

DOI: 10.56871/RBR.2023.33.93.002

УДК 616.124-008.3+616.127-07-085+612.17+616-035.1

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА: ОЦЕНКА ДИНАМИКИ РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНОГО СТАТУСА

© Виталий Германович Трегубов^{1, 2}, Иосиф Зурабович Шубитидзе³, Александр Сергеевич Парцерняк³, Владимир Валерьевич Яковлев³, Василий Николаевич Цыган³

¹ Кубанский государственный медицинский университет. 350063, Российская Федерация, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4

² Краевая клиническая больница № 2. 350012, Российская Федерация, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, 6/2

³ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Контактная информация: Иосиф Зурабович Шубитидзе — соискатель кафедры патологической физиологии.

E-mail: iosif.shubitidze@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-4588-9515 SPIN: 4135-7596

Для цитирования: Трегубов В.Г., Шубитидзе И.З., Парцерняк А.С., Яковлев В.В., Цыган В.Н. Оптимизация диагностики желудочковых нарушений ритма сердца: оценка динамики регуляторно-адаптивного статуса // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 4. С. 12–19. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.33.93.002>

Поступила: 01.09.2023

Одобрена: 26.11.2023

Принята к печати: 20.12.2023

Резюме. Введение. Критерии эффективности терапии желудочковых нарушений ритма сердца (ЖНРС), как правило, учитывают лишь антиаритмическое действие фармакопрепаратов, что не соответствует представлению о персонализированном подходе в медицине. Наибольшей доказательной базой в лечении ЖНРС в настоящее время обладают бета-адреноблокаторы (БАБ). В достаточной степени изучены гипотензивные и антиангинальные их свойства, однако имеются данные о негативном влиянии БАБ на регуляторно-адаптивный статус (РАС), характеризующий глобальное функциональное состояние организма, его способность к регуляции и адаптации. В связи с этим вопросы оптимизации диагностики у пациентов с ЖНРС представляются актуальными. **Цель.** Изучить влияние БАБ на параметры пробы сердечно-дыхательного синхронизма (СДС) у пациентов с ЖНРС. **Материалы и методы.** В исследование включено 120 пациентов с ЖНРС и гипертонической болезнью (ГБ) или ее сочетанием с ишемической болезнью сердца (ИБС), рандомизированных в три группы для лечения БАБ с различными фармакохимическими свойствами: бисопрололом, небивололом и соталолом. В составе комбинированной терапии назначались ингибитор ангиотензин-превращающего фермента — лизиноприл, а при наличии показаний дезагрегант — ацетилсалициловая кислота и гиполипидемический препарат — аторвастатин. Исходно и через 24 недели терапии проводились: проба СДС, суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления. **Результаты.** Во всех трех группах пациентов регистрировались сопоставимые гипотензивные и антиаритмические эффекты. При назначении небиволола в составе комбинированной терапии у пациентов с ЖНРС на фоне ГБ III стадии или ее сочетания с ИБС отмечалось увеличение диапазона синхронизации и индекса РАС, в отличие от бисопролола и соталолола. **Заключение.** У пациентов с ЖНРС и ГБ или ее сочетания с ИБС проба СДС позволяет определить оптимальный вариант комбинированной терапии, наиболее позитивно влияющий на функциональное состояние и индекс РАС.

Ключевые слова: регуляторно-адаптивный статус; желудочковые нарушения ритма сердца; бисопролол; небиволол; соталол.

OPTIMIZATION OF VENTRICULAR ARRHYTHMIAS DIAGNOSTICS: ASSESSING THE DYNAMICS OF THE REGULATORY-ADAPTIVE STATUS

© Vitaly G. Tregubov^{1, 2}, Iosif Z. Shubitidze³, Alexandr S. Parcernyak³, Vladimir V. Yakovlev³, Vasily Nikolaevich Tsygan³

¹ Kuban State Medical University. Metrophanes Sedin st., 4, Krasnodar, Russian Federation, 350063

² Regional clinical hospital № 2. Krasnykh Partizan st., 6/2, Krasnodar, Russian Federation, 350012

³ Military Medical Academy named after S.M. Kirov. Akademician Lebedev st., 6, Saint Petersburg, Russian Federation, 194044



Contact information: Iosif Z. Shubitidze — candidate at the department of pathological physiology.
E-mail: iosif.shubitidze@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-4588-9515 SPIN: 4135-7596

For citation: Tregubov VG, Shubitidze IZ, Parcernyak AS, Yakovlev VV, Tsygan VN. Optimization of ventricular arrhythmias diagnostics: assessing the dynamics of the regulatory-adaptive status // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023;8(4):12-19. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.33.93.002>

Received: 01.09.2023

Revised: 26.11.2023

Accepted: 20.12.2023

Abstract. Introduction. Criteria for the effectiveness of therapy for ventricular arrhythmias (VA) take into account only the antiarrhythmic effect of pharmacological agents, which does not correspond to the modern personalized approach in medicine. Currently beta-blockers (BB) have the greatest evidence base in the treatment of VA. Their hypotensive and antianginal properties have been sufficiently studied. However, there is evidence of a possible negative impact of BB on the regulatory-adaptive status (RAS), characterizing the global functional state, ability to regulate and adapt. Thus, the issues of optimizing diagnostics in patients with VA are relevant. **Aim.** To study the effect of β -blockers on the parameters of the cardiorespiratory synchronism (CRS) test in patients with VA. **Materials and methods.** The study included 120 patients with VA and essential hypertension (EH) or its combination with coronary heart disease (CHD), randomized into three groups for the treatment of BB with different pharmacochemical properties: bisoprolol, nebivolol and sotalol. As part of combination therapy, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, was prescribed, and if indicated, a disaggregant, acetylsalicylic acid, and a lipid-lowering drug, atorvastatin. Initially and after 24 weeks of therapy, the following were performed: CRS test, daily monitoring of the electrocardiogram and blood pressure. **Results.** In all three groups of patients, comparable hypotensive and antiarrhythmic effects were recorded. When nebivolol was prescribed as part of combination therapy in patients with VA against the background of stage III EH or its combination with CHD, an increase in the synchronization range and RAS index was observed, in contrast to bisoprolol and sotalol. **Conclusion.** In patients with VA and EH or its combination with CHD, the CRS test makes it possible to determine the optimal combination therapy option that has the most positive effect on the functional state and RAS index.

Key words: regulatory-adaptive status; ventricular arrhythmias; bisoprolol; nebivolol; sotalol.

ВВЕДЕНИЕ

В условиях современного персонифицированного подхода в медицине закономерно растет интерес к методам исследования функционального состояния организма, характеризующим глобальные параметры здоровья — качество жизни, толерантность к физической нагрузке, регуляторно-адаптивный статус (РАС) [1, 5].

Для объективной количественной оценки РАС разработан и внедряется в клиническую практику индекс РАС — интегральный показатель пробы сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), учитывающей взаимодействие двух основных функций вегетативного обеспечения — сердечной и дыхательной [13]. Проба разработана на кафедре нормальной физиологии Кубанского государственного медицинского университета под руководством профессора В.М. Покровского. Для регистрации СДС используется портативная автоматизированная система (рис. 1) [6].

В ходе пробы оцениваются исходная частота сердечных сокращений (ЧСС) и параметры диапазона синхронизации (ДС) — ширина диапазона, верхняя и нижняя границы, длительность развития синхронизма на верхней и нижней границах диапазона (ДРС_{min}) (рис. 2), после чего на основании полученных данных рассчитывается индекс РАС по формуле: индекс РАС = ширина диапазона синхронизации / длительность

развития синхронизма на нижней границе диапазона $\times 100$). Индекс РАС 100 и более — регуляторно-адаптивный резерв высокий, от 99 до 50 — хороший, от 49 до 25 — удовлетворительный, от 24 до 10 — низкий, 9 и менее — неудовлетворительный [14].

В последние годы опубликованы результаты клинических исследований индекса РАС у здоровых лиц и пациентов с различной патологией. Определены различия индекса РАС человека по возрастным и гендерным признакам, личностным особенностям и характеристикам темперамента. Продемонстрирована четкая обратная корреляция индекса РАС со степенью выраженности патологического процесса у пациентов акушерско-гинекологического, хирургического и терапевтического профилей, в клинике неврологии и психиатрии, спортивной и военной медицине [4, 14].

Вместе с тем в научной литературе отмечается, что на фоне терапии позитивная динамика целевых клинических показателей не всегда сопровождается улучшением функциональных параметров [1]. Так, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) при отсутствии выраженной симпатикотонии эффективная терапия с применением бета-адреноблокатора (БАБ) метопролола сукцината не приводила к улучшению РАС [2]. Вероятно, указанный феномен обусловлен специфическим воздействием фармакопрепарата на эффекторные звенья вегетативной нервной системы.

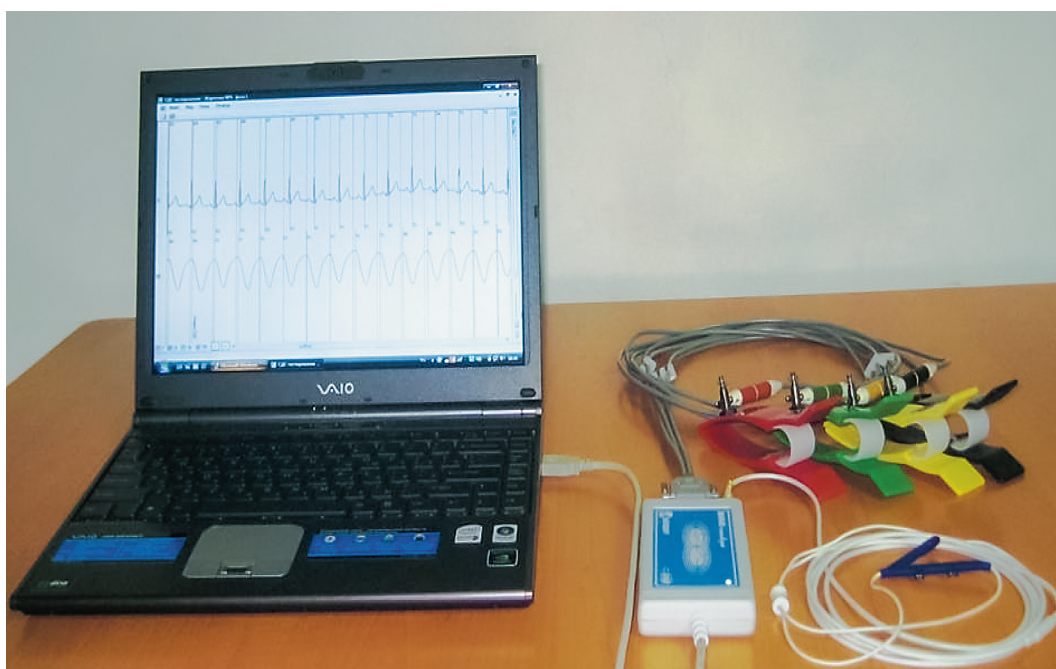


Рис. 1. Портативная система для изучения сердечно-дыхательного синхронизма и анализа его параметров у человека

Fig. 1. Portable system for obtaining cardiorespiratory synchronism and analyzing its parameters in humans

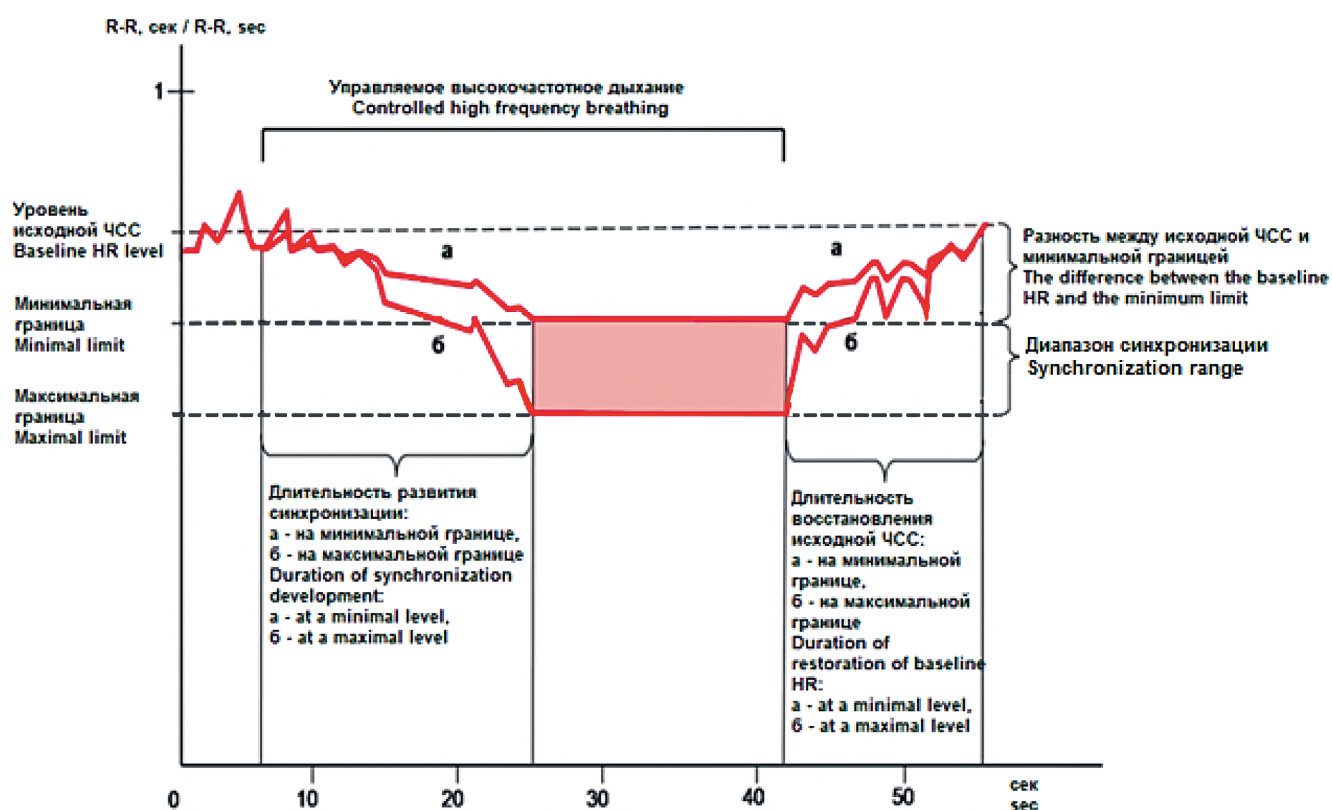


Рис. 2. Пример показателей сердечно-дыхательного синхронизма

Fig. 2. Indicators of cardiorespiratory synchronism

БАБ широко применяются в рутинной кардиологической практике. Наиболее целесообразно их назначение при ЖНРС. Широкая распространенность желудочковых аритмий и значительное их влияние как на прогноз, так и на качество жизни объясняют повышенный научный и практический интерес к этой форме нарушений ритма сердца [8]. Несмотря на имеющиеся литературные данные, в настоящее время отсутствует четко сформулированная стратегия лечения ЖНРС. Ведущим критерием результативности их фармакотерапии традиционно считается достижение целевых антиаритмических эффектов [15]. Очевидно, что вопрос выбора оптимального лекарственного препарата не может сводиться лишь только к устранению аритмии. Применение антиаритмических препаратов должно способствовать и достижению целевых клинических эффектов, и позитивному воздействию на функциональное состояние организма в целом.

В предыдущих исследованиях была показана воспроизводимость СДС и достаточная чувствительность индекса РАС у пациентов с ЖНРС. Продemonстрировано влияние этиологии аритмического синдрома и степени его выраженности на индекс РАС [7]. Вместе с тем в современной литературе недостаточно данных о влиянии БАБ с различными фармакохимическими свойствами на РАС пациентов с ЖНРС.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние бета-адреноблокаторов на параметры пробы сердечно-дыхательного синхронизма у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации и кардиологического отделения ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Исследование выполнялось с соблюдением этических принципов Хельсинкской декларации [17] и с разрешения независимого Этического комитета ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 65 от 21.09.2018 г.).

Объектом исследования были 120 человек с ЖНРС на фоне гипертонической болезни (ГБ) III стадии или ее сочетания с ишемической болезнью сердца (ИБС), которые в дальнейшем были рандомизированы на 3 группы по 40 пациентов в зависимости от назначаемого антиаритмического препарата в составе комбинированной терапии: группа I — бисопролол, группа II — небиволол и группа III — соталол.

Критериями включения являлись: возраст 30–70 лет, ЖНРС I–IV градаций по классификации В. Lowy, I–II групп по классификации J.T. Bigger, симптомные гемодинамически незначимые на фоне ГБ III стадии или ее сочетания с ИБС с сохраненной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса $\geq 50\%$), без предшествовавшего в течение 2 недель лечения применяемыми препаратами.

Критерии исключения: перенесенные острые церебральные и кардиальные сосудистые катастрофы, стенокардия напряжения высоких градаций (III–IV функциональных классов), тяжелая артериальная гипертензия (III степени), ХСН высоких градаций (III–IV функциональных классов) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца и систолическая дисфункция левого желудочка, наличие противопоказаний к применению тестируемых препаратов, перенесенные кардиохирургические и нейрохирургические вмешательства, наркомания и алкоголизм, декомпенсированные дыхательная, почечная и печеночная недостаточность, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания в фазе обострения, декомпенсированные эндокринные расстройства, беременность и лактация.

Стартовая суточная доза бисопролола и небиволола — 2,5 мг (в 1 прием), соталол — 80 мг (в 2 приема). Суточные дозы изменялись с промежутком в 14–28 дней: бисопролол и небиволол — до 10 мг, соталол — до 320 мг (учитывались параметры гемодинамики и субъективной переносимости). Всем участвующим в исследовании назначались лизиноприл, а при необходимости — аторвастатин в суточной дозе 16,1 $\pm$ 4,9 мг (n=17), 15,4 $\pm$ 4,8 мг (n=15), 15,7 $\pm$ 5,1 мг (n=19) и ацетилсалициловая кислота в суточной дозе 94,2 $\pm$ 17,7 мг (n=20), 92,8 $\pm$ 17,1 мг (n=22), 93,2 $\pm$ 15,6 мг (n=12) в группах соответственно (табл. 1).

Исходно и через 24 недели терапии выполнялось комплексное обследование (табл. 2).

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA (версия 6.0) и включала в себя методы вариационной статистики с расчетом средней арифметической (M), стандартного отклонения средней арифметической (SD), t-критерия Стьюдента после оценки выборки по критерию Колмогорова–Смирнова. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе I на фоне комбинированной терапии в сочетании с бисопрололом отмечалось снижение РАС (по данным пробы СДС увеличивалась ДРСmin на 26,3% ($p < 0,01$), уменьшались ДС на 19,2% ($p < 0,01$) и индекс РАС на 38,6% ($p < 0,01$)). При этом достигались целевые антиаритмические эффекты (по данным СМЭКГ уменьшались средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) на 21,1% ($p < 0,01$), количество желудочковых экстрасистол на 77,3% ($p < 0,05$), число эпизодов желудочковой аллоритмии на 80,5% ($p < 0,05$)). Кроме того, по данным СМАД наблюдалось целевое снижение среднего

Таблица 1

**Исходные данные включенных в исследование пациентов с ЖНРС
и дозы основных применяемых фармакопрепаратов (M±SD)**

Table 1

Baseline data of patients with VA included in the study and doses of the main pharmacological agents used (M±SD)

Показатель / Indicator	Группа I / Group I (n=40)	Группа II / Group II (n=40)	Группа III / Group III (n=40)
Возраст (годы) / Ages (years)	53,2±10,8	52,1±12,7	49,8±11,2
Пол (мужчины / женщины) / Gender (men/women)	19 / 21	20 / 20	21 / 19
Длительность ГБ (годы) / Duration of EH (years)	7,1±2,3	6,8±2,0	6,7±2,1
Длительность ИБС (годы) / Duration CHD (years)	4,8±1,2	4,1±1,3	4,5±1,4
ЧСС (в 1 минуту) / HR (in 1 minute)	78,7±9,8	80,2±10,4	81,2±12,3
Артериальное давление: / Blood pressure: / – систолическое / systolic – диастолическое (мм рт.ст.) / diastolic (mm Hg)	152,1±10,1 98,3±4,1	158,9±12,2 97,0±4,8	156,0±10,8 98,6±5,4
БАБ / beta blocker суточная доза (мг в сутки) / daily dose (mg per day)	Бисопролол / Bisoprolol 6,7±1,4	Небиволол / Nebivolol 6,4±2,8	Соталол / Sotalol 166,5±49,1
Лизиноприл / Lisinopril суточная доза (мг в сутки) / daily dose (mg per day)	12,0±4,6	13,5±4,1	14,7±4,5

Таблица 2

Методы исследования

Table 2

Research methods

Метод / Method	Аппарат / Apparatus	Цель исследования / Purpose of the study
Проба СДС [5] / CRS test	ВНС МИКРО (производитель Россия) / VNS MICRO (manufacturer Russia)	Количественная оценка регуляторно- адаптивного резерва / Quantitative assessment of the regulatory- adaptive reserve
Суточное мониторирование электрокардиограммы (СМЭКГ) [11] / Daily electrocardiogram monitoring	МИОКАРД ХОЛТЕР (производитель Россия) / MYOCARD HOLTER (manufacturer Russia)	Контроль антиаритмической эффективности лечения / Monitoring the antiarrhythmic effectiveness of treatment
Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) [12] / Daily blood pressure monitoring	BPLab (производитель Россия) / BPLab (manufacturer Russia)	Контроль гипотензивной эффективности лечения / Monitoring the antihypertensive effectiveness of treatment

систолического артериального давления (САД) в дневное и ночное время на 21% ($p < 0,05$) и 12,8% ($p < 0,05$) соответственно и среднего диастолического артериального давления (ДАД) в дневное и ночное время на 17,9% ($p < 0,05$) и 14% ($p < 0,05$) соответственно.

В группе II сочетание комбинированной терапии и небиволола позволяло улучшить показатель РАС (по данным пробы СДС увеличивались ДС на 34,8% ($p < 0,05$), индекс РАС на 27,9% ($p < 0,05$), существенно не изменялась ДРСmin). При этом достигались целевые антиаритмические эффекты (по данным СМЭКГ уменьшались средняя ЧСС на 16% ($p < 0,01$), количество желудочковых экстрасистол на 72,8%

($p < 0,05$), число эпизодов желудочковой аллоритмии на 79,8% ($p < 0,05$)). Кроме того, по данным СМАД наблюдалось целевое снижение среднего САД в дневное и ночное время на 25,1% ($p < 0,05$) и 18,2% ($p < 0,05$) соответственно и среднего ДАД в дневное и ночное время на 18,6% ($p < 0,01$) и 17,1% ($p < 0,05$) соответственно.

В группе III применение соталолола в дополнение к комбинированной терапии сопровождалось снижением РАС (по данным пробы СДС уменьшались ДС на 12,4% ($p < 0,01$), индекс РАС на 13,7% ($p < 0,01$), существенно не изменялась ДРСmin). При этом достигались целевые антиаритмические эффекты (по данным СМЭКГ уменьшались средняя ЧСС на 18,2%

Таблица 3

Результаты пробы СДС у пациентов с ЖНПС через 24 недели терапии (M±SD)

Table 3

Results of the CRS test in patients with VA after 24 weeks of therapy (M±SD)

Показатель / Indicator	Группа I / Group I (n=40)	Группа II / Group II (n=40)	Группа III / Group III (n=40)
ДРСmin / Duration of synchronism development at the minimal level of the synchronization range	17,1±4,2 $p_{I-II}<0,05$ $p_{I-III}<0,05$	13,1±2,8 $p_{II-III}>0,05$	12,8±3,6
ДС / Synchronization range	5,9±1,7 $p_{I-II}<0,05$ $p_{I-III}>0,05$	10,2±2,5 $p_{II-III}<0,05$	6,8±2,0
Индекс РАС / RAS index	34,7±8,4 $p_{I-II}<0,01$ $p_{I-III}<0,01$	77,4±13,6 $p_{II-III}<0,01$	53,1±12,4

Примечание: p_{I-II} — при сравнении показателя между группами I и II; p_{I-III} — при сравнении показателя между группами I и III; p_{II-III} — при сравнении показателя между группами II и III.

Note: p_{I-II} — when comparing the indicator between groups I and II; p_{I-III} — when comparing the indicator between groups I and III; p_{II-III} — when comparing the indicator between groups II and III.

($p < 0,01$), количество желудочковых экстрасистол на 77,1% ($p < 0,05$), число эпизодов желудочковой аллоритмии на 80,6% ($p < 0,05$). Кроме того, по данным СМАД наблюдалось целевое снижение среднего САД в дневное и ночное время на 24,3% ($p < 0,05$) и 9,1% ($p < 0,05$) соответственно и среднего ДАД в дневное и ночное время на 19,9% ($p < 0,01$) и 19,9% ($p < 0,05$) соответственно.

Изучение межгрупповых различий динамики результатов показало, что только в группе II отмечалось улучшение РАС. Вместе с тем во всех группах регистрировались сопоставимые антиаритмические и гипотензивные эффекты (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе проведено сравнение трех антиаритмических препаратов, обладающих отчетливыми фармакохимическими различиями. При изучении клинической эффективности биспролола, относящегося к группе селективных липофильных антиаритмических препаратов II класса, нами было обращено внимание на его способность стабилизировать клеточные мембраны. В исследованиях BIMS, BISOMET, TIBBS, MIRSA была показана эффективность в отношении профилактики ремоделирования миокарда больных с ХСН и снижения числа острых кардиальных осложнений и общей смертности при ГБ и ИБС [3, 10].

Не менее эффективным липофильным антиаритмическим препаратом II класса является небиволол, обладающий высокой кардиоселективностью, опосредующий вазодилатирующие эффекты вследствие синтеза оксида азота (NO) эндотелием. В отличие от других БАБ, не оказывает негативного влияния на эректильную функцию, а также способствует оптимизации метаболизма жиров и углеводов. В клинических проектах MR NOED, NEBIS, SENIORS при терапии ГБ, ИБС и ХСН небиволол снижал общую смертность и число острых кардиальных

осложнений, вызывал регресс гипертрофии левого желудочка, контролировал артериальную гипертензию [16].

Соталол — гидрофильный неселективный бета-адреноблокатор, проявляющий свойства антиаритмических препаратов III класса, так же как и два предыдущих препарата показал высокую клиническую эффективность. В ранее проведенных клинических проектах, таких как ESVEM, VT-MASS, AVID, соталол предупреждал наджелудочковые нарушения ритма сердца и желудочковые аритмии высоких градаций, способствовал оптимизации артериального давления [9].

В нашем исследовании у пациентов с ЖНПС на фоне ГБ III стадии или ее сочетания с ИБС в составе комбинированной терапии биспролол, небиволол или соталол демонстрировали сопоставимую антиаритмическую и гипотензивную эффективность. При этом выявлялись различия в их влиянии на параметры пробы СДС. Небиволол, в сравнении с биспрололом и соталолом, увеличивал ДС и индекс РАС. Соталол, в сравнении с биспрололом, в меньшей степени увеличивал ДРСmin, менее выражено уменьшал индекс РАС.

В настоящее время отсутствуют убедительные научные данные, объясняющие выявленное в работе разнонаправленное влияние антиаритмических средств на РАС. Мы полагаем, что отличия в способности проникать через гематоэнцефалический барьер, а также различные фармакодинамические и фармакокинетические свойства рассматриваемых лекарственных препаратов определяют направленность и выраженность данных изменений.

Полученные результаты требуют дальнейшего детального изучения в клинических и лабораторных исследованиях. Неоднозначно трактуется значимость глобальных резервных, адаптивных и регуляторных реакций, переоценивается роль вторичных органических и системных патологических изменений. При этом изучение РАС позволяет оценить функциональное состояние организма, влияние на него патологического

процесса и фармакотерапии, что в перспективе позволит оптимизировать и индивидуализировать программу лечения и профилактики кардиоваскулярных осложнений у данной категории пациентов.

ВЫВОДЫ

1. В составе комбинированной терапии бисопролол, небиволол или соталол у пациентов с ЖНПС на фоне ГБ III стадии или ее сочетания с ИБС вызывали равнозначные целевые антиаритмические и гипотензивные эффекты.

2. При назначении небиволола в составе комбинированной терапии у пациентов с ЖНПС на фоне ГБ III стадии или ее сочетания с ИБС регистрировалось увеличение ДС и индекса РАС, в отличие от бисопролола и соталола.

3. У пациентов с ЖНПС и ГБ III стадии или ее сочетания с ИБС применение пробы СДС позволяет определить наиболее оптимальный вариант комбинированной фармакотерапии, не оказывающий негативного влияния на РАС.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

- Евсина О.В. Качество жизни в медицине — важный показатель состояния здоровья пациента (обзор литературы). Личность в

меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. 2013; 1(1): 119–33.

- Канорский С.Г., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Влияние антигипертензивной терапии на регуляторно-адаптивный статус пациентов с хронической сердечной недостаточностью I–II функциональных классов. Российский кардиологический журнал. 2012; 17(5): 46–51.
- Минушкина Л.О. Бисопролол: возможности в лечении артериальной гипертонии. Кардиология. 2012; 52(6): 80–5. eLIBRARY ID: 18736028.
- Носкин Л.А., Рубинский А.В., Романчук А.П. и др. Изучение сердечно-сосудистого и дыхательного синхронизма при различных режимах дыхания. Патогенез. 2018; 16(4): 90–6. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.04.90-96.
- Покровский В.М., Абушкевич В.Г., Потягайло Е.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.
- Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В. и др. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека. Россия. 2009; патент № 86860.
- Трегубов В.Г., Макухин В.В., Фокина К.С., Чирва Т.А. Оценка регуляторно-адаптивных возможностей у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца. Кубанский научный медицинский вестник. 2006; 9: 66–8. eLIBRARY ID: 9286883.
- Трешкур Т.В., Тулинцева Т.Э., Пармон Е.В. и др. Консервативная терапия ишемических желудочковых аритмий: опыт и перспектива. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2013; 6(5): 58–66. eLIBRARY ID: 21064237.
- Шубик Ю.В., Чирейкин Л.В. Соталол в лечении аритмий. Вестник аритмологии. 1998; 10: 80–3. eLIBRARY ID: 9166362.
- Funck-Brentano C., van Veldhuisen D.J., van de Ven L.L.M. et al. Influence of order and type of drug (bisoprolol vs. enalapril) on outcome and adverse events in patients with chronic heart failure: a post hoc analysis of the CIBIS-III trial. Eur J Heart Fail. 2011; 13(7): 765–72. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr051.
- Holter N.J. New method for heart studies. Science. 1961; 134(3486): 1214–20.
- O'Brien E. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. J Hypertens. 2003; 21(5): 821–48.
- Pokrovskii V.M. Alternative view of the mechanism of cardiac rhythmogenesis. Heart, Lung and Circulation. 2003; 12(1): 18–24. DOI: 10.1046/j.1444-2892.2003.00192.
- Pokrovskii V.M., Polischuk L.V. Cardiorespiratory synchronism in estimation of regulatory and adaptive organism status. Journal of Integrative Neuroscience. 2016; 15(1): 19–35. DOI: 10.1142/s0219635216500060.
- Schleifer J.W., Sorajja D., Shen W.K. Advances in the pharmacologic treatment of ventricular arrhythmias. Expert Opin Pharmacother. 2015; 16(17): 2637–51. DOI: 10.1517/14656566.2015.1100170.
- Toblli J.E., DiGennaro F., Giani J.F., Dominici F.P. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. Vascu-



- lar Health and Risk Management. 2012; 8: 151–60. DOI: 10.2147/vhrm.S20669.
17. WMA declaration of Helsinki — ethical principles for medical research involving human subject. World medical association. Режим доступа: URL <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (12.12.2020).
- ## REFERENCES
1. Yevsina O.V. Kachestvo zhizni v meditsine — vazhnyy pokazatel' sostoyaniya zdorov'ya patsiyenta (obzor literatury). [Quality of life in medicine is an important indicator of the patient's health status (literature review)]. *Lichnost' v menyayushchemsya mire: zdorov'ye, adaptatsiya, razvitiye*. 2013; 1(1): 119–33. (in Russian).
 2. Kanorskiy S.G., Tregubov V.G., Pokrovskiy V.M. Vliyaniye antigipertenzivnoy terapii na regulatorno-adaptivnyy status patsiyentov s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu I–II funktsional'nykh klassov. [The influence of antihypertensive therapy on the regulatory and adaptive status of patients with chronic heart failure of functional classes I–II]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2012; 17(5): 46–51. (in Russian).
 3. Minushkina L.O. Bisoprolol: vozmozhnosti v lechenii arterial'noy gipertonii. [Bisoprolol: possibilities in the treatment of arterial hypertension]. *Kardiologiya*. 2012; 52(6): 80–5. eLIBRARY ID: 18736028. (in Russian).
 4. Noskin L.A., Rubinskiy A.V., Romanchuk A.P. i dr. Izucheniye serdechno-sosudistogo i dykhatel'nogo sinkhronizma pri razlichnykh rezhimakh dykhaniya. [Study of cardiovascular and respiratory synchronism under different breathing modes] *Patogenez*. 2018; 16(4): 90–6. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.04.90-96. (in Russian).
 5. Pokrovskiy V.M., Abushkevich V.G., Potyagaylo Ye.G., Pokhot'ko A.G. Serdechno-dykhatel'nyy sinkhronizm: vyavleniye u cheloveka, zavisimost' ot svoystv nervnoy sistemy i funktsional'nykh sostoyaniy organizma. [Cardiorespiratory synchronism: identification in humans, dependence on the properties of the nervous system and functional states of the body]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2003; 34(3): 68–77. (in Russian).
 6. Pokrovskiy V.M., Ponomarev V.V., Artyushkov V.V. i dr. Sistema dlya opredeleniya serdechno-dykhatel'nogo sinkhronizma u cheloveka. [System for determining cardiorespiratory synchronism in humans]. Rossiya, 2009; patent № 86860. (in Russian).
 7. Tregubov V.G., Makukhin V.V., Fokina K.S., Chirva T.A. Otsenka regulatorno-adaptivnykh vozmozhnostey u patsiyentov s zheludochkovymi narusheniyami ritma serdtsa. [Assessment of regulatory and adaptive capabilities in patients with ventricular cardiac arrhythmias]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2006; 9: 66–8. eLIBRARY ID: 9286883. (in Russian).
 8. Treshkur T.V., Tulintseva T.E., Parmon Ye.V. i dr. Konservativnaya terapiya neishemicheskikh zheludochkovykh aritmiy: opyt i perspektiva. [Conservative therapy of non-ischemic ventricular arrhythmias: experience and prospects]. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2013; 6(5): 58–66. eLIBRARY ID: 21064237. (in Russian).
 9. Shubik Yu.V., Chireykin L.V. Sotalol v lechenii aritmiy. [Sotalol in the treatment of arrhythmias]. *Vestnik aritmologii*. 1998; 10: 80–3. eLIBRARY ID: 9166362. (in Russian).
 10. Funck-Brentano C., van Veldhuisen D.J., van de Ven L.L.M. et al. Influence of order and type of drug (bisoprolol vs. enalapril) on outcome and adverse events in patients with chronic heart failure: a post hoc analysis of the CIBIS-III trial. *Eur J Heart Fail*. 2011; 13(7): 765–72. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr051.
 11. Holter N.J. New method for heart studies. *Science*. 1961; 134(3486): 1214–20.
 12. O'Brien E. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2003; 21(5): 821–48.
 13. Pokrovskii V.M. Alternative view of the mechanism of cardiac rhythmogenesis. *Heart, Lung and Circulation*. 2003; 12(1): 18–24. DOI: 10.1046/j.1444-2892.2003.00192.
 14. Pokrovskii V.M., Polischuk L.V. Cardiorespiratory synchronism in estimation of regulatory and adaptive organism status. *Journal of Integrative Neuroscience*. 2016; 15(1): 19–35. DOI: 10.1142/s0219635216500060.
 15. Schleifer J.W., Sorajja D., Shen W.K. Advances in the pharmacologic treatment of ventricular arrhythmias. *Expert Opin Pharmacother*. 2015; 16(17): 2637–51. DOI: 10.1517/14656566.2015.1100170.
 16. Toblli J.E., DiGennaro F., Giani J.F., Dominici F.P. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. *Vascular Health and Risk Management*. 2012; 8: 151–60. DOI: 10.2147/vhrm.S20669.
 17. WMA declaration of Helsinki — ethical principles for medical research involving human subject. World medical association. Accesses: URL <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (12.12.2020).