечалось сердечной недостаточности, проаритмического действия, синкопальных эпизодов, летальных исходов. С учетом полученных данных исследователями сделан вывод о высокой эффективности и безопасности применения соталола у пациентов с сохранной функцией ЛЖ.

В нашем исследовании у пациентов с ЖНРС на фоне ГБ II-III стадий в составе комбинированной терапии соталол продемонстрировал снижение РАС. Вместе с тем, были достигнуты регресс ремоделирования и улучшение диастолической функции ЛЖ, регистрировались повышение толерантности к физической нагрузке, целевые гипотензивные и антиаритмические эффекты, улучшение качества жизни.

Таким образом, каждый из сравниваемых препаратов проявлял высокую антиаритмическую, гипотензивную, органопротективную эффективность, улучшал качество жизни испытуемых, однако были выявлены достоверные различия в их воздействии на РАС. Так, бисопролол достоверно в большей степени снижал индекс РАС, чем соталол. И только на фоне лечения с применением небиволола было отмечено повышение РАС. Следовательно, при сопоставимой динамике параметров традиционных клинических и инструментальных исследований, БАБ оказывали различное воздействие на РАС. Мы полагаем, что антиадренергическое действие БАБ обоснованно

сопровождается угнетением РАС, а неоднородность эффектов обусловлена их внутригрупповыми различиями.

Учитывая результаты нашего исследования, можно предположить, что отрицательное влияние биспролола на РАС связано как с его антиадренергическим действием, так и отсутствием у него дополнительных фармакологических эффектов. Такие свойства небивола как сверхселективность и периферическая вазодилатация отчасти уменьшают его ингибирующие симпатотропные эффекты и способствуют повышению РАС. Ингибирующее симпатотропное действие соталола и снижение РАС, возможно, частично нивелируются его дополнительными антиаритмическими свойствами и способностью в меньшей степени проникать через гематоэнцефалический барьер.



## 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 сердца и регресс ремоделирования левого желудочка.

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 ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД	- артериальное давление
БАБ	- бета-адреноблокаторы
ВИВР	- время изоволюмической релаксации
ВСС	- внезапная сердечная смерть
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
ИБС	- ишемическая болезнь сердца

ИВ	- индекс времени
ИММ	- индекс массы миокарда
КДР	- конечный диастолический размер
КИМ	- комплекс интима-медиа
ЛЖ	- левый желудочек
ЛП	- передне-задний диаметр левого предсердия
МЖП	- межжелудочковая перегородка
ОСА	- общая сонная артерия
РАС	- регуляторно-адаптивный статус
СДС	- сердечно-дыхательный синхронизм
ШМХ	- шестиминутная ходьба
ФВ	- фракция выброса
ХСН	- хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	- частота сердечных сокращений
ЭКГ	- электрокардиограмма
ЭФИ	- электрофизиологическое исследование
ЭХОКГ	- эхокардиография
DT	- время замедления трансмитрального диастолического потока E
$V_A$	- максимальная скорость кровотока в систолу предсердий
$V_E$	- максимальная скорость кровотока в фазу быстрого наполнения
$V_a'$	- максимальная скорость движения митрального кольца в позднюю диастолу
$V_e'$	- максимальная скорость движения митрального кольца в раннюю диастолу

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Ардашев, А.В. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти / А.В.Ардашев, Е.В.Шляхто, Г.П.Арутюнов [и др.] // Клиническая практика. – 2012. – Т. 12, N 4. – С. 1-77.
2. Белоусов, Ю.Б. Клиническая эффективность и переносимость небиволола у больных артериальной гипертонией / Ю.Б.Белоусов, М.В.Леонова // Кардиология. – 2000. – Т. 40, N 5. – С. 24-28.
3. Бойцов, И.В. Использование гальванического тока для исследования электродермальной активности / И.В.Бойцов // Физиотерапевт. – 2013. – N 1. – С. 70-78.
4. Бойцов, С.А. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца: по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (резонанс) / С.А.Бойцов, Н.Н.Никулина, С.С.Якушин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2011. – Т. 88, N 2. – С. 59-64.
5. Бокерия, Л.А. Желудочковые аритмии / Л.А.Бокерия, А.Ш.Ревшвили, А.В.Ардашев [и др.]. – М.: Медпрактика, 2002. – 272 с.
6. Бокерия, О.Л. Желудочковая экстрасистолия / О.Л.Бокерия, А.А.Ахобеков // Анналы аритмологии. – 2015. – Т. 12, N 1. – С. 16-24.
7. Бокерия, О.Л. Внезапная сердечная смерть и ишемическая болезнь сердца / О.Л.Бокерия, М.Б.Биниашвили // Анналы аритмологии. – 2013. – Т. 10, N 2. – С. 69-79.
8. Буй, М.З. Возможности методики вариабельности сердечного ритма / М.З.Буй, Е.О.Таратухин // Российский кардиологический журнал. – 2011. – Т. 6, N 92. – С. 69-75.
9. Бунин, Ю.А. Возможности антиаритмической терапии в первичной профилактике смерти у больных с желудочковыми аритмиями / Ю.А.Бунин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – Т. 6, N 6. – С. 870-875.

10. Васюк, Ю.А. Руководство по функциональной диагностике в кардиологии / Ю.А.Васюк. – М.: «Практическая Медицина», 2012. – 162 с.
11. Голицын, С.П. Нарушение ритма и проводимости сердца. Введение / С.П.Голицын // Руководство по кардиологии. В 4-х томах. Под редакцией Е.И.Чазова. – М.: Практика, 2014. – С. 531-535.
12. Голицын, С.П. Лечение желудочковых аритмий с позиции первичной и вторичной профилактики смерти / С.П.Голицын // Сердечная недостаточность. – 2001. – N 2. – С. 201-208.
13. Джанашия, П.Х. Неотложная кардиология / П.Х.Джанашия, Н.М.Шевченко, С.В.Олишевко. – М.: Издательство БИНОМ, 2006. – 296 с.
14. Джанашия, П.Х. Нарушения ритма сердца / П.Х.Джанашия, Н.М.Шевченко, С.В.Шлык. – М.: Оверлей, 2006. – 320 с.
15. Дощицин, В.Л. Лечение больных с желудочковыми аритмиями / В.Л.Дощицин // Российский медицинский журнал. – 2001. – N 18. – С. 736-741.
16. Зимин, Ю.В. Некоторые аспекты клинического применения холтеровского мониторирования ЭКГ / Ю.В.Зимин, В.Н.Голяков // Кардиология. – 1986. – Т. 26, N 12. – С. 116-123.
17. Иванов, Г.Г. Фибрилляция желудочков и желудочковые тахикардии – базовые положения и диагностические критерии / Г.Г.Иванов, В.А.Востриков // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2007. – N 4. – С. 44-54.
18. Иляхинский, А.В. Информационно-статистический анализ variability сердечного ритма в оценке функционального состояния вегетативной нервной системы человека / А.В.Иляхинский, П.А.Пахомов // Современные технологии в медицине. – 2015. – Т. 7, N 3. – С. 67-72.
19. Красивская, И.Г. Проба сердечно-дыхательного синхронизма в оценке тяжести состояния и степени реабилитации больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда / И.Г.Красивская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2000. – N 2. – С. 68-70.

20. Крюков, Н.Н. Ишемическая болезнь сердца (современные аспекты клиники, диагностики, лечения, профилактики, медицинской реабилитации, экспертизы) / Н.Н.Крюков, Е.Н.Николаевский, В.П.Поляков // Самара: ИПК «Содружество», 2010. – 651 с.
21. Кулаичев, А.П. Компьютерные системы анализа биосигналов / А.П.Кулаичев, А.Я.Каплан // Мир ПК. – 1994. – N 1. – С. 25.
22. Кушаковский, М.С. Аритмии сердца / М.С.Кушаковский, Ю.Н.Гришин. – СПб.: Фиолиант, 2014. – 720 с.
23. Лелюк, В.Г. Ультразвуковая ангиология. Изд. 3-е, доп. и перераб. / В.Г.Лелюк, С.Э.Лелюк. – М.: Реал Тайм, 2007. – 398 с.
24. Ложникова, Л.Е. Параметры сердечно-дыхательного синхронизма у психически больных и у лиц с пограничными формами психических расстройств / Л.Е.Ложникова, В.Г.Абушкевич // Кубанский научный медицинский вестник. – 2000. – N 2. – С. 67.
25. Ломакин, А.И. Актуальные вопросы функциональной диагностики / А.И.Ломакин, Н.А.Шнайдер, А.В.Садыкова [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. – 2011. – Т. 4, N 38. – С. 111-118.
26. Лосев, Н.И. Некоторые механизмы функциональных связей кровообращения и дыхания в норме и в критических состояниях организма / Н.И.Лосев // Патологическая физиология сердечно-сосудистой системы. – 1964. – Т. 1. – С. 281-283.
27. Люсов, В.А. Применение милдроната в клинике для лечения нарушений ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца / В.А.Люсов, В.И.Савчук, Е.О.Серегин [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. – 1991. – N 19. – С. 108.
28. Мазур, Н.А. Внезапная смерть больных ишемической болезнью сердца / Н.А.Мазур. – М.: Медицина, 1985. – 193 с.
29. Маколкин, В.И. Небиволол – представитель нового поколения б-адреноблокаторов / В.И.Маколкин // Кардиология. – 2000. – Т. 40, N 1. – С. 69-71.

30. Мареев, В.Ю. Возможно ли успешное предотвращение внезапной смерти у больных с хронической сердечной недостаточностью и дисфункцией левого желудочка. Препараты или аппараты? / В.Ю.Мареев // Кардиология. – 2004. – Т. 42, N 12. – С. 4-15.
31. Минушкина, Л.О. Бисопролол: возможности в лечении артериальной гипертонии / Л.О. Минушкина // Кардиология. – 2012. – Т. 52, N 6. – С. 80-85.
32. Покровский, В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма / В.М.Покровский. – Краснодар: Кубань-Книга, 2010. – 244 с.
33. Покровский, В.М. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека / В.М.Покровский, В.В.Пономарев, В.В.Артюшков [и др.]. – Россия, 2009. – Патент № 86860.
34. Покровский, В.М. Проба сердечно-дыхательного синхронизма – метод оценки регуляторно-адаптивного статуса в клинике / В.М.Покровский, В.Г.Абушкевич // Кубанский научный медицинский вестник. – 2005. – Т. 7, N 8. – С. 98-103.
35. Покровский, В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма / В.М.Покровский, Е.Г.Потягайло, В.Г.Абушкевич [и др.] // Успехи физиол. наук. – 2003. – Т. 34, N 3. – С. 68-77.
36. Покровский, В.М. Импульсная активность нейронов продолговатого мозга, связанная с сердечным и дыхательным ритмами / В.М.Покровский, М.А.Боброва // Физиологический журнал СССР им. И.М.Сеченова. – 1986. – Т. 32, N 1. – С. 98-102.
37. Полищук, С.В. Роль раздражителя, задающего частоту дыхания для формирования сердечно-дыхательного синхронизма: дис. ... канд. биол. наук: 03.00.13 / Полищук Светлана Владимировна. – Краснодар, 2007. – 142 с.
38. Полищук, С.В. Особенности формирования сердечно-дыхательного синхронизма на звуковой и световой раздражители в зависимости от

типологических особенностей личности / С.В.Полищук // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – N 9. – С. 42-45.

39. Поморцева, А.Б. Исследование сердечного ритма и кардиореспираторного синхронизма у новорожденных с перинатальными постгипоксическими осложнениями / А.Б.Поморцева, Г.В.Гудков, А.В.Поморцев [и др.] / Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – N 5. – С. 59.

40. Потягайло, Е.Г. Особенности феномена синхронизации дыхательного и сердечного ритмов у детей с различными типами нервной системы / Е.Г.Потягайло, В.М.Покровский // Журнал высшей нервной деятельности. – 2003. – Т. 53, N 1. – С. 41-45.

41. Похотько, А.Г. Влияние стрессобразующих факторов на динамику сердечно-дыхательного синхронизма у людей / А.Г.Похотько, И.И.Борисова, В.Г.Абушкевич // Кубанский научный медицинский вестник. – 2000. – N 2. – С. 54-56.

42. Прокофьев, А.Б. Влияние антиаритмических лекарственных препаратов на качество жизни больных с нарушениями сердечного ритма / А.Б.Прокофьев // Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия. – 2013. – N 3. – С. 39–44.

43. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. 3-е издание / О.Ю.Реброва. – М.: «МедиаСфера», 2006. – 312 с.

44. Савельева, И.В. Клиническое значение поздних потенциалов у больных с ишемической болезнью сердца и желудочковыми аритмиями, индуцированными при физической нагрузке / И.В.Савельева, И.Н.Меркулова, А.В.Швилкин // Кардиология. – 1997. – N 5. – С. 6-10.

45. Селян, Н.А. Динамика параметров сердечно-дыхательного синхронизма у женщин с подозрением на рак молочной железы в зависимости от тонууса вегетативной нервной системы / Н.А.Селян // Кубанский научный медицинский вестник. – 2002. – N 2-3. – С. 33-37.



46. Скибицкий, В.В. Дифференцированная психофармакотерапия нарушений ритма сердца / В.В.Скибицкий // Кардиология. – 1987. – N 5. – С. 48-52.
47. Сулимов, В.А. Роль соталола в лечении нарушений сердечного ритма: современные подходы / В.А.Сулимов, Д.А.Напалков // Фарматека. – 2009. – N 6. – С. 16-21.
48. Сулимов, В.А. Современные методы диагностики аритмий / В.А.Сулимов, В.Ю.Калашников // Сердце. – 2002. – Т. 1, N 2. – С. 65-71.
49. Сумароков, А.Б. Динамика прогностического значения желудочковой экстрасистолии у больных, перенесших инфаркт миокарда / А.Б.Сумароков, Н.А.Мазур // Кардиология. – 1987. – N 5. – С. 35.
50. Тарасов, А.В. Вопросы безопасности антиаритмической терапии / А.В.Тарасов // Consilium Medicum. – 2014. – Т. 16, N 10. – С. 44-49.
51. Трегубов, В.Г. Влияние метопролола сукцината на регуляторно-адаптивный статус пациентов с хронической сердечной недостаточностью I функционального класса. Результаты несравнительного исследования / В.Г.Трегубов, С.Г.Канорский, В.М.Покровский // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – Т. 7, N 6. – С. 752-756.
52. 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 4. – С. 166-174.
53. Умрюхин, Е.А. Многоуровневое управление в живом организме на основе иерархии функциональных систем / Е.А.Умрюхин // Нейрокомпьютеры: разработка, применение. – 2015. - N 7. – С. 5-10.
54. Хорольский, В.А.. Оценка состояния регуляторно-адаптивных систем организма при внутреннем эндометриозе с использованием пробы сердечно-дыхательного синхронизма / В.А.Хорольский, И.И.Куценко, А.Е.Лузум [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2003. – N 1. – С. 311-313.

55. Чазов, Е.И. Руководство по нарушениям ритма сердца / Е.И.Чазов, С.П.Голицын. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 414 с.
56. Шейх-Заде, Ю.Р. Альтернативный подход к оценке variability сердечного ритма / Ю.Р.Шейх-Заде, В.В.Скибицкий, А.М.Катханов. [и др.] // Вестник аритмологии. – 2001. – N 22. – С. 49-55.
57. Шийха, Ю.Г. Оценка регуляторно-адаптивных возможностей организма детей с аномалиями прикуса при ортодонтическом лечении: дис. ... канд. мед. наук: 03.00.13 / Шийха Юлия Геннадьевна. – Краснодар, 2006. – 131 с.
58. Шубик, Ю.В. Оценка эффективности и безопасности лечения аритмий с помощью холтеровского мониторинга / Ю.В.Шубик // Вестник аритмологии. – 2002. – N 26. – С. 43-48.
59. Шульгатая, Ю.Л. Объективный метод оценки регуляторно-адаптивных систем у больных нейросенсорной тугоухостью с различными типами темперамента / Ю.Л. Шульгатая, Ф.В.Семенов, Н.А.Байдина // Российская оториноларингология. – 2004. – Т. 3, N 10. – С. 120-123.
60. Щербатых, Ю.В. Влияние личностных особенностей на величину артериального давления у студентов в норме и в условиях эмоционального стресса / Ю.В. Щербатых // Артериальная гипертензия. – 2000. – N 3. – С. 74-76.
61. Agabiti Rosei, E. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoceptor antagonist with unique characteristics / E.Agabiti Rosei, D.Rizzoni // Drugs. – 2007. – Vol. 67, N 8. – P. 1097-1107.
62. Ambrosioni, E. Beta-blockade in hypertension and congestive heart failure / E.Ambrosioni, S.bacchelli, D.D.Esposti [et al.] // J Cardiovasc Pharmacol. – 2001. – Vol. 38, Suppl 3. – P. 25-31.
63. Antz, M. Metoprolol versus sotalol in the treatment of sustained ventricular tachycardia / M.Antz, R.Cappato, K.H.Kuck // J Cardiovasc Pharmacol. – 1995. – Vol. 26, N 4. – P. 627-635.
64. Betsuyaku, T. Overexpression of cardiac connexin45 increases susceptibility to ventricular tachyarrhythmias in vivo / T.Betsuyaku, N.S.Nebe,

R.Sundset [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2006. – Vol. 290, N 1. – P. 163-171.

65. Bigger Jr., J.T. Identification of patients at high risk of sudden cardiac death / J.T.Bigger Jr. // *Am J Cardiol.* – 1984. – Vol. 54, N 9. – 3D-8D.

66. Bikkina, M. Prognostic implication of asymptomatic ventricular arrhythmias: the Framingham heart study / M.Bikkina, M.G.Larson, D.Levi // *Ann Intern Med.* – 1992. – N 117. – P. 990-996.

67. de Boer, R.A. SENIORS Investigators. Influence of diabetes mellitus and hyperglycemia on prognosis in patients  $>$  or  $=70$  years old with heart failure and effects of nebivolol (data from the Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with heart failure [SENIORS]) / R.A. de Boer, W.Doehner, I.C. van der Horst // *Am J Cardiol.* – 2010. – Vol. 106, N 1. – P. 78-86.

68. Buxton, A.E. ACC/AHA/HRS 2006 key data elements and definitions for electrophysiological studies and procedures: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (ACC/AHA/HRS Writing Committee to Develop Data Standards on Electrophysiology) / A.E.Buxton, H.Calkins, D.J.Callans [et al.] // *JACC.* – 2006. – Vol. 48, N 11. – P. 2360–2396.

69. Caglar, N. Comparison between nebivolol and ramipril in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a randomized open blinded end-point (PROBE) trial / N.Caglar, I.Dincer // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2011. – Vol. 15, N 12. – P. 1359-1368.

70. Camm, A.J. Hopes and disappointments with antiarrhythmic drugs / A.J.Camm // *Int J Cardiol.* – 2017. – N. 237. – P. 71-74.

71. Chatterjee, S.S. The cardioselective and hypotensive effects of bisoprolol in hypertensive asthmatics / S.S.Chatterjee // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 1986. – Vol. 8, N 11. – P. 74-77.

72. Chatterjee, S. Benefits of  $\beta$ -blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis / S.Chatterjee, G.Biondi-Zoccai, A.Abbate // *BMJ.* – 2013. – N 346. – f 55.

73. Chimenti, C. Inflammatory left ventricular microaneurysms as a cause of apparently idiopathic ventricular tachyarrhythmias / C.Chimenti, F.Calabrese, G.Thiene [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104, N 2. – P. 168-173.
74. Chung, M.K. In hospital admission for initiation of antiarrhythmic therapy with sotalol for atrial arrhythmias required? / M.K.Chung, R.A.Schweikert, B.L.Wilkoff [et al.] // *JACC*. – 1998. – N 32. – P. 169-176.
75. Clancy, C.E. Linking a genetic defect to its cellular phenotype in a cardiac arrhythmia / C.E.Clancy, Y.Rudy // *Nature*. – 1999. – Vol. 400, N 6744. – P. 566-569.
76. Cleophas, T.J. Nationwide efficacy-safety study of nebivolol in mildly hypertensive patients / T.J.Cleophas, R.Agrawal, A.Lichtenthal [et al.] // *Am J Ther*. – 2006. – Vol. 13, N 3. – P. 192-197.
77. Cleophas, T.J. Paradoxical pressor effects of beta-blockers in standing elderly patients with mild hypertension: a beneficial side effect / T.J.Cleophas, I.Grabowsky, M.G.Niemeyer [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105, N 14. – P. 1669-1671.
78. Cleophas, T.J. Experimental evidences of selective antagonistic action of nebivolol on  $\beta_1$ -adrenergic receptors / T.J.Cleophas // *J Clin Med*. – 1998. – N 2. – P. 2-8.
79. Colasanti, M. The dual personality of NO / M.Colasanti, H.Suzuki // *Trends Pharmacol Sci*. – 2000. – Vol. 21, N 7. – P. 249-252.
80. Conolly, S.J. Meta-analysis of antiarrhythmic drug trials / S.J.Conolly // *Am J Cardiol*. – 1999. – Vol. 84, N 9A. – P. 90-93.
81. Corrado, D. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study / D.Corrado, C.Basso, G.Thiene [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 1997. – Vol. 30, N 6. – P. 1512-1520.
82. Dan, G.A. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart

Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP) / G.A.Dan, A.Martinez-Rubio, S.Agewall [et al.] // *Europace*. – 2018. – Vol. 20, N 5. – P. 731-732.

83. Doggrell, S.A. Amiodarone – waxed and waned and waxed again / S.A.Doggrell // *Expert Opin Pharmacother*. – 2001. – Vol. 2, N 11. – P. 1877-1890.

84. Doval, H.C. Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure. Independed marker of increased motality due to sudden death. GESICA-GEMA Investigators / H.C.Doval, D.R.Nul, H.O.Grancelli [et al.] // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94, N 12. – P. 3198-3203.

85. Eckart, R.E. Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance / R.E.Eckart, E.A.Shry, A.P.Burke [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2011. – Vol. 58, N 12. – P. 1254-1261.

86. Elliott, W.J. Should beta-blockers no longer be considered first-line therapy for the treatment of essential hypertension without comorbidities? / W.J.Elliott, W.K.Childers // *Curr Cardiol Rep*. – 2011. – Vol. 13, N 6. – P. 507-516.

87. Falciani, M. Effects of nebivolol on human platelet aggregation / M.Falciani, B.Rinaldi, B.D'Agostino [et al.] // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 2001. – Vol. 38, N 6. – P. 922-929.

88. Ferguson, S.S.  $\beta$ -adrenoceptors as molecular targets in the treatment of hypertension / S.S.Ferguson, R.D.Feldman // *Can J Cardiol*. – 2014. – Vol. 30, N 5. – P. 3-8.

89. Flather, M.D. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) / M.D.Flather, M.C.Shibata, A.J.Coats [et al.] // *Eur Heart J*. – 2005. – Vol. 26, N 3. – P. 215-225.

90. Frolkis, J.P. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death / J.P.Frolkis, C.E.Pothier, E.H.Blackstone [et al.] // *N Engl J Med*. – 2003. – Vol. 348, N 9. – P. 781-790.

91. Fogoros, R.N. Antiarrhythmic drugs: A practical guide – 2-nd ed. / R.N.Fogoros. – Malden, Massachusetts, 2007. – 169 p.

92. Fontaine, G. Electrocardiography of delayed potentials in post-excitation syndrome / G.Fontaine, R.Frank, F.Gallais-Hamonno [et al.] // Arch Mal Coeur Vaiss. – 1978. – Vol. 71, N 8. – P. 854-864.
93. Funck-Brentano, C. 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 / C.Funck-Brentano, D.J. van Veldhuisen, L.L. van de Ven [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2011. – Vol. 13, N 7. – P. 765-772.
94. Garrow, D.H. Linking of cardiac and respiratory rhythms in newborn babies / D.H.Garrow // J Physiol. – 1969. – Vol. 203, N 1. – P. 86-87.
95. Goyal, V. Pathophysiology and prevention of sudden cardiac death / V.Goyal, D.S.Jassal, N.S.Dhalla // Can J Physiol Pharmacol. – 2016. – Vol. 94, N 3. – P. 237-244.
96. Graboys, T.B. Utilization of ambulatory electrocardiographic monitoring and exercise stress testing to assess antiarrhythmic drug efficacy / T.B.Gрабоys // Cardiologia. – 1983. – Vol. 28, N 9. – P. 803-810.
97. Greene, H.L. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial: first CAST ... then CAST-II / H.L.Greene, D.M.Roden, R.J.Katz [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 1992. – Vol. 19, N 5. – P. 894-898.
98. Gutstein, D.E. Conditional gene targeting of connexin43: exploring the consequences of gap junction remodeling in the heart / D.E.Gutstein, G.E.Morley, G.I.Fishman // Cell Commun Adhes. – 2001. – Vol. 8, N 4-6. – P. 345-348.
99. Harrison, D.C. Antiarrhythmic drug classification: new science and practical applications / D.C.Harrison // Am J Cardiol. – 1985. – N 56. – P. 185-187.
100. Hassanian-Moghaddam, H. QT dispersion and prognostication of the outcome in acute cardiotoxicities: a comparison with SAPS II and APACHE II scoring systems / H.Hassanian-Moghaddam, H.Amiri, N.Zamani [et al.] // Cardiovasc Toxicol. – 2014. – Vol. 14, N 2. – P. 129-133.
101. Haugaa, K.H. Management of patients with ventricular arrhythmias and prevention of sudden cardiac death – translating guidelines into practice: results of the

European Heart Rhythm Association survey / K.H.Haugaa, G.A.Dan, K.Iliodromitis [et al.] // *Europace*. – 2018. – Vol. 20, N F12. – P. f249-f253.

102. Haverkamp, W. Drugs versus devices in controlling ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, and recurrent cardiac arrest / W.Haverkamp, L.Eckardt, M.Borggrefe [et al.] // *Am J Cardiol*. – 1997. – Vol. 80, N 8A. – P. 67G-73G.

103. Holter, N.J. New method for heart studies / N.J.Holter // *Science*. – 1961. – Vol. 134, N 3486. – P. 1214-1220.

104. Hombach, V. Significance of post-excitation potentials within the ST segment in the surface ECG of patients with coronary heart disease / V.Hombach, H.W.Hopp, V.Braun [et al.] // *Dtsch Med Wochenschr*. – 1980. – Vol. 105, N 42. – P. 1457-1462.

105. Huikuri, H.V. Sudden death due to cardiac arrhythmias / H.V.Huikuri, A.Castellanos, R.J.Myerburg // *N Engl J Med*. – 2001. – N 345. – P. 1473-1482.

106. Iacovino, J.R. Comparison of the mortality between ischemia and frequent premature ventricular contractions on an exercise test / J.R.Iacovino // *J Insur Med*. – 2001. – Vol. 33, N 3. – P. 222-226.

107. Jouven, X. Resting heart rate as a predictive risk factor for sudden death in middle-aged men / Jouven X., Zureik M., Desnos M. [et al.] // *Cardiovasc Res*. – 2001. – Vol. 50, N 2. – P. 373-378.

108. Julian, D.G. Controlled trial of sotalol for one year after myocardial infarction / D.G.Julian, R.J.Prescott, F.S.Jackson [et al.] // *Lancet*. – 1982. – Vol. 1, N 8282. – P. 1142-1147.

109. Kamp, O. Comparison of effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension / O.Kamp, G.T.Sieswerda, C.A.Visser // *Am J Cardiol*. – 2003. – Vol. 92, N 3. – P. 344-348.

110. Kampus, P. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness / P.Kampus, M.Serg, J.Kals [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57, N 6. – P. 1122-1128.

111. Kehoe, R.F. Safety and efficacy of oral sotalol for sustained ventricular tachyarrhythmias refractory to other antiarrhythmic agents / R.F.Kehoe, D.J.MacNeil, T.A.Zheutlin // *Am J Cardiol.* – 1993. – N 72. – P. 56A-66A.
112. Kendall, M.J. Beta-blockers and Sudden Cardiac Death / M.J.Kendall, K.P.Lynch, A.Hyalmarson // *Ann Intern Med.* – 1995. – N 123. – P. 358.
113. Kidwell, G.A. Drug-induced ventricular proarrhythmia / G.A.Kidwell // *Cardiovascular Clin.* – 1992. – N 22. – P. 317.
114. Koepchen, H.P. Respiratori and cardiovascular «centeres» functional entirety or separate structures / H.P.Koepchen // *Central neurone environment and the control systems of breathing and circulation.* – Berlin: Springer, 1983. – P. 221-237.
115. Kuroedov, A. Pharmacological mechanisms of clinically favorable properties of a selective beta1-adrenoceptor antagonist, nebivolol / A.Kuroedov, F.Cosentino, T.F.Lüscher // *Cardiovasc Drug Rev.* – 2004. – Vol. 22, N 3. – P. 155-168.
116. Lang, R.M. Live three-dimensional transthoracic echocardiography: case study world atlas / R.M.Lang, N.Nanda, A.Franke [et al.] // *Echocardiography.* – 2005. – Vol. 22, N 1. – P. 95-98.
117. Laplante, L. A review of the potential pathogenicity and management of frequent premature ventricular contractions / L.Laplante, B.S.Benzaquen // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2016. – Vol. 39, N 7. – P. 723-730.
118. Lehmann, M.H. Sex difference in risk of torsade de pointes with d,l-sotalol / M.H.Lehmann, S.Hardy, D.Archibald [et al.] // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94, N 10. – P. 2535-2541.
119. Lerman, B.B. Ventricular arrhythmias in normal hearts / B.B.Lerman, K.M.Stein, S.M.Markowitz [et al.] // *Cardiol Clin.* – 2000. – Vol. 18, N 2. – P. 265-291.
120. Lown, B. Approaches to sudden death from coronary heart disease / B.Lown, M.Wolf // *Circulation.* – 1971. – Vol. 44, N 1. – P. 130-142.
121. Mackstaller, L.L. Atrial fibrillation: a review of mechanism, etiology, and therapy / L.L.Mackstaller, J.S.Alpert // *Clin Cardiol.* – 1997. – Vol. 20, N 7. – P. 640-650.



122. Maffei, A. Nitric oxide mechanisms of nebivolol / A.Maffei, G.Lembo // *Ther Adv Cardiovasc Dis.* – 2009. – Vol. 3, N 4. – P. 317-327.
123. Magnano, A.R. Autonomic nervous system influences on QT interval in normal subjects / A.R.Magnano, S.Holleran, R.Ramakrishnan [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2002. – Vol. 39, N 11. – P. 1820-1826.
124. Maia, I.G. Brazilian multicenter study of sotalol effectiveness in ventricular arrhythmias / I.G.Maia, A.M.Lorga, A.A. de Paola [et al.] // *Arq Bras Cardiol.* – 1996. – Vol. 66. – N 3. – P. 173-178.
125. Martiniuc, C. The use of beta blocker nebivolol in patients with chronic obstructive pulmonary disease in association with arterial hypertension / C.Martiniuc, T.Branishte // *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* – 2012. – Vol. 116, N 1. – P. 218-221.
126. Mason, J.W. A summary and assessment of the findings and conclusions of the ESVEM trial / J.W.Mason, F.I.Marcus, J.T.Bigger [et al.] // *Prog Cardiovasc Dis.* – 1996. – Vol. 38, N 5. – P. 347-358.
127. McKenna, W.J. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. I: Influence on prognosis / W.J.McKenna, D.England, Y.L.Doï [et al.] // *Br Heart J.* – 1981. – Vol. 46, N 2. – P. 168-172.
128. Milan, D.J. Efficacy of intravenous and oral sotalol in pharmacologic conversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. / D.J.Milan, J.P.Saul, J.C.Somberg [et al.] // *Cardiology.* – 2017. – Vol. 136, N 1. – P. 52-60.
129. Moss, A.J. MADIT-II and implications for noninvasive electrophysiologic testing / A.J.Moss // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* – 2002. – Vol. 7, N 3. – P. 179-180.
130. Mirowski, M. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings / M.Mirowski, P.R.Reid, M.M.Mower // *N Engl J Med.* – 1980. – N 303. – P. 322.
131. Morgano, J. Quinidine-related mortality in the short-to-medium term treatment of ventricular arrhythmias: a meta-analysis / J.Morgano, J.E.Goin // *Circulation.* – 1991. – N 84. – P. 1977-1983.

132. Mugnai, G. Tpeak-to-Tend/QT is an independent predictor of early ventricular arrhythmias and arrhythmic death in anterior ST elevation myocardial infarction patients / G.Mugnai, G.Benfari, A.Fede [et al.] // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* – 2016. – Vol. 5, N 6. – P. 473-480.

133. Myerburg, R.J. Origins, classification and significance of ventricular arrhythmias / R.J.Myerburg, H.V.Huikuri, A.Castellanos // In: Spooner P.M., Rosen M.R. ed. *Foundations of Cardiac Arrhythmias.* – New York – Basel: Marcel Dekker Inc, 2001. – P. 547-569.

134. Myerburg, R.J. Clinical trials of implantable defibrillators / R.J.Myerburg, A.Castellanos // *N Engl J Med.* – 1997. – Vol. 337, N 22. – P. 1621-1623.

135. Myerburg, R.J. Life-threatening ventricular arrhythmias in patients with silent myocardial ischemia due to coronary-artery spasm / R.J.Myerburg, K.M.Kessler, S.M.Mallon [et al.] // *N Engl J Med.* – 1992. - Vol. 326, N 22. – P. 1451-1455.

136. Niroomand, F. Electrophysiological characteristics and outcome in patients with idiopathic right ventricular arrhythmia compared with arrhythmogenic right ventricular dysplasia / F.Niroomand, C.Carbucicchio, C.Tondo [et al.] // *Heart.* – 2002. – Vol. 87, N 1. – P. 41-47.

137. O'Neill, J.O. Severe frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death in patients with heart failure / J.O.O'Neill, J.B.Young, C.E.Pothier [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – Vol. 44, N 4. – P. 820-826.

138. Pasini, A.F. Nebivolol treatment reduces serum levels of asymmetric dimethylarginine and improves endothelial dysfunction in essential hypertensive patients / A.F.Pasini, U.Garbin, C.Stranieri [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2008. – Vol. 21, N 11. – P. 1251-1257.

139. Peck, K.Y. Medical therapy versus implantable cardioverter -defibrillator in preventing sudden cardiac death in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure: a meta-analysis of > 35,000 patients / K.Y.Peck, Y.Z.Lim, I.Hopper [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2014. – Vol. 173, N 2. – P. 197-203.

140. Pedersen, C.T. EHRA/HRS/APHRS expert consensus on ventricular arrhythmias / C.T.Pedersen, G.N.Kay, J.Kalman // *Europace*. – 2014. – Vol. 16, N 9. – P. 1257-1283.
141. Pedretti, R. Influence of thrombolysis on signal-averaged electrocardiogram and late arrhythmic events after myocardial infarction / R.Pedretti, A.Laporta, M.D.Etro [et al.] // *Am J Cardiol*. – 1992. – N 69. – P. 866-872.
142. Perk, J. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) / J.Perk, G. de Backer, H.Gohlke [et al.] // *Eur Heart J*. – 2012. – N 13. – P. 1635-1701.
143. Peters, S. Risk assessment in nonischemic ventricular arrhythmia by left and right ventriculography / S.Peters, C.A.Hartwig, G.H.Reil // *Am Heart J*. – 1992. – Vol. 124, N 1. – P. 116-122.
144. Pfammatter, J.P. New antiarrhythmic drug in pediatric use: sotalol / J.P.Pfammatter, T.Paul // *Pediatr Cardiol*. – 1997. – Vol. 18, N 1. – P. 28-34.
145. Poirier, L. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients / L.Poirier, J.Cléroux, A.Nadeau [et al.] // *J Hypertens*. – 2001. – Vol. 19, N 8. – P. 1429-1435.
146. Pokrovskii, V.M. Alternative view on the mechanism of cardiac rhythmogenesis / V.M.Pokrovskii // *Heart, Lung and Circulation*. – 2003. – Vol. 12, N 1. – P. 18-24.
147. Pokrovskii, V.M. Cardiorespiratory synchronism in estimation of regulatory and adaptive organism status / V.M.Pokrovskii, L.V.Polischuk // *Journal of Integrative Neuroscience*. – 2016. – Vol. 15, N 1. – P. 19-35.
148. Postma, A.V. Absence of calsequestrin 2 causes severe forms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia / A.V.Postma, I.Denjoy, T.M.Hoorntje [et al.] // *Circ Res*. – 2002. – Vol. 91, N 8. – P. 21-26.
149. Priori, S.G. 2015 European Society of Cardiology Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death summarized by co-chairs / S.G.Priori, C.Blomström-Lundqvist // *Eur Heart J*. – 2015. – Vol. 36, N 41. – P. 2757-2759.

150. Prisant, L.M. Nebivolol: pharmacologic profile of an ultraselective, vasodilatory beta1-blocker / L.M.Prisant // *J Clin Pharmacol.* – 2008. – Vol. 48, N 2. – P. 225-239.
151. Prisant, L.M. Self reported sexual dysfunction in men and women treated with Bisoprolol, Hydrochlorothiazide, Enalapril, Amlodipine, Placebo, or Bisoprolol/Hydrochlorothiazide / L.M.Prisant, M.R.Weir, W.H.Frushman [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 1999. – Vol. 1, N 1. – P. 22-26.
152. Proietti, R. A historical perspective on the role of functional lines of block in the re-entrant circuit of ventricular tachycardia / R.Proietti, J.F.Roux, A.Verma [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2016. – Vol. 39, N 5. – P. 490-496.
153. Rai, V. Role of risk stratification and genetics in sudden cardiac death / V.Rai, D.K.Agrawal // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2016. – N 16. – P. 1-14 (Epub).
154. Reis Mdo, C. Ventricular arrhythmias are not a short-term reproducible phenomenon – why long recording monitoring is necessary / C.Reis Mdo, N.C.Silva, A.A. de Paola [et al.] // *Journal of Electrocardiology.* – 2014. – Vol. 47. – P. 335-341.
155. Roger, V.L. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association / V.L.Roger, A.S.Go, D.M.Lloyd-Jones [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125, N 1. – P. 188-197.
156. Rozanski, J.J. Body surface detection of delayed depolarizations in patients with recurrent ventricular tachycardia and left ventricular aneurysm / J.J.Rozanski, D.Mortara, R.J.Myerburg [et al.] // *Circulation.* – 1981. – Vol. 63, N 5. – P. 1172-1178.
157. Ryan, M. Comparison of ventricular ectopic activity during 24-hour monitoring and exercise testing in patients with coronary heart disease / M.Ryan, B.Lown, H.Horn // *Engl J Med.* – 1975. – Vol. 292, N 5. – P. 224-229.
158. Sager, P.T. New advances in class III antiarrhythmic drug therapy / P.T.Sager // *Curr Opin Cardiol.* – 2000. – Vol. 15, N 1. – P. 41-53.
159. Scheinman, M.M. NASPE Survey on Catheter Ablation / M.M.Scheinman // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 1995. – Vol. 18, N 8. – P. 474-478.

160. Schleifer, J.W. Advances in the pharmacologic treatment of ventricular arrhythmias / J.W.Schleifer, D.Sorajja, W.K.Shen // *Expert Opin Pharmacother.* – 2015. – Vol. 16, N 17. – P. 2637-2651.

161. Schmidt, A.C. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the YESTONO study / A.C.Schmidt, C.Graf, K.Brixius // *Clin Drug Investig.* – 2007. – Vol. 27, N 12. – P. 841-849.

162. Schmidt, G. Evaluation of antiarrhythmic drug effects with simultaneous analysis of single ventricular premature contractions, couplets and salvos / G.Schmidt, K.Ulm, P.Barthel // *J Am Coll Cardiol.* – 1991. – Vol. 18, N 1. – P. 138-143.

163. Shafiroff, B.G. Effects of external electrical pacemaker stimuli on the human heart / B.G.Shafiroff, A.Linder // *Experientia.* – 1957. – Vol. 13, N 3. – P. 110-111.

164. Sharp, R.P. Nebivolol versus other beta blockers in patients with hypertension and erectile dysfunction / R.P.Sharp, B.J.Gales // *Ther Adv Urol.* – 2017 – Vol. 9, N 2. – P. 59-63

165. Shusterman, V. Strain-specific patterns of autonomic nervous system activity and heart failure susceptibility in mice / V.Shusterman, I.Usiene, C.Harrigal [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2002. – Vol. 282, N 6. – P. 2076-2083.

166. Sim, J. Quantitative overview of randomized trials of amiodarone to prevent sudden cardiac death / J.Sim, K.McDonald, P.Laveri // *Circulation.* – 1997. – N 96. – P. 2823–2829.

167. Soanker, R. Effect of beta-1-blocker, nebivolol, on central aortic pressure and arterial stiffness in patients with essential hypertension / R.Soanker, M.U.Naidu, S.B.Raju [et al.] // *Indian J Pharmacol.* – 2012. – Vol. 44, N 3. – P. 407-411.

168. de Souza, A.C. Development of a risk score to predict sudden death in patients with Chaga's heart disease / A.C. de Souza, G.Salles, A.M.Hasslocher-Moreno [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2015. – N 187. – P. 700-704.

169. Soyka, L.F. Clinical safety profile of sotalol in patients with arrhythmias / L.F.Soyka, C.Wirtz, R.B.Spangenberg // *Am J Cardiol.* – 1990. – N 65. – P. 74A-81A.

170. Sung, R. Spectrum of fascicular arrhythmias / R.Sung R, M.Scheinman // *Card Electrophysiol Clin.* – 2016. – Vol. 8, N 3. – P. 567-580.
171. Tandri, H. Magnetic resonance imaging of arrhythmogenic right ventricular dysplasia / H.Tandri, J.Rutberg, D.A.Bluemke [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2002. – Vol. 13, N 11. – P. 1180.
172. Taylor, C.J. Practical guidance on heart failure diagnosis and management in primary care: recent EPCCS recommendations / C.J.Taylor, F.H.Rutten, J.R.Brouwer [et al.] // *Br J Gen Pract.* 2017. – Vol. 67, N 660. – P. 326-327.
173. Thomopoulos, C. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials / C.Thomopoulos, G.Parati, A.Zanchetti // *J Hypertens.* – 2017. – Vol. 35, N 11. – P. 2150-2160.
174. Trabulo, M. Experience with dl-sotalol in the treatment of supraventricular arrhythmia / M.Trabulo, M.Almeida, G.Caires [et al.] // *Rev Port Cardiol.* – 1996. – Vol. 15, N 10. – P. 725-729.
175. Towbin, J.A. Molecular diagnosis of myocardial disease / J.A.Towbin, N.E.Bowles // *Expert Rev Mol Diagn.* – 2002. – Vol. 2, N 6. – P. 587-602.
176. Tsai, C.F. Idiopathic ventricular fibrillation: clinical, electrophysiologic characteristics and long-term outcomes / C.F.Tsai, S.A.Chen, C.T.Tai [et al.] // *Int J Cardiol.* – 1998. – Vol. 64, N 1. – P. 47-55.
177. Tzemos, N. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study / N.Tzemos, P.O.Lim, T.M.MacDonald // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104, N 5. – P. 511-514.
178. Van Nueten, L. Nebivolol vs enalapril in the treatment of essential hypertension: a double-blind randomised trial / L. Van Nueten L, A.Schelling, C.Vertommen C [et al.] // *J Hum Hypertens.* – 1997. – Vol. 11, N 12. – P. 813-819.
179. Vaughan Williams, E.M. Classification of antidysrhythmic drugs / E.M.Vaughan Williams // *Pharmacol Ther B.* – 1975. – Vol. 1, N 1. – P. 115-138.

180. Velebit, V. Aggravation and provocation of ventricular arrhythmias by antiarrhythmic drugs / V.Velebit, P.Podrid, B.Lown [et al.] // *Circulation*. – 1982. Vol. 65, N 5. – P. 886-894.
181. Walker, B.D. Syncope and polymorphic ventricular tachycardia / B.D.Walker, A.D.Krahn, A.C.Skanes [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol*. – 2002. – Vol. 25, N 8. – P. 1259-1261.
182. Wang, Y. Nebivolol treatment improves resistant arterial function and reduces ventricular hypertrophy and angiotensin II in spontaneously hypertension rats / Y.Wang, M.S.Zhang, Y.Liu Y // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. – 2013. – Vol. 14, N 2. – P. 146-155.
183. Wanless, R.S. Multicenter comparative study of the efficacy and safety of sotalol in the prophylactic treatment of patients with paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias / Wanless R.S., Anderson K., Joy M [et al.] // *Am Heart J*. – 1997. – Vol. 133, N 4. – P. 441-446.
184. Weber, F. Heart rate variability and ischaemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris; influence of drug therapy and prognostic value. TIBBS Investigators Group. Total Ischemic Burden Bisoprolol Study / F.Weber, H.Schneider, T. von Arnim [et al.] // *Eur Heart J*. – 1999. – Vol. 20, N 1. – P. 38-50.
185. Wichterle, D. Mechanisms involved in heart rate turbulence / D.Wichterle, V.Melenovsky, M.Malik // *Card Electrophysiol Rev*. – 2002. – Vol. 6, N 3. – P. 262-266.
186. Zipes, D.P. The importance of the cardiologist / D.P.Zipes // *J Am Coll Cardiol*. – 2001. – Vol. 38, N 3. – P. 918-920.

## Приложение 1.

УТВЕРЖДАЮ

Исполняющий обязанности главного врача  
государственного бюджетного  
учреждения здравоохранения  
«Краевая клиническая больница №2»  
министерства здравоохранения  
Краснодарского края

Г.Ю.Модель  
« 04 » \_\_\_\_\_ 2018 г.

## АКТ О ВНЕДРЕНИИ

1. **Наименование предложения для внедрения.** Определение влияния различных бета-адреноблокаторов на регуляторно-адаптивного статус пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца.
2. **Кем предложено, адрес исполнителя.** Шубитидзе Иосиф Зурабович, врач кардиологического отделения с палатой реанимации и интенсивной терапии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница №2» министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ККБ №2»). 350000, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, 6/2, тел. +78612220163.
3. **Источник информации.** Диссертация Шубитидзе И.З. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Влияние бета-адреноблокаторов на регуляторно-адаптивный статус пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца», статьи в журналах «Системные гипертензии» - 2016. - Т.13, № 1, «Сердце» 2016. – Т.15, № 3, «Евразийский кардиологический журнал» - 2016. - № 3, «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» - 2016. - Т.15, № 6, «Клиническая медицина» - 2017. - Т. 95, № 11, «Российский кардиологический журнал» - 2018. - № 1.
4. **Где и когда внедрено.** В кардиологическом отделении стационара ГБУЗ «ККБ №2». Начало внедрения 2013 г., общее количество наблюдений 45.
5. **Результаты применения метода за 2013-2016 гг.** Разработан оптимальный вариант медикаментозной терапии желудочковых нарушений ритма сердца на фоне гипертонической болезни II-III стадий при сохранной систолической функции левого желудочка.
6. **Эффективность внедрения.** В условиях стационара применение фармакотерапии с учетом ее влияния на регуляторно-адаптивный статус способствует повышению качества жизни и приверженности лечению.
7. **Замечания, предложения.** Для обеспечения большей оптимизации фармакотерапии, целесообразно обеспечить аппаратами для количественной оценки регуляторно-адаптивного статуса отделения функциональной диагностики.

Заведующая кардиологическим отделением  
с палатой реанимации и интенсивной терапии  
ГБУЗ «ККБ №2»

 М.И.Веселенко



## Приложение 2.

УТВЕРЖДАЮ

Исполняющий обязанности главного врача  
государственного бюджетного  
учреждения здравоохранения  
«Краевая клиническая больница №2»  
министерства здравоохранения  
Краснодарского края

« 09 »  2018 г.

Г.Ю.Модель

**АКТ О ВНЕДРЕНИИ**

- 1. Наименование предложения для внедрения.** Определение влияния различных бета-адреноблокаторов на регуляторно-адаптивного статус пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца.
- 2. Кем предложено, адрес исполнителя.** Шубитидзе Иосиф Зурабович, врач кардиологического отделения с палатой реанимации и интенсивной терапии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница №2» министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ККБ №2»). 350000, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, 6/2, тел. +78612220163.
- 3. Источник информации.** Диссертация Шубитидзе И.З. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Влияние бета-адреноблокаторов на регуляторно-адаптивный статус пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца», статьи в журналах «Системные гипертензии» - 2016. - Т.13, № 1, «Сердце» 2016. – Т.15, № 3, «Евразийский кардиологический журнал» - 2016. - № 3, «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» - 2016. - Т.15, № 6, «Клиническая медицина» - 2017. - Т. 95, № 11, «Российский кардиологический журнал» - 2018. - № 1.
- 4. Где и когда внедрено.** В кардиологическом центре поликлиники специализированного курсового амбулаторного лечения (СКАЛ) ГБУЗ «ККБ №2». Начало внедрения 2013 г., общее количество наблюдений 45.
- 5. Результаты применения метода за 2013-2016 гг.** Разработан новый подход к определению влияния фармакотерапии на функциональное состояние пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца на фоне гипертонической болезни II-III стадий при сохранной систолической функции левого желудочка.
- 6. Эффективность внедрения.** В условиях поликлиники определение влияния бета-адреноблокаторов на регуляторно-адаптивный статус, позволяет улучшить диагностику, оптимизировать терапию, повысить приверженность лечению.
- 7. Замечания, предложения.** Для обеспечения большей доступности метода, целесообразно обеспечить аппаратами для количественной оценки регуляторно-адаптивного статуса отделения функциональной диагностики.

Заведующая кардиологическим центром  
СКАЛ ГБУЗ «ККБ №2»



Г.С.Иванчура

## Приложение 3.



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)  
НЕЗАВИСИМЫЙ ЭТИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ  
350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4 тел. (861)268-36-84 факс (861)268-32-84 e-mail: corpus@ksma.ru  
ИНН 2309023448 КПП 230901001 БИК 040349001

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ  
НЕЗАВИСИМОГО ЭТИЧЕСКОГО КОМИТЕТА  
ПРОТОКОЛ № 65**

Дата заседания «21» сентября 2018г.

**Присутствовали:** Председатель - Болотова Е.В. - д.м.н. профессор кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, Зам. председателя - д.ф.н., профессор, заведующий кафедрой философии, психологии и педагогики Ковелина Т.А., Бат Н.М. – д.фарм.н., профессор кафедры фармации (ответственный секретарь), Гуменюк С.Е. д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии педиатрического и стоматологического факультетов, Канорский С.Г. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 ФПК и ППС, Карахалис Л.Ю. - д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС, Компаниец О.Г. – к.м.н., доцент кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, Курзанов А.Н. – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и функциональной диагностики ФПК и ППС, Любченко Д.А. - руководитель Краснодарской краевой общественной организации медицинских работников, Оноприев В.В. - д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и функциональной диагностики ФПК и ППС, Потапкина Т.Н. - ветеринарный врач учебно-производственного отдела, Чуйко Ю.А. - начальник юридического отдела, Щукина Е.В. – инженер по планированию научно-исследовательских работ I категории научно-организационного управления (секретарь).

**Заседание состоялось по адресу:** г.Краснодар, ул. Седина, 4, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, главный корпус, 3 этаж, аудитория А310, в 14:00.

Заседание проведено согласно Положению о Независимом Этическом Комитете при ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России от 29 июня 2018г., в соответствии с требованиями GCP и приказом Минздрава России от 01.04.2016г. №200н.

**Слушали:** представление документации по диссертационной работе на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, заочного аспиранта кафедры терапии № 2 ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, врача кардиолога кардиологического отделения ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» министерства здравоохранения Краснодарского края Шубитидзе Иосифа Зурабовича на тему: «Влияние бета-адреноблокаторов на регуляторно-адаптивный статус пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца».

**Научный руководитель:** д.м.н., доцент Трегубов Виталий Германович.

**Научный консультант:** д.м.н., профессор Покровский Владимир Михайлович.

**Рецензент:** д.м.н., профессор Канорский Сергей Григорьевич.

**Представлены:** заявка на проведение этической экспертизы; протокол исследования; аннотация НИР; обязательство о конфиденциальности; информация для пациента; информированное согласие пациента; справка о выполненном объеме НИР (к 21.09.2018г. 100%); заключение рецензента д.м.н., профессора Канорского С.Г.; Приложение: Индивидуальная карта пациента; анкета «Качество жизни больного с аритмией».

**Рассмотрены:** заявка на проведение этической экспертизы; протокол исследования; аннотация НИР; обязательство о конфиденциальности; информация для пациента; информированное согласие пациента; справка о выполненном объеме НИР (к 21.09.2018г. 100%); заключение рецензента д.м.н., профессора Канорского С.Г.; Приложение: Индивидуальная карта пациента; анкета «Качество жизни больного с аритмией».

**Постановили:**

1. Документы диссертационной работы Шубитидзе И.З. на тему: «Влияние бета-адреноблокаторов на регуляторно-адаптивный статус пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца» предоставлены полностью, содержат необходимую информацию и не противоречат этическим нормам.
2. Добровольное информированное согласие отвечает принципам защиты прав испытуемых.
3. Права пациентов, включенных в исследование, не нарушены.

Председатель заседания  
Независимого Этического Комитета  
д.м.н., профессор

Ответственный секретарь  
Независимого Этического Комитета  
д.фарм.н., профессор



Болотова Е.В.

Бат Н.М.