

Сравнение эффективности терапии у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий

Трегубов В. Г., Еремина М. А., Канорский С. Г., Покровский В. М.

ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России. Краснодар, Россия

Цель. Сравнить эффективность терапии небивололом (Нб) или соталолом (Ст) у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) на фоне гипертонической болезни (ГБ) и/или ишемической болезни сердца (ИБС), учитывая их влияние на регуляторно-адаптивный статус (РАС).

Материал и методы. В исследовании участвовали 60 пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ГБ II-III стадий и/или ИБС, рандомизированных в две группы для лечения Нб (n=30) — 6,5±1,5 мг/сут., или Ст (n=30) — 156,0±35,2 мг/сут. В составе комбинированной терапии назначали лизиноприл — 13,4±3,7 и 13,3±4,0 мг/сут., соответственно, а при наличии показаний — аторвастатин — (n=10) 16,8±4,5 мг/сут. и (n=13) 16,3±4,9 мг/сут., и ацетилсалициловая кислота — (n=14) 91,1±17,2 мг/сут. и (n=12) 91,7±14,4 мг/сут., соответственно. Исходно и через 6 мес. терапии проводились: количественная оценка РАС посредством пробы сердечно-дыхательного синхронизма, эхокардиография, триплексное сканирование брахиоцефальных артерий, тредмилметрия, тест с 6-минутной ходьбой, суточное мониторирование артериального давления, регистрация электрокардиограммы, субъективная оценка качества жизни.

Результаты. Обе схемы комбинированной фармакотерапии сопоставимо улучшали структурное и функциональное состояния сердца, контролировали артериальную гипертензию, эффективно подавляли пароксизмы ФП, улучшали качество жизни. При этом Нб положительно влиял на РАС и в большей степени повышал толерантность к физической нагрузке.

Заключение. У пациентов с пароксизмами ФП на фоне ГБ II-III стадий и/или ИБС применение Нб в составе комбинированной терапии может быть предпочтительней ввиду положительного влияния на РАС в сравнении с Ст.

Ключевые слова: регуляторно-адаптивный статус, пароксизмальная фибрилляция предсердий, небиволол, соталол.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(2): 46–51
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-46-51>

Поступила 22/08-2016

Принята к публикации 08/02-2017

Comparison of treatment efficacy in paroxysmal atrial fibrillation

Tregubov V. G., Eremina M. A., Kanorsky S. G., Pokrovsky V. M.

FSBEI HE Kubansky State Medical University of the Ministry of Health. Krasnodar, Russia

Aim. To compare efficacy of nebivolol (Nb) and sotalol (St) in patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF) at the background of arterial hypertension (AH) and/or coronary heart disease (CHD), taken the influence on "regulatory-adaptive status" (RS).

Material and methods. Totally, 60 patients included, with paroxysmal AF and AH of II-III stages and/or CHD, randomized to 2 groups for treatment with Nb (n=30) — 6,5±1,5 mg daily, or St (n=30) — 156,0±35,2 mg daily. In combination therapy, lisinopril was added — 13,4±3,7 and 13,3±4,0 mg daily, respectively, and if indicated — atorvastatin (n=10) 16,8±4,5 mg daily and (n=13) 16,3±4,9 mg daily, and acetylsalicylic acid — (n=14) 91,1±17,2 mg daily (n=12) 91,7±14,4 mg daily, respectively. At the baseline and in 6 months of therapy, the assessment was done: quantitative RAS by the tests of cardiac-respiratory synchronicity, echo, triplex brachiocephalic scan, treadmill test, 6-minute walking test,

ambulatory blood pressure monitoring, ECG, subjective life quality assessment.

Results. Both schemes of combination therapy were comparably sufficient for structural and functional condition of the heart improvement, with control over hypertension, and effectively suppressed the paroxysms of atrial fibrillation, and improved life quality. Also, Nb positively influenced RS and better increased exercise tolerance.

Conclusion. In paroxysmal AF patients with AH of II-III stages and/or CHD, Nb as a part of combination treatment might be more preferred due to positive influence on RS, comparing to St.

Key words: regulatory-adaptive status, paroxysmal atrial fibrillation, nebivolol, sotalol.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(2): 46–51
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-46-51>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ДС — диапазон синхронизации, ЗС — задняя стенка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КДР — конечный диастолический размер, КЖ — качество жизни, КИМ — комплекс интима-медиа, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, РАС — регуляторно-адаптивный статус, СДС — сердечно-дыхательный синхронизм, СМ — суточное мониторирование, ТШМХ — тест с шестиминутной ходьбой, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, β-АБ — бета-адреноблокатор, DT_E — время замедления трансмитрального диастолического потока E, IVRT — время изоволюметрического расслабления левого желудочка, V_A — пиковая скорость трансмитрального диастолического потока A, V_E — пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E, V_{e'} — пиковая скорость подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (962) 865-55-56

e-mail: marina_eremina@inbox.ru

[Трегубов В. Г. — д. м. н. ассистент кафедры терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Еремина М. А. — аспирант кафедры нормальной физиологии, Канорский С. Г. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Покровский В. М. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии].

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенная форма сердечных аритмий. В общей популяции ФП встречается ~2% случаев, и с увеличением возраста риск ее развития повышается до 15% [1]. Наиболее частыми причинами ФП являются гипертоническая болезнь (ГБ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). ФП ассоциируется с увеличением смертности от сердечно-сосудистых причин, системных тромбоэмболий, хронической сердечной недостаточности (ХСН), ростом частоты госпитализаций, значительным ухудшением качества жизни [2].

Для профилактики рецидивов ФП у больных ГБ и/или ИБС могут применяться β-адреноблокаторы (β-АБ). При ИБС, включая симптомную ХСН, назначение β-АБ уменьшает риск развития повторного инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти [3]. Основанием для их назначения служит угнетение симпатoadренальной системы, находящейся в состоянии гиперактивации. Особенно эффективными, в профилактике рецидивов ФП, β-АБ оказались при отсутствии или слабо выраженных поражениях сердца [4]. Предупреждая рецидивы ФП, β-АБ улучшают системную гемодинамику, уменьшают вероятность острых церебральных ишемических событий, повышают толерантность к физической нагрузке. Обладая антифибрилляторным, антиангинальным и антигипертензивным действиями, β-АБ уменьшают ремоделирование сердца, замедляют прогрессирование ХСН [5].

Изменяя электрофизиологические параметры сердца, антиаритмическая терапия иногда сопровождается усугублением уже имеющейся аритмии [6]. Более чем у 20% пациентов применение β-АБ ограничивается их побочным действием — повышением тонуса бронхов и периферических артерий, нарушением физической и умственной работоспособности, эректильной дисфункцией [7]. Не исключено, что внутривнутригрупповая гетерогенность β-АБ может вызывать различные фармакодинамические эффекты и влияние на функциональное состояние организма. Поэтому для определения эффективности терапии β-АБ необходимо учитывать не только их антиаритмическую и органопротективную активность, но и способность организма к регуляции и адаптации.

Для объективной количественной оценки регуляторно-адаптивного статуса (РАС) применяется проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), учитывающая взаимодействие двух важнейших функций вегетативного обеспечения — сердечной и дыхательной. Проба основана на тесной функциональной связи центральных механизмов ритмогенеза сердца и дыхания, возможности произвольного управления ритмом дыхания, участии многоуровневых афферентных и эфферентных структур центральной нервной системы [8]. Количественная

оценка РАС в определении эффективности терапии β-АБ у пациентов с пароксизмальной ФП на фоне ГБ и/или ИБС ранее не изучалась. Следовательно, выбор β-АБ, подавляющих аритмию, положительно действующих на органы-мишени и не ухудшающих функциональное состояние организма представляется актуальным. В литературе отсутствует информация о количественной оценке РАС в определении эффективности фармакотерапии у пациентов с пароксизмальной ФП на фоне ГБ и/или ИБС.

Цель исследования — сравнить эффективность терапии небивололом (Нб) и соталолом (Ст) у пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ГБ и/или ИБС, учитывая их влияние на РАС.

Материал и методы

В исследование включены 60 пациентов с пароксизмальной ФП на фоне ГБ II-III стадий и/или ИБС. После рандомизации методом случайной выборки в I группе (n=30) назначали Нб, во II группе (n=30) — Ст. Начальная доза Нб составляла 2,5 мг/сут. в 1 прием, Ст — 80 мг/сут. в 2 приема. Дозы препаратов титровались с интервалом 2-4 нед. до 10 мг/сут. и 320 мг/сут., соответственно, с учетом показателей гемодинамики и индивидуальной переносимости (таблица 1). В составе комбинированной терапии все пациенты получали лизиноприл, а при наличии показаний — аторвастатин 16,8±4,5 мг/сут. (n=10) и 16,3±4,9 мг/сут. (n=13) и ацетилсалициловую кислоту 91,1±17,2 мг/сут. (n=13) и 91,7±14,4 мг/сут. (n=12), соответственно. Ежемесячно, во время визита к врачу, оценивалась приверженность пациента лечению.

Критерии включения: пациенты в возрасте 30-70 лет с пароксизмальной ФП на фоне ГБ II-III стадий и/или ИБС, с ХСН I-II функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца с сохранной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) — фракция выброса (ФВ) ЛЖ ≥50%, которые в течение предшествующих 10 сут. не принимали препараты тестируемых групп по независимым причинам, 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, артериальная гипертензия (АГ) 3 степени, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, синоатриальная и атриовентрикулярная блокада.

Таблица 1

Исходная характеристика пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ГБ II-III стадий и/или ИБС и дозы основных фармакопрепаратов (M±SD)

Показатель	Нб (n=30)	Ст (n=30)
Возраст, годы	53,7±9,2	54,2±8,1
Пол, мужчины/женщины	15/15	15/15
Длительность ГБ, годы	6,9±2,5	6,9±2,1
Длительность ИБС, годы	4,7±1,3	4,9±1,5
Суточная доза β-АБ, мг	6,5±1,5	156,0±35,2
Суточная доза лизиноприла, мг	13,4±3,7	13,3±4,0

Таблица 2

Основные параметры пробы СДС у пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ГБ II-III стадий и/или ИБС исходно и через 6 мес. терапии с Нб или Ст (M±SD)

Показатель	Нб (n=30)		Ст (n=30)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
Длительность развития СДС на минимальной границе ДС, КЦ Δ	13,8±3,5	11,1±2,4* -2,7±2,1	16,2±4,3	16,7±3,3 0,5±0,8
ДС, КРЦ в минуту Δ	6,6±1,4	7,8±2,1* 1,2±0,9	9,5±1,3	8,1±1,4** -1,4±1,5
Индекс РАС Δ	53,9±10,1	68,1±11,4* 16,2±12,1	65,6±19,9	52,5±17,0** -13,1±9,1**

Примечание: КЦ — кардиоциклы, КРЦ — кардиореспираторные циклы, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ при сравнении с исходным значением показателя.

лярная блокады, систолическая дисфункция ЛЖ — ФВ ЛЖ $< 50\%$, кардиохирургические и нейрохирургические вмешательства в анамнезе, дыхательная, почечная и печеночная недостаточность, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания в фазе обострения, декомпенсированные эндокринные расстройства.

Исследование одобрено Этическим Комитетом Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (протокол № 34 от 27.02.2015г).

Исходно и через 6 мес. фармакотерапии выполнялись:

- количественная оценка РАС посредством пробы СДС на программно-аппаратном комплексе ВНС МИКРО (Россия) с определением индекса РАС: индекс РАС = диапазон синхронизации (ДС)/длительность развития СДС на минимальной границе ДС $\cdot 100$. Индекс РАС: ≥ 100 — РАС высокий, 99-50 — хороший, 49-25 — удовлетворительный, 24-10 — низкий, ≤ 9 — неудовлетворительный [9];

- эхокардиография (ЭхоКГ) в В- и М-режимах, с оценкой диастолической функции ЛЖ при импульсно-волновой и тканевой доплерографии на ультразвуковом аппарате ALOKA SSD 5500 (Япония) датчиком с частотой колебаний 3,5 МГц для определения структурного и функционального состояния сердца;

- триплексное сканирование брахиоцефальных артерий 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;

- тредмилметрия 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 электрокардиограммы (ЭКГ) на аппарате МИОКАРД ХОЛТЕР (Россия) для выявления нарушений ритма сердца, контроля эффективности фармакотерапии;

- оценка качества жизни (КЖ) с использованием опросника для определения КЖ больного с аритмией.

Статистическую обработку проводили, используя методы вариационной статистики при помощи пакета

STATISTICA (версия 6.0) с расчетом средней арифметической (M), стандартного отклонения средней арифметической (SD) и t-критерия Стьюдента после оценки выборки по критерию Колмогорова-Смирнова. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализировали результаты пациентов, полностью выполнивших протокол исследования.

Результаты

Согласно пробы СДС на фоне лечения с Нб увеличивались ДС на 18,2%, индекс РАС на 30,1%; уменьшилась длительность развития СДС на минимальной границе ДС на 19,6%. Указанные сдвиги демонстрируют повышение РАС. В результате терапии с Ст уменьшались ДС на 14,7% и индекс РАС на 20%; существенно не изменялась длительность развития СДС на минимальной границе ДС. Указанные изменения демонстрируют снижение РАС (таблица 2).

По данным ЭхоКГ на фоне терапии с Нб увеличивались пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E (V_E) на 8,3%, отношение V_E и пиковой скорости трансмитрального диастолического потока A (V_A) (V_E/V_A) на 27,3%, пиковая скорость подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (V_e') на 25,6%, время замедления трансмитрального диастолического потока E (DT_E) на 21,1%, ФВ ЛЖ на 5,7%; уменьшались конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ на 8%, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) на 7,8%, толщина задней стенки (ЗС) ЛЖ на 4,8%, отношение V_E и V_e' (V_E/V_e') на 13,2%, V_A на 3,4%; существенно не изменялись переднезадний размер левого предсердия (ЛП), время изоволюметрического расслабления (IVRT) ЛЖ. Полученные результаты демонстрируют улучшение структурных и функциональных показателей сердца. В результате терапии с Ст увеличивались V_E на 6,9%, V_E/V_A на 15,7%, V_e' на 25,9%, DT_E на 12,1%; уменьшались КДР ЛЖ на 1,5%, толщина МЖП на 6,8%, переднезадний размер ЛП на 2,4%, толщина ЗС ЛЖ на 2,1%, V_A на 9,1%, V_E/V_e' на 14,3%; существенно не изменялись ФВ ЛЖ, и IVRT ЛЖ. Указанные изменения отражают регресс сердечного

Таблица 3

Показатели ЭхоКГ и ТС БЦА у пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ГБ и/или ИБС исходно и через 6 мес. терапии с Нб или Ст (M±SD)

Показатель	Нб (n=30)		Ст (n=30)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
КДР ЛЖ, мм	47,3±3,6	43,8±2,8*	47,1±2,5	46,4±235*
Δ		-3,8±1,1		-0,7±1,1
ЗС ЛЖ, мм	8,9±1,3	8,5±1,1*	9,7±0,9	9,5±0,6
Δ		-0,4±1,2		-0,2±0,8
МЖП, мм	10,2±1,7	9,4±1,3	10,3±0,8	9,6±0,7*
Δ		-0,8±0,2		-0,7±0,8
ФВ ЛЖ, %	65,1±4,2	68,8±4,7	65,0±3,6	64,9±4,6
Δ		3,7±1,8		-0,1±0,1
ЛП, мм	34,8±2,7	33,2±3,6*	38,2±2,1	37,3±1,6*
Δ		-1,6±1,1		-0,9±0,6
V _E , см/с	87,2±16,4	94,6±16,1*	59,7±12,5	63,8±12,3*
Δ		7,2±2,3		4,1±5,4
V _A , см/с	71,2±20,3	68,8±21,7*	65,9±12,8	59,9±13,7**
Δ		-2,4±1,3		-6,0±8,7
V _E /V _A	1,1±0,5	1,4±0,5**	0,95±0,2	1,1±0,5*
Δ		0,3±0,5		0,15±0,4
Ve', см/с	8,2±1,6	10,3±2,1**	8,5±2,4	10,7±2,1**
Δ		2,1±0,5		2,2±1,5
V _E /Ve'	10,6±2,8	9,2±2,4**	7,0±1,9	6,0±1,6*
Δ		-1,4±0,8		-1,0±2,1
DT _E , мс	221,6±65,4	268,3±69,6**	237,7±31,1	266,5±40,2**
Δ		46,7±11,4		28,8±19,1
IVRT ЛЖ, мс	89,1±19,7	91,1±27,2	71,3±13,2	70,9±11,2
Δ		2,0±1,2		-0,4±6,1
КИМ ОСА, мм	0,87±0,16	0,81±0,16	0,86±0,17	0,83±0,13
Δ		-0,05±0,04		-0,03±0,05

Примечание: ТС БЦА — триплексное сканирование брахиоцефальных артерий, ОСА — общая сонная артерия, * — p<0,05, ** — p<0,01 при сравнении с исходным значением показателя.

Таблица 4

Показатели тредмилометрии и ТШМХ пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ГБ II-III стадий и/или ИБС исходно и через 6 мес. терапии с Нб или Ст (M±SD)

Показатель	Нб (n=30)		Ст (n=30)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
Двойное произведение	284,8±46,1	234,2±38,4**	273,6±18,5	242,2±17,7**
Δ		-50,6±17,3		-31,4±19,2
Максимальная нагрузка, METs	8,0±2,0	10,8±2,6**	9,3±1,5	10,6±1,2**
Δ		2,8±1,2		1,3±1,1
Дистанция ТШМХ, м	417,8±59,2	531,2±57,5*	443,7±40,8	520,1±48,3*
Δ		113,4±23,7		76,4±26,8

Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,01 при сравнении с исходным значением показателя.

ремоделирования, сопоставимый с Нб. Триплексное сканирование брахиоцефальных артерий существенной динамики толщины КИМ общей сонной артерии в сравниваемых группах не выявило (таблица 3).

По данным тредмилометрии на фоне терапии с Нб увеличивались максимальная нагрузка на 35%; уменьшалось двойное произведение на 17,8%. В результате лечения с Ст увеличивалась максимальная нагрузка на 14%; уменьшалось двойное произведение на 11,5%.

По данным ТШМХ на фоне терапии с Нб увеличивалась пройденная дистанция на 27,1%. У 45% пациентов уменьшался ФК ХСН со II на I, в 14% случаев ХСН не регистрировали. В результате лечения с Ст увеличивалась пройденная дистанция на 17,2%; у 21% пациентов снижался ФК ХСН со II на I, в 15% случаев ХСН не регистрировали. Назначение Нб, в сравнении с Ст, приводит к более выраженному увеличению толерантности к физической нагрузке (таблица 4).

Таблица 5

Показатели СМ ЭКГ и опросника КЖ пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ГБ II-III стадий и/или ИБС исходно и через 6 мес. терапии с Нб или Ст (M±SD)

Показатель	Нб (n=30)		Ст (n=30)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
Средняя ЧСС, в мин	78,1±9,5	65,4±6,8**	78,1±10,2	61,2±7,3**
Δ		-12,7±8,1		-16,9±7,3
Наджелудочковые экстрасистолы, в сут.	820,3±242,1	170,1±50,2*	875,2±250,1	145,6±33,6*
Δ		-650,2±163,7		-729,6±350,8
Эпизоды наджелудочковой аллоритмии, в сут.	115,7±20,1	17,2±4,1	113,1±16,3	12,7±2,5
Δ		-98,6±23,6		-100,4±22,1
Неустойчивые пароксизмы ФП, в сут.	12,7±1,7	1,8±0,4*	14,6±3,5	2,7±0,7*
Δ		-10,9±3,3		-11,9±22,3
КЖ, баллы	22,4±8,7	14,2±4,8*	42,7±9,1	28,4±6,6**
Δ		-8,2±6,8		-14,3±7,1

Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,01 при сравнении с исходным значением показателя.

По данным СМ АД целевые значения АД достигали 87% пациентов на фоне терапии с назначением Нб и 85% — Ст.

По данным СМ ЭКГ на фоне лечения с Нб уменьшались средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) на 16,3%, количество наджелудочковых экстрасистол на 79,3% и эпизодов наджелудочковой аллоритмии на 85,1%, пароксизмов ФП на 85,8%. В результате терапии с Ст уменьшались ЧСС на 21,6%, количество наджелудочковых экстрасистол на 83,4%, количество эпизодов наджелудочковой аллоритмии на 88,8%, количество пароксизмов ФП на 81,5%. Полученные результаты свидетельствуют о целевой и сопоставимой антиаритмической эффективности комбинированной фармакотерапии в обеих группах.

По данным опросника КЖ пациентов с аритмией сумма негативных баллов уменьшалась на фоне терапии с Нб на 36,6%, в результате лечения Ст — на 33,5%. Следовательно, обе схемы фармакотерапии в равной степени улучшают КЖ (таблица 5).

На фоне терапии с Нб побочные эффекты возникали в 13,3% случаев: сухой кашель (n=1), диспепсия (n=2), сонливость (n=1). В результате приема Ст побочные эффекты регистрировались в 16% случаев: сухой кашель (n=2), диспепсия (n=1), сонливость (n=1). Указанные явления носили слабовыраженный и преходящий характер, не требовали отмены лечения и исключения из исследования.

Обсуждение

Показано, что у пациентов с ХСН I-II ФК на фоне ГБ II стадии монотерапия метопролола сукцинатом или комбинированная терапия с его назначением при положительных кардиотропных эффектах не способствовали повышению РАС. Отсутствие контроля АД сопровождалось ухудшением РАС [10].

У больных с ХСН III ФК на фоне ГБ III стадии и/или ИБС метопролола сукцинат, в составе комплексной терапии, позитивно влиял на органы-мишени и повышал РАС [11]. У пациентов с ГБ II-III стадий и/или ИБС при увеличении ФК ХСН от I ко II и от II к III отмечалось отчетливое снижение РАС [12]. По мере снижения РАС у больных с ХСН увеличивалась частота ишемических инсультов, инфарктов миокарда и летальных исходов. Исходно низкий и неудовлетворительный РАС ассоциировался с повышенным риском внезапной сердечной смерти [13].

Нб — липофильный высокоселективный β-АБ третьего поколения, оказывающий вазодилатирующее действие благодаря потенцированию высвобождения оксида азота (NO) из эндотелия сосудов. В клинических проектах MR NOED (Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment), NEBIS (Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study), SENIORS (Study of Effects Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure) Нб подтвердил свою эффективность при лечении АГ и ХСН. Он снижал общую смертность и частоту острых коронарных событий у больных ИБС, уменьшал ремоделирование сердца, стабилизировал АД. К дополнительным преимуществам относили позитивное влияние на липидный и углеводный обмены, отсутствие негативного действия на эректильную функцию [14].

Ст — гидрофильный некардиоселективный β-АБ, обладающий свойствами антиаритмических препаратов III класса. Антиаритмическое действие Ст сопряжено с удлинением фазы реполяризации и потенциала действия кардиомиоцитов. Он блокирует как β₁- так и β₂-адренорецепторы, подавляет функцию калиевых каналов. Как все β-АБ Ст уменьшает потребность миокарда в кислороде. В проектах ESVEM (Electrophysiologic Study Versus

Electrocardiographic Monitoring), VT-MASS (Metoprolol and Sotalol for Ventricular Tachycardia), Brazilian multicenter study of sotalol effectiveness in ventricular arrhythmias, AVID (Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillator) при отсутствии достоверного снижения риска внезапной сердечной смерти у больных ГБ и ИБС, Ст предупреждал индукцию устойчивой желудочковой тахикардии, подавлял суправентрикулярные аритмии, эффективно контролировал АГ [15].

В представленном исследовании, при лечении Ст, улучшение структурных и функциональных показателей миокарда, целевые антиаритмическое и антигипертензивное действия, повышение толерантности к физической нагрузке сопровождалось улучшением КЖ, но снижением РАС. Не исключено, что этот феномен обусловлен как достаточным подавлением пароксизмов ФП, так и угнетающим действием на симпатический отдел вегетативной нервной системы. В группе пациентов, принимавших Нб, отмечались сопоставимые органопротективные, антиаритмические, антигипертензивные эффекты и улучшение КЖ. Однако Нб, положительно влиял на РАС

и в большей степени увеличивал толерантность к физической нагрузке.

Поскольку РАС опосредуется оптимальным взаимодействием именно двух отделов вегетативной нервной системы (симпатического и парасимпатического), не исключено, что такие свойства Нб как сверхселективность и периферическая вазодилатация нивелировали его ингибирующие одностронные (симпатотропные) эффекты.

Заключение

Обе схемы комбинированной фармакотерапии — с Нб или Ст, оказывали сопоставимые органопротективные эффекты, в равной степени повышали толерантность к физической нагрузке, оказывали антигипертензивное и антиаритмическое действия, улучшали КЖ.

В сравнении с Ст, Нб отличался позитивным влиянием на РАС и в большей степени увеличивал толерантность к физической нагрузке.

Учитывая положительное влияние Нб на РАС у пациентов с пароксизмальной ФП на фоне ГБ II-III стадий и/или ИБС, его применение может быть предпочтительней, в сравнении с Ст.

Литература

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010; 31(8): 2369-429.
2. Wann S, Curtis AB, January CT et al. 2011 ACCF/AHA/ HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011; 123(5): 104-23.
3. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference "Research perspectives in AF". Eur Heart J 2009; 30(24): 2969-77.
4. Lafuente-Lafuente C, Valembis L, Bergmann JF, Belmin J. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 28 (3): CD005049. doi: 10.1002/14651858.CD005049.pub4. Review.
5. CIBIS III trial: bisoprolol treatment for CHF leads to 46% reduction in sudden death after one year. Cardiovascular J South Africa 2006; 17(5): 278.
6. Nikonov VV, Kinoshenko EI, Grushko TI. Complications antiarrhythmic therapy. Meditsina неотложных состояний 2009; 1(20): 9-18. Russian (Никонов В.В., Киношенко Е.И., Грушко Т.И. Осложнения антиаритмической терапии. Медицина неотложных состояний 2009; 1(20):9-18).
7. Bristow MR. β -adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. Circulation 2000; 101(5): 558-69.
8. Pokrovskiy VM, Potyagaylo EG, Abushkevich VG, Pokhot'ko AG. Cardiorespiratory synchronism: determining in a person, dependency on properties of the nervous system and functional conditions of the organism. Uspekhi fiziologicheskikh nauk 2003; 34(3): 68-77. Russian (Покровский В.М., Потягайло Е.Г., Абушкевич В.Г., Похотько А.Г. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма. Успехи физиологических наук 2003; 34(3): 68-77).
9. Pokrovskiy VM. Cardio-respiratory synchronism in assessment of regulatory-adaptive capabilities of an organism. Krasnodar: Kuban-Kniga 2010; 244 p. Russian (Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. Краснодар: Кубань-Книга 2010; 244 с).
10. Kanorskiy SG, Tregubov VG, Pokrovskiy VM. Advantages of quinapril therapy in patients with arterial hypertension and functional class I-II chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. Kardiologiya 2012; 52(4): 31-8. Russian (Канорский С.Г., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Преимущества терапии квиннаприлом у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью I-II функционального класса и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Кардиология 2012; 52(4): 31-8).
11. Kanorskiy SG, Tregubov VG, Pokrovskiy VM. Alternative therapy with ivabradine in patient with chronic heart failure of functional class III. Kardiologiya 2011; 51(8):39-43. Russian (Канорский С.Г., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Альтернативная терапия ивабрадином у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса. Кардиология 2011; 51(8): 39-43).
12. Tregubov VG, Pokrovskiy VM, Kanorskiy SG. Quantitative evaluation of regulatory adaptive status in determining the severity of chronic heart failure. Klinicheskaya meditsina 2012; 90(8): 32-5. Russian (Трегубов В.Г., Покровский В.М., Канорский С.Г. Количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса в определении тяжести хронической сердечной недостаточности. Клиническая медицина 2012; 90(8): 32-5).
13. Tregubov VG, Kanorskiy SG, Pokrovskiy VM. Quantitative evaluation of regulatory adaptive status for prognostication in systolic chronic heart failure. Klinicheskaya meditsina 2015; 93(11): 22-8. Russian (Трегубов В.Г., Канорский С.Г., Покровский В.М. Количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса в определении прогноза при систолической хронической сердечной недостаточности. Клиническая медицина 2015; 93(11): 22-8).
14. Sule SS, Frishman W. Nebivolol: new therapy update. Cardiol Rev 2006; 14 (5): 259-64.
15. Shubik YV, Chireikin LV. Sotalol in treatment of arrhythmias. Vestnik aritmologii. 1998; 10: 80-3. Russian (Шубик Ю.В., Чирейкин Л.В. Соталол в лечении аритмий. Вестник аритмологии 1998; 10: 80-3).