Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности бисопролола и соталола у пациентов с гипертонической болезнью и желудочковыми нарушениями ритма сердца

И.З.Шубитидзе✉, В.Г.Трегубов, В.М.Покровский
ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России. 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

Цель – сравнить эффективность терапии бисопрололом или соталолом у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и желудочковыми нарушениями ритма сердца (ЖНРС), учитывая количественную оценку регуляторно-адаптивного статуса (РАС).
Материал и методы. В исследовании участвовали 48 пациентов с ГБ II–III стадии и ЖНРС I–IV градации по классификации B.Lown, II–III группы по классификации J.Bigger, которых рандомизировали в 2 группы для лечения бисопрололом (в дозе 6,2±1,7 мг/сут) или соталолом (в дозе 159,1±47,4 мг/сут). В составе комбинированной терапии назначались лизиноприл (12,8±4,2 и 13,7±4,5 мг/сут), а при наличии показаний – ацетилсалициловая кислота (93,1±19,0 и 95,0±16,2 мг/сут), аторвастатин (15,9±4,6 и 15,6±4,9 мг/сут) соответственно. Исходно и через 6 мес терапии проводились: количественная оценка РАС (посредством пробы сердечно-дыхательного синхронизма), эхокардиография, триплексное сканирование брахиоцефальных артерий, тредмилометрия, тест с 6-минутной ходьбой, суточное мониторирование артериального давления и электрокардиограммы, субъективная оценка качества жизни.
Результаты. Обе схемы комбинированной фармакотерапии сопоставимо улучшали структурное и функциональное состояния сердца, повышали толерантность к физической нагрузке, контролировали артериальную гипертензию, эффективно подавляли желудочковую аритмию, улучшали качество жизни. При этом применение соталола в меньшей степени снижало РАС, чем применение бисопролола.
Заключение. У пациентов с ГБ II–III стадии и ЖНРС применение соталола в составе комбинированной терапии может быть предпочтительней ввиду меньшего негативного воздействия на РАС в сравнении с бисопрололом.
Ключевые слова: регуляторно-адаптивный статус, гипертоническая болезнь, желудочковые нарушения ритма сердца, бисопролол, соталол.

✉iosif.shubitidze@mail.ru

Для цитирования: Шубитидзе И.З., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности бисопролола и соталола у пациентов с гипертонической болезнью и желудочковыми нарушениями ритма сердца. Системные гипертензии. 2016; 13 (1): 15–21.

Regulatory adaptive status in determining the effectiveness of bisoprololum and sotalolum in patients with hypertensive disease and ventricular arrhythmias

I.Z.Shubitidze✉, V.G.Tregubov, V.M.Pokrovsky
Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 350063, Russian Federation, Krasnodar, ul. Sedina, d. 4

Aim. Compare the effectiveness of treatment with bisoprololum or sotalolum in patients with hypertensive disease (HD) and ventricular arrhythmias (VA) taking into account quantitative evaluation of the regulatory adaptive status (RAS).
Materials and methods. 48 patients with HD of stages II–III and VA of grade I–IV based on the B.Lown grading system, II–III groups based on J.Bigger grading system took part in the research, they were randomized into two groups for treatment with bisoprololum (6.2±1.7 mg/day) or sotalolum (159.1±47.4 mg/day). As part of combination therapy, patients were administered lisinoprilum (12.8±4.2 mg/day and 13.7±4.5 mg/day), acetylsalicylic acid when required (93.1±19.0 and 95.0±16.2 mg/day), atorvastatinum (15.9±4.6 mg/day and 15.6±4.9 mg/day), respectively. Initially and 6 months after therapy, the following was done: quantitative assessment of RAS (by cardio-respiratory synchronism test), echocardiography, triplex scanning of brachiocephalic arteries, treadmill test, six-minute walk test, all-day monitoring of blood pressure and electrocardiogram, subjective assessment of quality of life.
Results. Both drug regimens comparably improved structural and functional condition of the heart, increased exercise tolerance, controlled arterial hypertension, effectively suppressed ventricular arrhythmia, improved the quality of life. At the same time, the use of sotalolum decreased the RAS to a lesser degree than the use of bisoprololum.
Conclusion. In patients with HD of stages II–III and VA the use of sotalolum as part of combination therapy may be preferable to bisoprololum due to its less negative impact on the RAS.
Key words: regulatory adaptive status, hypertensive disease, ventricular cardiac arrhythmias, bisoprololum, sotalolum.

✉iosif.shubitidze@mail.ru

For citation: Shubitidze I.Z., Tregubov V.G., Pokrovsky V.M. Regulatory adaptive status in determining the effectiveness of bisoprololum and sotalolum in patients with hypertensive disease and ventricular arrhythmias. Systemic Hypertension. 2016; 13 (1): 15–21.

В настоящее время обоснованно пересматриваются позиции β-адреноблокаторов (β-АБ) как препаратов 1-й линии в лечении ряда кардиологических заболеваний [1, 2]. Так, в рекомендациях Европейского общества кардиологов отмечено, что β-АБ не должны быть приоритетными у пациентов с метаболическим синдромом [3]. В национальных британских (NICE) [4] и канадских (CHEP) [5] рекомендациях применение β-АБ при гипертонической болезни (ГБ) ограничивается тяжелой сопутствующей патологией. Национальные российские рекомендации рассматривают β-АБ среди основных классов антигипертензивных средств, учитывая большую доказательную базу их применения. Однако введены ограничения в лечении пациентов с нарушениями углеводного обмена, хронической обструктивной болезнью легких и у спортсменов [6]. Кроме того, применение β-АБ может лимитироваться и их побочными эффектами: повышением тонуса бронхов и периферических артерий, снижением физической и умственной работоспособности, эректильной дисфункцией [7].

У 70–80% пациентов с кардиальной патологией, в том числе и с ГБ, бесспорными предикторами внезапной сердечной смерти (ВСС) являются желудочковые нарушения ритма сердца (ЖНРС) [8]. Известно, что наибольшей эффективностью в лечении ЖНРС обладают β-АБ [9]. Рациональным обоснованием их применения является блокада симпатоадреналовой системы, находящейся в состоянии гиперактивации. Обладая антифибрилляторным, антиангинальным и гипотензивным действием, β-АБ уменьшают ремоделирование сердца, замедляют прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН), снижают риск ВСС [10, 11]. Однако, модифицируя многочисленные вегетативные кардиальные эффекты, β-АБ могут опосредовать проаритмическое действие. В ряде случаев, изменяя электрофизиологические параметры сердца, антиаритмическая терапия сопровождается усугублением уже имеющейся желудочковой аритмии [12]. Внутригрупповая гетерогенность β-АБ может опосредовать различные фармакодинамические эффекты, а следовательно, и разнонаправленное воздействие на функциональное состояние организма. Вероятно, что для определения эффективности терапии β-АБ необходимо учитывать не только их гипотензивную, антиаритмическую и органопротективную активность, но и влияние на функциональное состояние организма, его способность к регуляции и адаптации.

Для объективной интегральной количественной оценки регуляторно-адаптивного статуса (РАС) применяется проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС) [13, 14], учитывающая взаимодействие двух важнейших функций вегетативного обеспечения – сердечной и дыхательной. Проба основана на тесной функциональной связи центральных механизмов ритмогенеза сердца и дыхания, возможности произвольного управления ритмом дыхания, участии многоуровневых афферентных и эфферентных структур центральной нервной системы. Уже изучена зависимость РАС человека от пола и возраста, типологических особенностей личности в норме и при патологии [14]. Показано, что у пациентов с ХСН I–II функционального класса (ФК) на фоне ГБ II стадии монотерапия β-АБ и комбинированная терапия с применением β-АБ при положительных кардиотропных эффектах не сопровождались повышением РАС. Отсутствие должного контроля артериальной гипертензии (АГ) в обоих случаях ассоциировалось с ухудшением РАС. У больных с ХСН III ФК комплексная терапия с применением β-АБ позитивно влияла на органы-мишени и повышала РАС [15]. Изучена воспроизводимость СДС у всех пациентов с ЖНРС, дана оценка РАС в зависимости от их природы, структурных и функциональных кардиальных нарушений и предполагаемого прогноза [16].

Количественная оценка РАС в определении эффективности терапии β-АБ у пациентов с ГБ и ЖНРС ранее не изучалась. Следовательно, выбор оптимальных β-АБ, эффективно подавляющих желудочковую эктопию, положительно воздействующих на органы-мишени и улучшающих функциональное состояние больных ГБ, представляется актуальным.

Цель исследования – сравнить эффективность терапии бисопрололом и соталолом у пациентов с ГБ и ЖНРС, учитывая количественную оценку РАС.

Материал и методы

В исследование включены 48 человек с ГБ и ЖНРС. После рандомизации (методом случайной выборки) в 1-й группе (n=24) назначался бисопролол (Конкор фирмы Nycomed, Норвегия), во 2-й группе (n=24) – соталол (Сотагексал фирмы Salutas Pharma, Германия). Начальная доза бисопролола составляла 2,5 мг/сут в 1 прием, соталола – 80 мг/сут в 2 приема. Дозы препаратов титровались с интервалом 2–4 нед до 10 и 320 мг/сут соответственно, с учетом показателей гемодинамики и индивидуальной переносимости (табл. 1). В составе комбинированной терапии все пациенты получали лизиноприл (Диротон фирмы Gedeon Richter, Венгрия), а при наличии показаний – ацетилсалициловую кислоту (Тромбо АСС фирмы Lannacher, Австрия) – n=9 и n=6, аторвастатин (Липримар фирмы Pfizer, США) – n=8 и n=8 соответственно.

Критерии включения: пациенты в возрасте от 30 до 70 лет с ГБ II–III стадии и ЖНРС I–IV градации по классификации B.Lown, II–III группы по классификации J.Bigger, с ХСН I–II ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, с сохранной систолической функцией левого желудочка – ЛЖ (фракция выброса – ФВ ЛЖ≥50%), которые в течение предшествующих 10 дней не принимали ни один из препаратов тестируемых групп и дали письменное согласие на участие в исследовании после ознакомления с его протоколом.

Критерии исключения: алкогольная и наркотическая зависимость, острые церебральные и коронарные события в ближайшие 12 мес, стенокардия напряжения III–IV ФК, АГ 3-й степени, 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 этическим комитетом ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №34 от 27.02.2015).

Исходно и через 6 мес фармакотерапии выполнялись:
- количественная оценка РАС посредством пробы СДС на аппарате «ВНС-Микро» (Россия) с определением индекса РАС (индекс РАС = диапазон синхронизации – ДС/длительность развития СДС на минимальной границе ДС 100). Индекс РАС: 100 и более – РАС высокий, 99–50 – хороший, 49–25 – удовлетворительный, 24–10 – низкий, 9 и менее – неудовлетворительный. Используемый для получения СДС программно-аппаратный комплекс [13] позволяет синхронно регистрировать электрокардиограмму (ЭКГ), пневмограмму и отметку подачи комбинированного сигнала (зрительного и звукового). Процесс исследования СДС состоит из серии проб. После оценки исходных показателей ЭКГ и пневмограммы испытуемому предлагают дышать в такт сигналу. Частота сигналов задается автоматически, а продолжительность каждой пробы колеблется от 20 до 60 с. Цель – установление синхронизации между заданным ритмом дыхания и сердцебиений. Исследование проводится с 5% ростом частоты сигналов в последующей пробе до тех пор, пока не прекратится развитие СДС. На записи это устанавливается измерением интервала *R–R* ЭКГ, расстояния между идентичными элементами пневмограммы и отметками подачи сигнала, задающего ритм дыхания. Если все перечисленные параметры равны, то констатируется наличие СДС [14];

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с ГБ и ЖНРС и дозы применяемых фармакопрепаратов (M±SD)

Показатель	Бисопролол (n=24)	Соталол (n=24)
Возраст, лет	52,9±10,0	49,7±10,8
Мужчины/женщины	12/12	13/11
Анамнез ГБ, годы	6,4±2,0	6,6±1,9
Суточная доза β-АБ, мг	6,2±1,7	159,1±47,4
Суточная доза лизиноприла, мг	12,8±4,2	13,7±4,5
Суточная доза ацетилсалициловой кислоты, мг	93,1±19,0	95,0±16,2
Суточная доза аторвастатина, мг	15,9±4,6	15,6±4,9

- эхокардиография в В- и М-режимах с оценкой диастолической функции ЛЖ при импульсноволновой и тканевой допплерографии на ультразвуковом аппарате ALOKA SSD-5500 (Япония) датчиком с частотой колебаний 3,5 МГц для определения структурного и функционального состояния сердца;
- триплексное сканирование брахиоцефальных артерий экстракраниального уровня на ультразвуковом аппарате ALOKA SSD-5500 (Япония) линейным датчиком с частотой 7–10 МГц с количественной оценкой комплекса интима–медиа (КИМ) и степени выявляемых стенозов;
- тредмилометрия на аппарате Shiller CARDIOVIT CS-200 (Швейцария) для выявления скрытой коронарной недостаточности и оценки толерантности к физической нагрузке;
- тест с 6-минутной ходьбой (ТШМХ) для подтверждения или исключения ХСН, определения ее ФК;
- суточное мониторирование (СМ) артериального давления (АД) на аппарате «МН СДП 2» (Россия) для определения суточного профиля АД, контроля эффективности фармакотерапии;
- СМ ЭКГ на аппарате «Миокард-Холтер» (Россия) для выявления ЖНРС, контроля эффективности фармакотерапии;
- оценка качества жизни (КЖ) с применением опросника для определения КЖ больного с аритмией [17].

Статистическая обработка проводилась методами вариационной статистики при помощи пакета Statistica 6.0 с расчетом средней арифметической (М), стандартного отклонения средней арифметической (SD) и t-критерия Стьюдента после оценки выборки по критерию Колмогорова–Смирнова. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$. Анализировались данные пациентов, полностью выполнивших протокол исследования.

Таблица 2. Основные параметры пробы СДС пациентов с ГБ и ЖНРС исходно и через 6 мес терапии с бисопрололом или соталолом (M±SD)

Показатель	Бисопролол (n=24)		Соталол (n=24)	
	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес
Длительность развития СДС на минимальной границе ДС, кардиоциклы Δ	12,9±2,4	17,1±4,5* 4,3±4,8	13,8±3,1	14,0±2,4 0,2±4,0
ДС, кардиореспираторные циклы в минуту Δ	8,0±1,8	6,3±1,6** -1,7±1,9	8,3±2,5	6,8±1,9** -1,6±1,8
Индекс РАС Δ	61,9±13,8	37,2±9,3** -24,3±16,1	60,6±14,0	48,1±10,2** -11,9±12,6**

Здесь и далее в табл. 3–7: *p<0,05; **p<0,01 при сравнении с исходным значением показателя.

Таблица 3. Показатели ЭхоКГ и триплексного сканирования брахиоцефальных артерий пациентов с ГБ и ЖНРС исходно и через 6 мес терапии с бисопрололом или соталолом (M±SD)

Показатель	Бисопролол (n=24)		Соталол (n=24)	
	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес
КДР ЛЖ, мм Δ	46,2±4,1	45,1±3,8* -1,1±1,3	46,2±4,2	45,3±3,8* -0,9±1,0
ЗС ЛЖ, мм Δ	8,7±1,3	8,6±1,1 -0,1±0,9	9,0±1,3	8,8±1,0 -0,2±1,5
МЖП, мм Δ	9,2±1,3	8,7±1,2* -0,5±0,6	9,5±1,7	8,8±1,3* -0,6±0,9
ФВ ЛЖ, % Δ	65,9±4,1	66,3±4,3 0,5±1,2	65,1±4,2	66,5±4,4 1,4±2,2
Переднезадний диаметр ЛП, мм Δ	36,0±2,2	35,2±2,0* -0,9±1,0	36,1±2,9	35,1±3,0* -1,0±0,9
V_E, см/с Δ	72,4±18,1	82,2±19,7** 9,9±14,1	71,7±14,2	80,9±13,9* 8,2±13,7
V_A, см/с Δ	65,1±16,2	58,5±15,2* -7,6±12,3	64,9±14,9	57,3±12,8** -7,4±16,2
V_E/V_A Δ	1,2±0,4	1,5±0,4** 0,3±0,4	1,2±0,3	1,4±0,4* 0,2±0,4
Ve´, см/с Δ	7,7±1,9	11,0±2,7** 2,3±2,1	8,0±2,1	10,8±2,3** 2,6±1,8
V_E/Ve´ Δ	9,2±2,9	7,3±1,5** -1,8±2,0	9,3±2,8	7,7±1,9* -1,7±2,2
Va Δ	7,0±1,8	8,1±2,3* -1,1±1,3	7,4±1,6	8,5±1,5* -1,1±1,2
Ve´/Va´ Δ	1,1±0,3	1,2±0,3** -0,1±0,4	1,1±0,2	1,3±0,3** -0,2±0,5
DT_E, мс Δ	253,8±70,4	357,0±89,2** 103,6±80,2	247,3±68,7	332,3±88,2** 84,6±59,8
IVRT ЛЖ, мс Δ	80,7±16,4	91,1±20,1 10,2±26,3	85,0±17,8	93,8±15,1 9,3±17,2
КИМ общей сонной артерии, мм Δ	0,82±0,13	0,80±0,12 -0,02±0,05	0,83±0,15	0,81±0,14 -0,02±0,06

Результаты

По данным пробы СДС на фоне терапии с бисопрололом увеличивалась длительность развития СДС на минимальной границе ДС (на 32,6%); уменьшались ДС (на 21,2%) и индекс РАС (на 39,9%). Полученные изменения демонстрируют снижение РАС. В результате терапии с соталолом уменьшались ДС (на 18,1%) и индекс РАС (на 20,6%); существенно не изменялась длительность развития СДС на минимальной границе ДС. Указанные сдвиги демонстрируют меньшее снижение РАС в сравнении с бисопрололом (табл. 2).

По данным эхокардиографии на фоне терапии с бисопрололом увеличивались пиковая скорость трансмитрального диастолического потока Е – V_E (на 13,5%), отношение V_E и пиковой скорости трансмитрального диастолического потока А – VA [VE/VA] (на 25,0%), пиковая скорость подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу – Ve´ (на 42,9%), пиковая скорость подъема основания ЛЖ в позднюю диастолу – Va´ (на 15,7%), отношение Ve´ и Va´ – Ve´/Va´ (на 9,1%), время замедления трансмитрального диастолического потока Е – DT_E (на 40,7%); уменьшались конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ (на 2,4%), толщина межжелудочковой перегородки – МЖП (на 5,4%), переднезадний размер левого предсердия – ЛП (на 2,2%), отношение V_E и Ve´ – V_E/Ve´ (на 20,7%), VA (на 10,1%); существенно не изменялись ФВ ЛЖ, толщина задней стенки (ЗС) ЛЖ и время изоволюметрического расслабления (IVRT) ЛЖ. Полученные изменения демонстрируют улучшение структурных и функциональных показателей сердца. В результате терапии с соталолом увеличивались V_E (на 12,8%), V_E/V_A (на 16,7%), Ve´ (на 35,0%), Va´ (на 14,9%), Ve´/Va´ (на 18,2%), DT_E (на 34,4%); уменьшались КДР ЛЖ (на 1,9%), толщина МЖП (на 7,4%), переднезадний размер ЛП (на 2,8%), V_A (на 11,7%), V_E/Ve´ (на 17,2%); существенно не изменялись ФВ ЛЖ, толщина ЗС ЛЖ и IVRT ЛЖ. Указанные сдвиги отражают регресс сердечного ремоделирования, сопоставимый с бисопрололом. Триплексное сканирование брахиоцефальных артерий существенной динамики толщины КИМ общей сонной артерии в сравниваемых группах не выявляло (табл. 3).

По данным тредмилометрии на фоне терапии с бисопрололом увеличивалась максимальная нагрузка (на 11,2%); уменьшалось двойное произведение (на 16,0%). В результате терапии с соталолом увеличивалась максимальная нагрузка (на 9,8%); уменьшалось двойное произведение (на 18,4%). Следовательно, обе схемы фармакотерапии сопоставимо повышали толерантность к физической нагрузке.

По данным ТШМХ на фоне терапии с бисопрололом увеличивалась пройденная дистанция (на 18,5%); у 25% пациентов снижался ФК ХСН от II к I, в 12% случаев ХСН не регистрировалась. В результате терапии с соталолом увеличивалась пройденная дистанция (на 16,7%); у 21% пациентов снижался ФК ХСН от II к I, в 17% случаев ХСН не регистрировалась. Следовательно, обе схемы фармакотерапии в равной степени снижали ФК ХСН (табл. 4).

Таблица 4. Показатели тредмилометрии и ТШМХ пациентов с ГБ и ЖНРС исходно и через 6 мес терапии с бисопрололом или соталолом (M±SD)

Показатель	Бисопролол (n=24)		Соталол (n=24)	
	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес
Двойное произведение Δ	278,4±22,1	233,9±21,2** -46,1±18,7	280,3±25,0	228,7±26,1** -51,2±32,9
Максимальная нагрузка, METs Δ	8,9±2,1	9,9±2,2* 1,0±1,7	9,2±2,3	10,1±2,4** 0,9±1,8
Дистанция ТШМХ, м Δ	451,4±49,3	534,7±51,3* 82,9±47,3	461,7±50,3	538,6±55,3* 77,1±38,2

Таблица 5. Показатели СМ АД пациентов с ГБ и ЖНРС исходно и через 6 мес терапии с бисопрололом (M±SD)

Показатель	Исходно (n=24)		Через 6 мес (n=24)	
	День	Ночь	День	Ночь
САД, мм рт. ст. Δ	166,4±10,2	140,1±6,4	125,1±4,4* -39,8±18,7	120,1±4,2* -20,5±10,6
ДАД, мм рт. ст. Δ	99,4±6,9	94,8±6,3	79,2±5,7* -20,5±9,2	77,1±4,8* -14,4±8,1
ИВ САД, % Δ	60,9±7,0	58,1±8,3	28,5±4,8* -32,3±19,5	23,0±6,0* -35,3±17,9
ИВ ДАД, % Δ	55,9±6,7	48,5±6,4	25,9±4,0* -29,8±13,2	25,0±3,8** -22,9±13,4

Таблица 6. Показатели СМ АД пациентов с ГБ и ЖНРС исходно и через 6 мес терапии с соталолом (M±SD)

Показатель	Исходно (n=24)		Через 6 мес (n=24)	
	День	Ночь	День	Ночь
САД, мм рт. ст. Δ	168,1±8,9	137,1±7,4	126,2±5,3* -41,7±23,9	118,7±4,3* -19,2±13,2
ДАД, мм рт. ст. Δ	100,7±6,2	93,6±6,1	80,1±4,7** -20,4±12,0	77,9±4,9* -16,0±9,1
ИВ САД, % Δ	61,1±5,8	51,9±6,0	25,8±2,8* -33,6±15,3	25,0±3,5* -26,7±14,8
ИВ ДАД, % Δ	58,7±5,0	49,8±5,4	26,3±4,7** -31,9±18,0	24,7±3,9* -24,9±12,8

Таблица 7. Показатели СМ ЭКГ и опросника КЖ пациентов с ГБ и ЖНРС исходно и через 6 мес терапии с бисопрололом или соталолом (M±SD)

Показатель	Бисопролол (n=24)		Соталол (n=24)	
	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес
Средняя ЧСС, в минуту Δ	75,9±9,8	61,8±6,5** -13,6±7,5	77,1±10,2	62,1±6,9** -14,8±7,8
Желудочковая экстрасистолия Δ	872,5±212,3	185,6±52,4* -685,9±392,0	891,5±291,3	158,1±35,7* -695,3±404,3
Эпизоды желудочковой аллоритмии Δ	56,6±14,8	14,1±3,6* -42,9±29,7	54,8±11,7	11,9±2,8* -43,1±26,9
КЖ, баллы Δ	39,5±9,1	26,9±5,2* -12,1±8,3	40,1±11,2	25,7±5,7** -13,9±8,0

По данным СМ АД на фоне терапии с бисопрололом уменьшались систолическое АД (САД) днем (на 24,8%) и ночью (на 14,3%), диастолическое АД (ДАД) днем (на 20,3%) и ночью (на 19,7%), индекс времени (ИВ) САД днем (на 53,2%) и ночью (на 60,4%), ИВ ДАД днем (на 53,7%) и ночью (на 48,5%). В результате терапии с соталолом уменьшались САД днем (на 24,1%) и ночью (на 13,4%), ДАД днем (на 20,5%) и ночью (на 16,8%), ИВ САД днем (на 57,2%) и ночью (на 51,8%), ИВ ДАД днем (на 55,2%) и ночью (на 50,4%). Полученные результаты свидетельствуют об адекватном контроле АГ в обеих группах (табл. 5, 6). Целевое АД достигалось у 83% пациентов, получавших бисопролол и у 85% – соталол.

По данным СМ ЭКГ на фоне терапии с бисопрололом уменьшались средняя частота сердечных сокращений – ЧСС (на 19,6%), общее количество желудочковых экстрасистол за сутки (на 78,7%), количество эпизодов желудочковой аллоритмии (на 75,1%). В результате терапии с соталолом уменьшались средняя ЧСС (на 19,5%), общее количество желудочковых экстрасистол за сутки (на 82,3%), количество эпизодов желудочковой аллоритмии (на 78,3%). Целевой регресс ЖНРС достигался у 88% пациентов, получавших бисопролол и у 83% – соталол. Полученные результаты свидетельствуют о сопоставимой антиаритмической эффективности комбинированной фармакотерапии в обеих группах.

По данным опросника КЖ пациентов с аритмией сумма негативных баллов уменьшалась на фоне терапии с бисопрололом на 29,4%, в результате терапии с соталолом – на 36,1%. Следовательно, обе схемы фармакотерапии в равной степени улучшали КЖ (табл. 7).

У пациентов с ГБ и ЖНРС на фоне терапии с бисопрололом побочные эффекты возникали в 12% случаев: сухой кашель (n=1), эректильная дисфункция (n=1), сонливость (n=1). В результате терапии с соталолом побочные эффекты регистрировались в 16% случаев: сухой кашель (n=2), диспепсия (n=1), сонливость (n=1). Указанные проявления носили слабовыраженный и преходящий характер, не требовали отмены назначенного лечения и исключения из исследования.

Обсуждение

Очевидно, что современные β-АБ, обладая оптимальными гипотензивными, антиишемическими, антиаритмическими свойствами, имеют различную субъективную переносимость и неоднозначное действие на РАС. Поэтому при выборе β-АБ у больных ГБ и ЖНРС должны учитываться не только их гемодинамические и электрофизиологические эффекты, но и спектр влияния на функциональное состояние организма. Полученные в предыдущих клинических исследованиях данные подтвердили достаточную чувствительность метода оценки РАС в норме и при патологических состояниях. Его информативность оказалась сопоставимой с традиционными лабораторными и инструментальными диагностическими тестами [15–17].

Бисопролол – гидролипофильный кардиоселективный β-АБ с мембраностабилизирующими свойствами. Благодаря избирательной блокаде потенциала действия кардиомиоцитов бисопролол подавляет возбудимость синусового узла и эктопических водителей ритма вследствие уменьшения их скорости спонтанной деполяризации. Кроме того, антиишемическое действие бисопролола способствует снижению пейсмекерного автоматизма и тормозит механизмы re-entri. В исследованиях BIMS, BISOMET, TIBBS, MIRSA бисопролол снижал общую смертность и частоту острых коронарных событий у больных ГБ и с ишемической болезнью сердца, уменьшал ремоделирование сердца при ХСН, обладал достаточными гипотензивным действием [18].

Соталол – гидрофильный некардиоселективный β-АБ, обладающий свойствами антиаритмических препаратов III класса. Антиаритмическое действие соталола сопряжено с удлинением фазы реполяризации и потенциала действия кардиомиоцитов. Он блокирует как β_1- так и β_2-адренорецепторы, подавляет функцию калиевых каналов. Как все β-АБ, соталол уменьшает потребность миокарда в кислороде. В проектах ESVEM, VT-MASS, Brazilian multicenter study of sotalol effectiveness in ventricular arrhythmias, AVID при отсутствии достоверного снижения риска ВСС у больных ГБ и с ишемической болезнью сердца, соталол предупреждал индукцию устойчивой желудочковой тахикардии, подавлял суправентрикулярные аритмии, эффективно контролировал АГ [19].

В нашем исследовании бисопролол улучшал структуру и функцию сердца, повышал толерантность к физической нагрузке, обеспечивал целевые гипотензивные и антиаритмические эффекты, улучшал КЖ, но снижал РАС. Мы полагаем, что снижение РАС обусловлено односторонним (антиадренергическим) действием бисопролола на вегетативную нервную систему и способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. Прием соталола оказывал сопоставимые клинические результаты, однако негативное действие на РАС было менее выраженным. Не исключено, что ингибирующие симпатотропные эффекты соталола частично нивелировались его дополнительными антиаритмическими свойствами и отсутствием прямого влияния на центральную нервную систему.

Выводы

1. Обе схемы комбинированной фармакотерапии (с бисопрололом или соталолом) оказывали сопоставимые органопротективные эффекты, в равной степени повышали толерантность к физической нагрузке, оказывали гипотензивное и антиаритмическое действие, улучшали КЖ.

2. В сравнении с бисопрололом назначение соталола приводило к меньшему снижению РАС.

3. Учитывая менее выраженное негативное влияние соталола на РАС у пациентов с ГБ и ЖНРС, его применение может быть предпочтительней в сравнении с бисопрололом.

Литература/References

1. James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014; 311 (5): 507–20.
2. Bangalore S, Steg G, Deedwania P et al. b-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. JAMA 2012; 308 (13): 1340–9.
3. Недогода С.В., Ледяева А.А., Чумачок Е.Г. и др. β-Адреноблокатор небиволол с позиции решения проблем лечения артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики. Справ. поликлин. врача. 2012; 1: 10–4. / Nedogoda S.V., Lediaeva A.A., Chumachok E.G. i dr. b-Adrenoblokator nebivolol s pozitsii resheniia problem lecheniia arterial'noi gipertenzii v usloviiakh real'noi klinicheskoi praktiki. Sprav. poliklin. vracha. 2012; 1: 10–4. [in Russian].
4. Krause T, Lovibond K, Caulfield M et al. Managemant of hypertension: summary of NICE guildelines. BMJ 2011; 343. d4891.
5. Houle SK, Padwal R, Tsuyuki RT. The 2012-2013 Canadian Hypertension Education Program (CHEP) guidelines for pharmacists: An update. Can Pharm J 2013; 146 (3): 146–50.
6. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Кардиологический вестник. 2015; 10 (1): 3–30. / Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Zhernakova Iu.V. Klinicheskie rekomendatsii. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. Kardiologicheskii vestnik. 2015; 10 (1): 3–30. [in Russian].
7. Тарасов А.В. Вопросы безопасности антиаритмической терапии. Consilium Medicum. 2014; 16 (10): 44–9. / Tarasov A.V. Voprosy bezopasnosti antiaritmicheskoi terapii. Consilium Medicum. 2014; 16 (10): 44–9. [in Russian]
8. Трешкур Т.В., Тулинцева Т.Э., Пармон Е.В. и др. Консервативная терапия неишемических желудочковых аритмий: опыт и перспектива. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2013; 6 (5): 58–66. / Treshkur T.V., Tulintseva T.E., Parmon E.V. i dr. Konservativnaia terapiia neishemicheskikh zheludochkovykh aritmii: opyt i perspektiva. Kardiologiia i serdechno-sosudistaia khirurgiia. 2013; 6 (5): 58–66. [in Russian]
9. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers: the task force on beta-blockers of the European Society of cardiology. Eur Heart J 2004; 25 (15): 1341–62.
10. Скибицкий В.В., Канорский С.Г. Желудочковые аритмии. Механизмы, прогнозирование, медикаментозное и немедикаментозное лечение. Краснодар: Весть, 2000. / Skibitskii V.V., Kanorskii S.G. Zheludochkovye aritmii. Mekhanizmy, prognozirovanie, medikamentoznoe i nemedikamentoznoe lechenie. Krasnodar: Vest', 2000. [in Russian]
11. Packer M, Coats A, Fowler M et al. Effect of Carvedilol on survival in severe chronic heart failure. NEJM 2001; 344 (22): 1651–8.
12. Никонов В.В., Киношенко Е.И., Грушко Т.И. Осложнения антиаритмической терапии. Медицина неотложных состояний. 2009; 1 (20): 9–18. / Nikonov V.V., Kinoshenko E.I., Grushko T.I. Oslozhneniia antiaritmicheskoi terapii. Meditsina neotlozhnykh sostoianii. 2009; 1 (20): 9–18. [in Russian]
13. Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В. и др. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека. Россия, 2009. Патент №86860. / Pokrovskii V.M., Ponomarev V.V., Artiushkov V.V. i dr. Sistema dlia opredeleniia serdechno-dykhatel'nogo sinkhronizma u cheloveka. Rossiia, 2009. Patent №86860. [in Russian]
14. Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. Краснодар: Кубань-Книга, 2010. / Pokrovskii V.M. Serdechno-dykhatel'nyi sinkhronizm v otsenke reguliatorno-adaptivnykh vozmozhnostei organizma. Krasnodar: Kuban'-Kniga, 2010. [in Russian]
15. Трегубов В.Г., Покровский В.М., Канорский С.Г. Количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса в определении тяжести хронической сердечной недостаточности. Клин. медицина. 2012; 90 (8): 32–5. / Tregubov V.G., Pokrovskii V.M., Kanorskii S.G. Kolichestvennaia otsenka reguliatorno-adaptivnogo statusa v opredelenii tiazhesti khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. Klin. meditsina. 2012; 90 (8): 32–5. [in Russian]
16. Трегубов В.Г., Макухин В.В., Дурбанов С.А. Показатели сердечно-дыхательного синхронизма у пациентов с желудочковой экстрасистолией органической и функциональной природы. Кубанский науч. мед. вестн. 2005; 3 (4): 127–9. / Tregubov V.G., Makukhin V.V., Durbanov S.A. Pokazateli serdechno-dykhatel'nogo sinkhronizma u patsientov s zheludochkovoi ekstrasistoliei organicheskoi i funktsional'noi prirody. Kubanskii nauch. med. vestn. 2005; 3 (4): 127–9. [in Russian]
17. Либис Р.А., Прокофьев А.Б., Коц Я.И. Оценка качества жизни у больных с аритмиями. Кардиология. 1998; 38 (3): 49–51. / Libis R.A., Prokof'ev A.B., Kots Ia.I. Otsenka kachestva zhizni u bol'nykh s aritmiiami. Kardiologiia. 1998; 38 (3): 49–51. [in Russian]
18. Минушкина Л.О. Бисопролол: возможности в лечении артериальной гипертонии. Кардиология. 2012; 52 (6): 80–5. / Minushkina L.O. Bisoprolol: vozmozhnosti v lechenii arterial'noi gipertonii. Kardiologiia. 2012; 52 (6): 80–5. [in Russian]
19. Шубик Ю.В., Чирейкин Л.В. Соталол в лечении аритмий. Вестн. аритмологии. 1998; 10: 80–3. / Shubik Iu.V., Chireikin L.V. Sotalol v lechenii aritmii. Vestn. aritmologii. 1998; 10: 80–3. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шубитидзе Иосиф Зурабович – аспирант каф. нормальной физиологии ГБОУ ВПО КубГМУ. E-mail: iosif.shubitidze@mail.ru

Трегубов Виталий Германович – д-р мед. наук, проф., ассистент каф. терапии №2 фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО КубГМУ

Покровский Владимир Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. нормальной физиологии ГБОУ ВПО КубГМУ