



# Влияние бисопролола и небиволола на регуляторно-адаптивный статус пациентов с диастолической хронической сердечной недостаточностью

П.В. Хилькевич<sup>✉1</sup>, В.Г. Трегубов<sup>1</sup>, И.З. Шубитидзе<sup>2</sup>, А.В. Трегубова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – самый распространённый исход сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе гипертонической болезни (ГБ). Лечение β-адреноблокаторами способствует коррекции артериальной гипертензии, уменьшает выраженность ремоделирования сердца, замедляет прогрессирование ХСН. При этом внутригрупповые фармакохимические различия могут обусловить разнонаправленное влияние её представителей на регуляторно-адаптивный статус (РАС).

**Цель.** Определить влияние бисопролола и небиволола на РАС пациентов с диастолической ХСН на фоне ГБ III стадии.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 68 пациентов с ХСН и сохранённой фракцией выброса левого желудочка (>50%), которых рандомизировали в 2 группы по 34 человека для лечения бисопрололом или небивололом. В составе комбинированной терапии назначали квинаприл, а при наличии показаний – ацетилсалициловую кислоту, аторвастатин. Исходно и через 24 нед лечения осуществляли количественную оценку РАС, выполняли эхокардиографию, тредмил-тест, тест с 6-минутной ходьбой, производили субъективную оценку качества жизни, определение содержания N-терминального пропептида мозгового натрийуретического гормона в плазме крови, суточное мониторирование артериального давления.

**Результаты.** Обе схемы комбинированной терапии сопоставимо улучшали структурное и функциональное состояние сердца, контролировали артериальную гипертензию. По сравнению с бисопрололом, небиволол отличался позитивным воздействием на РАС, в большей степени увеличивал толерантность к физической нагрузке и улучшал качество жизни.

**Заключение.** У пациентов с диастолической ХСН на фоне ГБ III стадии в составе комбинированной терапии применение небиволола (в сравнении с бисопрололом) может оказаться предпочтительнее ввиду его положительного влияния на РАС.

**Ключевые слова:** регуляторно-адаптивный статус, гипертоническая болезнь, бисопролол, небиволол

**Для цитирования:** Хилькевич П.В., Трегубов В.Г., Шубитидзе И.З., Трегубова А.В. Влияние бисопролола и небиволола на регуляторно-адаптивный статус пациентов с диастолической хронической сердечной недостаточностью. CardioSomatika. 2022;13(2):94–100.

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS108297>

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остаётся одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. Несмотря на совершенствование методов диагностики и фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, ХСН по-прежнему сопряжена с высокой смертностью и необходимостью повторных госпитализаций в связи с её декомпенсацией. По результатам исследования ЭПОХА-ХСН, наличие сохранённой фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) имело место у 57% больных ХСН.

При этом одна из основных причин развития диастолической ХСН (до 96% случаев) – гипертоническая болезнь (ГБ), способствующая гипертрофии миокарда и выраженному изменению его геометрии [1].

Гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), являясь компенсаторным механизмом, ассоциирована с ухудшением прогноза и повышением риска сердечно-сосудистой смертности. Ремоделирование приводит к уменьшению эластичности миокарда и снижению скорости наполнения желудочков в диастолу. Прогрессирующая

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
ГБ – гипертоническая болезнь  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ДРСmin – длительность развития сердечно-дыхательного синхронизма на минимальной границе диапазона синхронизации  
ДС – диапазон синхронизации  
ЗС – задняя стенка левого желудочка  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИММ – индекс массы миокарда  
КДР – конечно-диастолический размер  
КРЦ – кардиореспираторные циклы  
ЛЖ – левый желудочек  
МЖП – межжелудочковая перегородка  
РАС – регуляторно-адаптивный статус  
САД – систолическое артериальное давление  
СДС – сердечно-дыхательный синхронизм  
СМАД – суточное мониторирование артериального давления

ТШМХ – тест с 6-минутной ходьбой  
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка  
ФК – функциональный класс  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЭхоКГ – эхокардиография  
MLHFQ – Миннесотский опросник качества жизни при хронической сердечной недостаточности  
NO – оксид азота  
NT-proBNP – N-терминальный пропептид мозгового натрийуретического гормона (мозговой натрийуретический пептид)  
NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)  
VE – максимальная скорость кровотока в фазу быстрого наполнения левого желудочка  
Ve' – максимальная скорость движения митрального кольца в раннюю диастолу  
β-АБ – β-адреноблокаторы

# Influence of bisoprolol and nebivolol on the regulatory-adaptive status of patients with diastolic chronic heart failure

Pavel V. Khil'kevich<sup>✉1</sup>, Vitalii G. Tregubov<sup>1</sup>, Iosif Z. Shubitidze<sup>2</sup>, Anna V. Tregubova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital №2, Krasnodar, Russia

## ABSTRACT

**Background.** Chronic heart failure (CHF) is the most common outcome of cardiovascular disease, of hypertension disease (HD). Beta-blockers contribute to the correction of hypertension, reduce heart remodeling, slow the progression of CHF. At the same time, bisoprolol and nebivolol differing pharmacochanical properties can have a multidirectional effect on the regulatory-adaptive status (RAS).

**Aim.** To determine the effect of bisoprolol or nebivolol therapy on the RAS of patients with diastolic CHF on the background of HD III stage.

**Material and methods.** The study involved 68 patients with diastolic CHF who were randomized into two groups for treatment with bisoprolol or nebivolol. As part of the combination therapy, patients were administered quinapril was prescribed ( $13.5 \pm 2.5$  mg/day,  $n=34$  and  $12.8 \pm 2.8$  mg/day,  $n=34$ ), and if indicated, acetylsalicylic acid, atorvastatin. Initially and after 24 weeks of therapy were carried out: quantitative assessment of RAS, echocardiography, treadmill test, six-minute walking test, subjective assessment of quality of life, determination of the level of N-terminal propeptide of brain natriuretic hormone in blood plasma, daily monitoring of blood pressure.

**Results.** Both schemes of combined therapy comparably improved the structural and functional state of the heart, controlled arterial hypertension. In comparison with bisoprolol, nebivolol differed positive impact on RAS, more increased tolerance to physical activity and improved quality of life.

**Conclusion.** In patients with diastolic CHF and HD III stage, the use of nebivolol in combination therapy may be preferable due to the positive effect on RAS, in comparison with bisoprolol.

**Keywords:** regulatory adaptive status, hypertension, bisoprolol, nebivolol

**For citation:** Khilkevich PV, Tregubov VG, Shubitidze IZ, Tregubova AV. Influence of bisoprolol and nebivolol on the regulatory-adaptive status of patients with diastolic chronic heart failure. *Cardiosomatics*. 2022;13(2):94–100. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS108297>

диастолическая дисфункция активирует нейрогуморальные системы, в первую очередь симпатoadреналовую [2]. Токсическое действие катехоламинов на миокард запускает генетические механизмы гипертрофии кардиомиоцитов, повышает периферическое сосудистое сопротивление, индуцирует оксидативный стресс [3].

$\beta$ -Адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ) – основной класс препаратов, улучшающих отдаленный прогноз у пациентов с ХСН на фоне ГБ. Благодаря оптимизации диастолической функции и функции автономной нервной системы, антиаритмическому и антиангинальному действиям,  $\beta$ -АБ приводят к регрессу гипертрофии ЛЖ, снижают риск внезапной сердечной смерти [4]. Непрерывное расширение диагностических и лечебных потенциалов за-

**Таблица 1. Исходные характеристики включённых в исследование пациентов с диастолической ХСН и дозы используемых фармакопрепаратов ( $M \pm SD$ )**

Table 1. Initial characteristics of patients included in the study with diastolic chronic heart failure and doses of the main pharmaceutical drugs used ( $M \pm SD$ )

| Показатель                  | Бисопролол ( $n=34$ ) | Небиволол ( $n=34$ ) |
|-----------------------------|-----------------------|----------------------|
| Возраст, годы               | $56,1 \pm 5,6$        | $56,2 \pm 8,5$       |
| Пол, мужчины/женщины        | 16/18                 | 16/18                |
| Длительность ГБ, годы       | $7,8 \pm 2,5$         | $7,4 \pm 2,4$        |
| Индекс массы тела, $кг/м^2$ | $31,0 \pm 4,2$        | $29,4 \pm 5,1$       |
| $\beta$ -АБ, мг/сут         | $7,3 \pm 2,4$         | $7,5 \pm 2,5$        |
| Квинаприл, мг/сут           | $13,5 \pm 2,5$        | $12,8 \pm 2,8$       |

**Таблица 2. Методы обследования пациентов, включённых в исследование**

Table 2. Methods of examination of patients included in the study

| Метод  | Аппарат                                | Цель исследования   |
|--|--|---|
| Проба СДС  | «ВНС МИКРО» (Россия)                   | Количественная оценка РАС   |
| ЭхоКГ  | «ALOKA SSD 5500» (Япония)              | Оценка структурного и функционального состояния сердца                                      |
| Тредмил-тест                                     | «SHILLER CARDIOVIT CS 200» (Швейцария) | Выявление хронической коронарной патологии, определение толерантности к физической нагрузке |
| ТШМХ   | –                                      | Определение ФК ХСН  |
| Анкетирование                                    | MLHFQ (США)                            | Оценка субъективного восприятия качества жизни  |
| Исследование содержания NT-proBNP в плазме крови | «COBASE» (Швейцария)                   | Верификация ХСН, оценка степени её выраженности и контроль результативности терапии         |
| СМАД   | «BPLab» (Россия)                       | Определение суточного профиля АД и ЧСС  |

**Примечание (здесь и далее):** СДС – сердечно-дыхательный синхронизм, РАС – регуляторно-адаптивный статус, MLHFQ – Миннесотский опросник качества жизни при ХСН, NT-proBNP – N-терминальный пропептид мозгового натрийуретического гормона, АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЭхоКГ – эхокардиография, ТШМХ – тест с 6-минутной ходьбой, ФК – функциональный класс ХСН, СМАД – суточное мониторирование АД.

Таблица 3. Терапия с применением бисопролола (проба СДС, ЭхоКГ, тредмил-тест, ТШМХ, MLHFQ, NT-proBNP, СМАД) у пациентов ( $n=34$ ) с ХСН и сохранной ФВ ЛЖ ( $M\pm SD$ )

Table 3. Treatment with bisoprolol in patients ( $n=34$ ) with chronic heart failure and preserved fraction of left ventricle ejection ( $M\pm SD$ )

| Показатель                       | Исходно          | Через 24 нед     | $p$   | Динамика показателей, % |
|----------------------------------|------------------|------------------|-------|-------------------------|
| ДРС <sub>min</sub> , кардиоциклы | 13,2 $\pm$ 2,8   | 15,7 $\pm$ 2,5   | <0,05 | 18,9                    |
| ДС, КРЦ в 1 минуту               | 6,8 $\pm$ 1,2    | 5,3 $\pm$ 1,4    | <0,01 | -22,1                   |
| Индекс РАС                       | 52,9 $\pm$ 12,0  | 32,6 $\pm$ 9,9   | <0,01 | -38,4                   |
| ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>         | 80,1 $\pm$ 10,2  | 78,7 $\pm$ 9,6   | >0,05 | 1,75                    |
| ЭС ЛЖ, мм                        | 8,8 $\pm$ 1,0    | 8,5 $\pm$ 0,8    | >0,05 | 3,4                     |
| МЖП, мм                          | 9,9 $\pm$ 1,3    | 9,4 $\pm$ 1,0    | <0,05 | 10,4                    |
| КДР ЛЖ, мм                       | 45,6 $\pm$ 1,4   | 44,9 $\pm$ 1,0   | >0,05 | 1,54                    |
| $V_E$ , см/с                     | 72,9 $\pm$ 10,5  | 84,0 $\pm$ 6,0   | <0,05 | 15,3                    |
| $Ve'$ , см/с                     | 7,5 $\pm$ 1,3    | 8,5 $\pm$ 1,7    | <0,05 | 13,3                    |
| $V_E/Ve'$                        | 9,9 $\pm$ 2,3    | 10,3 $\pm$ 2,3   | <0,01 | 7,8                     |
| Максимальная нагрузка, METs      | 4,9 $\pm$ 0,5    | 5,5 $\pm$ 0,9    | <0,05 | 12,2                    |
| Двойное произведение             | 268,9 $\pm$ 30,6 | 220,7 $\pm$ 36,9 | <0,01 | 17,9                    |
| Дистанция ТШМХ, м                | 375,7 $\pm$ 53,5 | 429,2 $\pm$ 45,6 | <0,05 | 14,5                    |
| MLHFQ, негативные баллы          | 34,3 $\pm$ 8,9   | 25,1 $\pm$ 6,0   | <0,05 | 26,8                    |
| NT-proBNP, пг/мл                 | 203,6 $\pm$ 30,6 | 180,6 $\pm$ 48,5 | <0,05 | 11,3                    |
| САД днём, мм рт. ст.             | 159,8 $\pm$ 11,3 | 123,5 $\pm$ 8,1  | <0,05 | 22,7                    |
| САД ночью, мм рт. ст.            | 131,8 $\pm$ 25,4 | 118,5 $\pm$ 14,7 | <0,05 | 10,1                    |
| ДАД днём, мм рт. ст.             | 94,8 $\pm$ 9,5   | 87,8 $\pm$ 5,6   | <0,05 | 7,4                     |
| ДАД ночью, мм рт. ст.            | 85,7 $\pm$ 7,5   | 77,4 $\pm$ 6,6   | <0,05 | 9,8                     |
| Средняя ЧСС днём, в 1 минуту     | 79,2 $\pm$ 9,1   | 63,9 $\pm$ 6,8   | <0,01 | 19,3                    |
| Средняя ЧСС ночью, в 1 минуту    | 66,9 $\pm$ 9,6   | 59,6 $\pm$ 5,5   | <0,01 | 10,9                    |

Примечание (здесь и далее): КРЦ – кардиореспираторные циклы.

ономерно способствует более детальному изучению различных схем фармакотерапии не только в рамках таргетного органного влияния, но и глобального действия на организменном уровне. Узкая нацеленность терапии на орган или функцию-мишень в настоящее время не может считаться достаточно эффективной, и при выборе медикаментозного лечения следует учитывать особенности его влияния на пациента с учётом его функционального состояния, степени выраженности заболевания, сопутствующей патологии, возраста и т.д.

В современных условиях адекватный контроль результативности медикаментозного лечения возможен с использованием лишь чувствительных диагностических методик, изучающих не только целевые антиаритмические и антиремоделлирующие эффекты, но и функциональный резерв целостного организма – толерантность к физической нагрузке, качество жизни, возможность регуляции и адаптации.

Традиционные методы оценки функционального состояния (кожно-гальванические пробы, эргоспирометрия, оценка вариабельности сердечного ритма, терморегуляции и другие) не лишены недостатков. Стандартизация исследований часто затруднительна в связи с широким диапазоном полученных результатов. Нагрузочные пробы подразумевают достижение максимального либо субмаксимального уровней нагрузки, что не всегда целесообразно. В ряде случаев требуются применение дорогостоящей аппаратуры и высокая квалификация исследователя. Следо-

вательно, внедрение указанных методик в рутинную практику зачастую оказывается затруднительным.

Одним из методов оценки регуляторно-адаптивного статуса (РАС) является проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС). Аппаратное обеспечение для выполнения исследования относительно недорогое. Проба проста в освоении и не требует длительного обучения специалиста. В последние годы опубликованы результаты достаточного числа клинических испытаний у здоровых лиц и пациентов с различной патологией, где оценка РАС оказалась универсальным и объективным количественным тестом. Определены различия РАС человека по возрастным и гендерным признакам, личностным особенностям и характеристикам темперамента. Изменения параметров РАС изучены у пациентов в акушерско-гинекологической клинике, клиниках хирургического и терапевтического профиля, неврологии и психиатрии, спортивной и военной медицине [5].

Возможно, особенности химического строения и дополнительные свойства  $\beta$ -АБ могут опосредовать неодинаковые клинические эффекты и, соответственно, разнонаправленное воздействие на РАС. Сравнительная оценка влияния  $\beta$ -АБ с различными фармакохимическими свойствами на РАС пациентов с диастолической ХСН ранее не изучалась.

**Цель исследования** – определить влияние комбинированной терапии с применением бисопролола или небиволола на РАС пациентов с диастолической ХСН на фоне ГБ III стадии.

**Таблица 4. Терапия с применением небиволола (проба СДС, ЭхоКГ, тредмил-тест, ТШМХ, MLHFQ, NT-proBNP, СМАД) у пациентов ( $n=34$ ) с ХСН и сохранной ФВ ЛЖ ( $M\pm SD$ )**

Table 4. Treatment with nebivolol in patients ( $n=34$ ) with chronic heart failure and preserved fraction of left ventricle ejection ( $M\pm SD$ )

| Показатель                       | Исходно          | Через 24 нед     | $p$   | Динамика показателей, % |
|----------------------------------|------------------|------------------|-------|-------------------------|
| ДРС <sub>min</sub> , кардиоциклы | 13,3 $\pm$ 2,2   | 13,6 $\pm$ 2,2   | >0,05 | 2,3                     |
| ДС, КРЦ в 1 минуту               | 6,7 $\pm$ 2,1    | 8,7 $\pm$ 1,1    | <0,01 | 27,4                    |
| Индекс РАС                       | 51,5 $\pm$ 13,4  | 65,6 $\pm$ 12,5  | <0,01 | 29,9                    |
| ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>         | 79,8 $\pm$ 9,8   | 78,6 $\pm$ 9,0   | >0,05 | -1,5                    |
| ЗС ЛЖ, мм                        | 9,3 $\pm$ 1,3    | 8,7 $\pm$ 1,0    | >0,05 | 6,4                     |
| МЖП, мм                          | 10,9 $\pm$ 2,0   | 9,2 $\pm$ 1,4    | <0,05 | 14,8                    |
| КДР ЛЖ, мм                       | 46,8 $\pm$ 3,6   | 45,8 $\pm$ 3,2   | >0,05 | 2,1                     |
| $V_E$ , см/с                     | 70,2 $\pm$ 9,3   | 76,7 $\pm$ 7,7   | <0,05 | 9,2                     |
| $Ve'$ , см/с                     | 7,2 $\pm$ 1,2    | 8,9 $\pm$ 1,9    | <0,01 | 23,6                    |
| $V_E/Ve'$                        | 10,0 $\pm$ 2,5   | 9,0 $\pm$ 2,0    | <0,05 | 9,0                     |
| Максимальная нагрузка, METs      | 4,8 $\pm$ 0,4    | 5,9 $\pm$ 1,1    | <0,01 | 22,9                    |
| Двойное произведение             | 275,8 $\pm$ 48,7 | 215,2 $\pm$ 35,7 | <0,01 | 22,0                    |
| Дистанция ТШМХ, м                | 382,5 $\pm$ 45,1 | 451,4 $\pm$ 50,1 | <0,05 | 18,0                    |
| MLHFQ, негативные баллы          | 35,0 $\pm$ 10,5  | 20,9 $\pm$ 6,0   | <0,01 | 34,5                    |
| NT-proBNP, пг/мл                 | 193,5 $\pm$ 60,6 | 163,5 $\pm$ 44,7 | <0,05 | 15,5                    |
| САД днём, мм рт. ст.             | 154,8 $\pm$ 11,3 | 117,4 $\pm$ 7,5  | <0,05 | 24,2                    |
| САД ночью, мм рт. ст.            | 128,8 $\pm$ 24,5 | 118,5 $\pm$ 11,9 | <0,05 | 8,0                     |
| ДАД днём, мм рт. ст.             | 95,7 $\pm$ 10,7  | 86,4 $\pm$ 6,1   | <0,05 | 9,7                     |
| ДАД ночью, мм рт. ст.            | 88,7 $\pm$ 9,6   | 75,3 $\pm$ 7,7   | <0,05 | 15,1                    |
| Средняя ЧСС днём, в 1 минуту     | 80,4 $\pm$ 10,1  | 65,6 $\pm$ 7,2   | <0,01 | 18,4                    |
| Средняя ЧСС ночью, в 1 минуту    | 68,9 $\pm$ 8,6   | 58,8 $\pm$ 4,6   | <0,01 | 14,7                    |

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### УЧАСТНИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2 группы по 34 пациента рандомизированы 68 человек с ХСН и сохранённой ФВ ЛЖ (>50%) на фоне ГБ III стадии для назначения им бисопролола (Конкор, Merck KGaA, Германия) и небиволола (Небилет, Berlin-Chemie, Германия). Стартовая суточная доза составила 2,5 мг в 1 приём. Суточные дозы изменяли с промежутком в 14–28 дней до 10 мг (учитывали параметры гемодинамики и субъективной переносимости). Всем участвующим в исследовании назначали квинаприл, а при необходимости – аторвастатин в суточной дозе 16,3 $\pm$ 5,0 ( $n=11$ ) и 14,5 $\pm$ 3,5 ( $n=11$ ) мг и ацетилсалициловую кислоту (Тромбо АСС, Lannacher, Австрия) в суточной дозе 93,8 $\pm$ 17,7 ( $n=8$ ) и 92,9 $\pm$ 18,8 ( $n=7$ ) мг в группах соответственно (табл. 1).

### КРИТЕРИИ СООТВЕТСТВИЯ

**Критерии включения:** пациенты в возрасте от 30 до 70 лет с ХСН I–II функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association, NYHA) с сохранной систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ >50%), которые в течение предшествующих 10 дней не принимали препараты тестируемых групп и дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании после ознакомления с его протоколом.

**Критерии исключения:**

- алкогольная и наркотическая зависимость;

- острые церебральные и коронарные события за предыдущие 12 мес;
- ХСН III–IV ФК по классификации NYHA и нарушенная систолическая функция ЛЖ (ФВ ЛЖ <50%);
- стенокардия напряжения, артериальная гипертензия (АГ) 3-й степени;
- синоатриальная и атриовентрикулярная блокады 2–3-й степени;
- кардио- и нейрохирургические вмешательства в анамнезе;
- дыхательная, почечная и печёночная недостаточность;
- злокачественные новообразования;
- аутоиммунные заболевания в фазе обострения;
- декомпенсированные эндокринные расстройства и электролитные нарушения;
- стеноз обеих почечных артерий или стеноз артерии единственной почки;
- беременность и лактация.

### МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЦЕЛЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Исходно и через 24 нед терапии проводили комплексное обследование (табл. 2).

### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ (протокол №5 от 20.01.17 г.).

Таблица 5. Динамика результатов диагностических тестов (проба СДС, ЭхоКГ, тредмил-тест, ТШМХ, MLHFQ, NT-proBNP, СМАД) на фоне терапии с применением бисопролола ( $n=34$ ) или небиволола ( $n=34$ ) пациентов с ХСН и сохранной ФВ ЛЖ ( $M \pm SD$ )

Table 5. Dynamics of results of diagnostic tests against the background of therapy with bisoprolol ( $n=34$ ) or nebivolol ( $n=34$ ) patients with chronic heart failure and a preserved fraction of the discharge of the left ventricle ( $M \pm SD$ )

| Показатель                          | Бисопролол   | Небиволол  | $p$   |
|-------------------------------------|--------------|------------|-------|
| ДРС <sub>min</sub> , Δ кардиоциклов | 2,8±1,4      | 0,4±1,8    | <0,05 |
| ДС, Δ КРЦ в 1 минуту                | -2,7±3,0     | 2,2±3,3    | <0,01 |
| Индекс РАС, Δ                       | -19,0±11,8   | 14,5±18,5  | <0,01 |
| ИММ ЛЖ, Δ г/м <sup>2</sup>          | -1,9±1,5     | -2,1±2,9   | >0,05 |
| ЗС ЛЖ, Δ мм                         | -0,7±1,2     | -0,7±1,2   | >0,05 |
| МЖП, Δ мм                           | -1,0±1,0     | -1,6±2,1   | >0,05 |
| КДР ЛЖ, Δ мм                        | -0,7±1,3     | -0,8±2,5   | >0,05 |
| $V_e$ , Δ см/с                      | 10,9,3±9,7   | 6,9±10,5   | >0,05 |
| $Ve'$ , Δ см/с                      | 1,0±1,5      | 1,6±2,0    | >0,05 |
| $V_e/Ve'$ , Δ                       | -0,3±2,4     | -0,9±2,8   | >0,05 |
| Максимальная нагрузка, Δ METs       | 0,5±0,9      | 1,2±1,3    | <0,01 |
| Двойное произведение, Δ             | -50,7,8±52,3 | -68,7±44,9 | <0,05 |
| Дистанция ТШМХ, Δ м                 | 51,5±28,8    | 70,1±30,2  | <0,05 |
| MLHFQ, Δ негативные баллы           | -9,4±6,5     | -14,8±7,8  | <0,05 |
| NT-proBNP, Δ пг/мл                  | -66,8±22,4   | -75,6±33,6 | >0,05 |
| Средняя ЧСС днём, Δ в 1 минуту      | -10,6±7,1    | -9,8±6,7   | >0,05 |
| Средняя ЧСС ночью, Δ в 1 минуту     | -9,5±2,4     | -9,6±5,4   | >0,05 |
| САД днём, Δ мм рт. ст.              | -33,8±12,9   | -28,8±11,4 | >0,05 |
| САД ночью, Δ мм рт. ст.             | -20,1±13,5   | -19,4±12,6 | >0,05 |
| ДАД днём, Δ мм рт. ст.              | -8,6±7,8     | -8,4±8,3   | >0,05 |
| ДАД ночью, Δ мм рт. ст.             | -7,7±8,4     | -8,2±8,5   | >0,05 |

## СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием методов вариационной статистики с расчётом среднего арифметического значения ( $M$ ), стандартного отклонения среднего арифметического ( $SD$ ) и  $t$ -критерия Стьюдента после оценки выборки по критерию Колмогорова–Смирнова. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Анализировали данные пациентов, полностью выполнивших протокол исследования.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На фоне лечения с применением бисопролола (табл. 3):

- снижался РАС – по данным пробы СДС увеличивалась ДРС<sub>min</sub> (длительность развития СДС на минимальной границе диапазона синхронизации – ДС), уменьшались ДС и индекс РАС;
- отмечались регресс ремоделирования левых отделов сердца и улучшение диастолической функции ЛЖ – по результатам ЭхоКГ увеличивались максимальная скорость кровотока в фазу быстрого наполнения ЛЖ ( $V_e$ ), максимальная скорость движения митрального кольца в раннюю диастолу ( $Ve'$ ), уменьшались толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), соотношение  $V_e/Ve'$ , существенно не изменялись индекс массы миокарда (ИММ), толщина задней стенки (ЗС), конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ;
- повышалась толерантность к физической нагрузке – по итогам тредмил-теста максимальная нагрузка увеличивалась, двойное произведение уменьшалось; по результатам ТШМХ пройденная дистанция увеличивалась, у 35% пациентов снижался ФК ХСН от II к I, в 9% случаев ХСН не регистрировалась;

- улучшалось качество жизни – по данным MLHFQ сумма негативных баллов уменьшалась;
- снижалась нейрогуморальная гиперактивация – уровень NT-proBNP в плазме крови;
- регистрировался адекватный контроль АД – по результатам СМАД снижались систолическое (САД), диастолическое АД (ДАД), средняя ЧСС.

На фоне терапии с использованием небиволола (табл. 4):

- повышался РАС – по данным пробы СДС увеличивались ДС и индекс РАС, существенно не изменялась ДРС<sub>min</sub>;
- отмечались регресс ремоделирования левых отделов сердца и улучшение диастолической функции ЛЖ – по результатам ЭхоКГ увеличивались  $V_e$ ,  $Ve'$ , уменьшались толщина МЖП,  $V_e/Ve'$ , соотношение  $V_e/Ve'$ , существенно не изменялись ИММ, толщина ЗС, КДР ЛЖ;
- повышалась толерантность к физической нагрузке – по итогам тредмил-теста максимальная нагрузка увеличивалась, двойное произведение уменьшалось; по данным ТШМХ пройденная дистанция увеличивалась, у 44% пациентов снижался ФК ХСН от II к I, в 12% случаев ХСН не регистрировалась;
- улучшалось качество жизни – по данным MLHFQ сумма негативных баллов уменьшалась;
- снижалась нейрогуморальная гиперактивация – концентрация NT-proBNP в плазме крови снижалась;
- регистрировался адекватный контроль АД – по результатам СМАД снижались САД, ДАД, средняя ЧСС.

Сопоставление между группами динамики результатов диагностических тестов показало, что терапия с применением бисопролола снижала РАС, тогда как использование небиволола

**Таблица 6. Частота развития нежелательных явлений на фоне терапии с применением бисопролола ( $n=34$ ) или небиволола ( $n=34$ ) у пациентов с ХСН и сохранной ФВ ЛЖ ( $M \pm SD$ )**

Table 6. Incidence of undesirable phenomena against the background of therapy with bisoprolol ( $n=34$ ) or nebivolol ( $n=34$ ) in patients with chronic heart failure and a preserved fraction of the discharge of the left ventricle ( $M \pm SD$ )

| Эффект                 | Бисопролол | Небиволол |
|------------------------|------------|-----------|
| Сухой кашель           | 1 (3%)     | 2 (6%)    |
| Эректильная дисфункция | 2 (6%)     | –         |
| Сонливость             | 1 (3%)     | 2 (6%)    |
| Нарушения пищеварения  | –          | 1 (3%)    |

влияло на РАС позитивно. Выраженность положительных кардиальных морфофункциональных сдвигов, нейромодулирующих и гипотензивных эффектов оказалась сопоставимой в обеих группах. Небиволол, в сравнении с бисопрололом, в большей степени повышал толерантность к физической нагрузке и улучшал качество жизни (табл. 5).

### НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Нежелательные эффекты терапии носили клинически не значимый, преходящий характер, не требовали отмены препаратов или исключения пациентов из исследования. Частота их развития оказалась сопоставимой в обеих группах (табл. 6).

### ОБСУЖДЕНИЕ

#### РЕЗЮМЕ ОСНОВНОГО РЕЗУЛЬТАТА ИССЛЕДОВАНИЯ

У лиц в возрасте от 17 до 65 лет установлена однонаправленная динамика показателей пробы СДС вне зависимости от пола. Преходящее снижение РАС определяется у здоровых людей при психоэмоциональном стрессе [7]. РАС исследовали у пациентов с различными патологическими состояниями (язвенная болезнь желудка, сахарный диабет, онкологические заболевания и др.). У больных индивидуумов в сравнении со здоровыми ниже минимальная и максимальная границы СДС, меньше ширина ДС, определяется снижение РАС. Успешное лечение приводило к улучшению функционального состояния и повышению РАС [8]. У пациентов с ГБ III стадии и/или ишемической болезнью сердца (ИБС) при увеличении ФК ХСН от I до II и от II до III выявлялось снижение РАС, что сопровождалось увеличением частоты ишемических инсультов, инфарктов миокарда и летальных исходов. Исходно низкий и неудовлетворительный РАС ассоциировался с повышенным риском внезапной сердечной смерти [9].

#### ОБСУЖДЕНИЕ ОСНОВНОГО РЕЗУЛЬТАТА ИССЛЕДОВАНИЯ

Бисопролол – селективный липофильный  $\beta$ -АБ со способностью стабилизировать клеточные мембраны. Он снижал число острых кардиальных осложнений и общую смертность при ГБ и ИБС, способствовал регрессу ремоделирования миокарда больных с ХСН, оптимизировал АД в клинических проектах BIMS, BISOMET, TIBBS, MIRSA. Небиволол – липофильный  $\beta$ -АБ с высокой селективностью, опосредующий вазодилатирующие эффекты вследствие синтеза оксида азота (NO) эндотелием. При отсутствии негативного влияния на эректильную функцию он благоприятствует оптимизации метаболизма жиров и углеводов. В клинических проектах MR NOED, NEBIS, SENIORS при лечении

ГБ, ИБС и ХСН небиволол снижал общую смертность и число острых кардиальных осложнений, вызывал регресс гипертрофии ЛЖ, контролировал АД [10].

В нашем исследовании бисопролол улучшал структурные и функциональные показатели сердца, повышал толерантность к физической нагрузке, улучшал качество жизни, обеспечивал целевые гипотензивные эффекты, но отрицательно влиял на РАС. Мы полагаем, что снижение РАС обусловлено односторонним (антиадренергическим) действием бисопролола на вегетативную нервную систему и отсутствием у него способности проникать через гематоэнцефалический барьер. Прием небиволола повышал РАС, в большей степени увеличивал толерантность к физической нагрузке и улучшал качество жизни. На наш взгляд, такой результат связан с высокой кардиоселективностью препарата, которая обеспечивает менее выраженное негативное влияние на автономную нервную систему. Кроме того, небиволол, являясь донатором NO, способствует регрессу эндотелиальной дисфункции, являющейся одной из главных причин диастолической дисфункции ЛЖ.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В сравнении с бисопрололом, небиволол отличался позитивным действием на РАС, в большей степени увеличивал толерантность к физической нагрузке и улучшал качество жизни. Учитывая положительное влияние небиволола на РАС у пациентов с диастолической ХСН на фоне ГБ III стадии, его применение, по сравнению с бисопрололом, может быть предпочтительнее. Обе схемы комбинированной медикаментозной терапии оказывали сопоставимые органопротективные, гипотензивные и нейромодулирующие эффекты.

**Соответствие принципам этики.** Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ (протокол №5 от 20.01.17 г.).

**Ethics approval.** The study was approved by the Ethics Committee of Kuban State Medical University (protocol N5 dated 01/20/17).

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информация об авторах / Information about the authors**

✉ **Хилькевич Павел Владимирович** – аспирант каф. нормальной физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ. Тел.: +7(988)194-49-89; e-mail: vitiorus@mail.ru

**Трегубов Виталий Германович** – д-р мед. наук, доц. каф. терапии №2 фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ. ORCID: 0000-0003-0635-3598

**Шубитидзе Иосиф Зурабович** – врач-кардиолог ГБУЗ ККБ №2. E-mail: iosif.shubitidze@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4588-9515

**Трегубова Анна Витальевна** – студентка 6-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО КубГМУ

✉ **Pavel V. Khil'kevich** – Graduate Student, Kuban State Medical University. E-mail: vitiorus@mail.ru

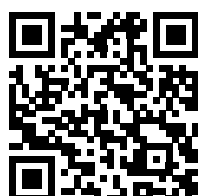
**Vitalii G. Tregubov** – D. Sci. (Med.), Kuban State Medical University. ORCID: 0000-0003-0635-3598

**Iosif Z. Shubitidze** – cardiologist, Regional Clinical Hospital №2. E-mail: iosif.shubitidze@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4588-9515

**Anna V. Tregubova** – Student, Kuban State Medical University

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. *Журнал Сердечная недостаточность*. 2017;18(1):3-40 [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(1):3-40 (in Russian)]. DOI:10.18087/rhfj.2017.1.2346
2. Mohammed SF, Redfield MM. Response to Letters Regarding Article, «Coronary Microvascular Rarefaction and Myocardial Fibrosis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction». *Circulation*. 2015;132(16):e206. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017050
3. Куркина М.В., Автандилов А.Г., Крутовцев И.А. Роль факторов, влияющих на формирование хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(5):615-21 [Kurkina MV, Avtandilov AG, Krutovcev IA. The role of factors affecting the formation of chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):615-21 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-5-615-621
4. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. A report of American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines developed in collaboration with the international society for heart and lung transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(15):e1-90. DOI:10.1016/j.jacc.2008.11.013
5. Покровский В.М., Потягайло Е.Г., Абушкевич В.Г., и др. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма. *Успехи физиологических наук*. 2003;34(3):68-77 [Pokrovsky VM, Potiagaylo EG, Abushkevich VG, et al. Cardiorespiratory synchronism used for estimation of regulatory-adaptive possibilities of organism. *Progress in physiological science*. 2003;34(3):68-77 (in Russian)].
6. Патент РФ №86860/11.06.2009. Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В., и др. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека. Режим доступа: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_38451440\\_13987710.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_38451440_13987710.pdf). Ссылка активна на 23.09.2022 [Patent RUS №86860/11.06.2009. Pokrovsky VM, Ponomarev VV, Artyushkov VV, et al. Sistema dlia opredeleniia serdechno-dykhatel'nogo sinkhronizma u cheloveka. Available at: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_38451440\\_13987710.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_38451440_13987710.pdf). Accessed: 23.09.2022 (in Russian)].
7. Пухняк Д.В., Мингалев А.Н., Патахов П.П., и др. Параметры пробы сердечно-дыхательного синхронизма в оценке стрессоустойчивости человека. *Фундаментальные исследования*. 2011;9(2):287-9. Режим доступа: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=28144>. Ссылка активна на 23.09.2022 [Puchniak DV, Mingalev AN, Patakhov PP, et al. Parameters of a sample of cardio-respiratory synchronism in the evaluation of stress tolerance of human. *Fundamental research*. 2011;9(2):287-9. Available at: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=28144>. Accessed: 23.09.2022 (in Russian)].
8. Pokrovskii VM, Polischuk LV. Cardiorespiratory synchronism in estimation of regulatory and adaptive organism status. *J Integr Neurosci*. 2016;15(1):19-35. DOI:10.1142/S0219635216500060
9. 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 [Tregubov VG, Kanorsky SG, Pokrovsky VM. Quantitative assessment of the regulatory-adaptive status in determining the prognosis for systolic chronic heart failure. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2015;93(11):22-8 (in Russian)].
10. Трегубов В.Г., Шубитидзе И.З., Канорский С.Г., Покровский В.М. Регуляторно-адаптивный статус в сравнении эффективности бисопролола и соталола у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2018;1(1):51-6 [Tregubov VG, Shubitidze IZ, Kanorskii SG, Pokrovsky VM. Regulatory-adaptive status in comparison of bisoprolol and sotalol efficacy in ventricular rhythm disorders. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;1(1):51-6 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-1-51-56



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2022

Статья опубликована / Article published: 25.11.2022