Нажалкина Н. М., Трегубов В. Г., Покровский В. М.
ФГБОУ ВО «КубГМУ» МЗ РФ, 350063, Краснодар, ул. Седина, д. 4

РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС В ОПРЕДЕЛЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ БИСОПРОЛОЛА И СОТАЛОЛА У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ТАХИКАРДИЕЙ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Ключевые слова: регуляторно-адаптивный статус, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия, бисопролол, соталол

Ссылка для цитирования: Нажалкина Н. М., Трегубов В. Г., Покровский В. М. Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности бисопролола и соталола у пациентов с пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией и гипертонической болезнью. Кардиология 2017;57(51):345–354

РЕЗЮМЕ

Цель. Определение эффективности терапии бисопрололом и соталолом пациентов с пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией (СВТ) и гипертонической болезнью (ГБ) с учетом их влияния на регуляторно-адаптивный статус (РАС). **Материалы и методы.** В исследовании участвовали 49 пациентов с пароксизмальной СВТ на фоне ГБ II–III стадий, которых рандомизировали в две группы для лечения бисопрололом ($6,9 \pm 2,2$ мг/сут., $n=25$) или соталолом ($162,5 \pm 46,2$ мг/сут., $n=24$). В составе комбинированной терапии назначались лизиноприл ($14,5 \pm 3,9$ и $14,3 \pm 4,7$ мг/сут.), а при наличии показаний – аторвастатин ($15,4 \pm 3,8$ мг/сут., $n=9$ и $16,0 \pm 4,8$ мг/сут., $n=10$), ацетилсалициловая кислота ($91,5 \pm 14,7$ мг/сут., $n=12$ и $94,1 \pm 16,5$ мг/сут., $n=14$). Исходно и через 6 мес. терапии проводились: количественная оценка РАС (посредством пробы сердечно-дыхательного синхронизма), ЭхоКГ, триплексное сканирование брахиоцефальных артерий, тредмил-тест, тест 6-мин ходьбы, суточное мониторирование АД и ЭКГ, субъективная оценка качества жизни. **Результаты.** Обе схемы комбинированной фармакотерапии сопоставимо улучшали структурное и функциональное состояния сердца, повышали толерантность к физической нагрузке, контролировали артериальную гипертензию, эффективно подавляли пароксизмы СВТ, улучшали качество жизни. При этом соталол в меньшей степени снижал РАС в сравнении с бисопрололом. **Заключение.** У пациентов с пароксизмальной СВТ на фоне ГБ II–III стадий применение соталола в составе комбинированной терапии может быть предпочтительней ввиду меньшего негативного влияния на РАС в сравнении с бисопрололом.

Nazhalkina N. M., Tregubov V. G., Pokrovsky V. M.
Kuban State Medical University, Sedina str. 4, Krasnodar, Russia 350063

REGULATORY ADAPTIVE STATUS IN DETERMINING THE EFFECTIVENESS OF BISOPROLOLUM AND SOTALOLUM IN PATIENTS WITH HYPERTENSIVE DISEASE AND PAROXYSMAL SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA

Keywords: regulatory and adaptive status, paroxysmal supraventricular tachycardia, bisoprolol, sotalolum

For citation: Nazhalkina N. M., Tregubov V. G., Pokrovsky V. M. Regulatory adaptive status in determining the effectiveness of bisoprololum and sotalolum in patients with hypertensive disease and paroxysmal supraventricular tachycardia. Kardiologiia. 2017;57(51):345–354

SUMMARY

Aim. To determine efficacy of bisoprolol and sotalol treatments in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia (SVT) and essential hypertension (EH) considering effects of these treatments on the regulatory adaptive status (RAS). **Materials and methods.** The study included 49 patients with paroxysmal SVT associated with stage II–III EH randomized to two groups of either bisoprolol (6.9 ± 2.2 mg/day, $n=25$) or sotalol (162.5 ± 46.2 mg/day, $n=24$) treatment. Lisinopril (14.5 ± 3.9 and 14.3 ± 4.7 mg/day) and, if indicated, atorvastatin (15.4 ± 3.8 mg/day, $n=9$ and 16.0 ± 4.8 mg/day, $n=10$), and acetylsalicylic acid (91.5 ± 14.7 mg/day, $n=12$ and 94.1 ± 16.5 mg/day, $n=14$) were administered as a part of combination therapy. Quantitative evaluation of RAS (cardiorespiratory synchronism test), EchoCG, triplex scanning of brachiocephalic arteries, treadmill test, 6-min walk test, 24-h BP and ECG monitoring, and subjective assessment of the quality of life were performed at baseline and after 6 months of therapy. **Results.** Both regimens of the combination drug therapy comparably improved the structural and functional status of the heart, increased exercise tolerance, effectively suppressed SVT paroxysms, and improved the quality of life. In this process, sotalol reduced RAS to a lesser extent than bisoprolol. **Conclusion.** In patients with paroxysmal SVT associated with stage II–III EH, the sotalol treatment as a part of the combination therapy may be preferable due to fewer adverse effects on RAS compared to bisoprolol.

Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия (СВТ) является наиболее частой формой нарушений сердечного ритма (около 20% от общего числа аритмий). Она зачастую субъективно плохо переносится больными, отрицательно влияет на клиническое состояние и может быть предиктором негативного прогноза. Среди всех нарушений ритма сердца пароксизмальная СВТ занимает ведущее место в структуре обращаемости за экстренной медицинской помощью. Наиболее распространенные причины пароксизмальной СВТ – гипертоническая болезнь (ГБ) и ИБС. Частые и продолжительные пароксизмы СВТ индуцируют аритмогенную дилатацию миокарда и симптомную ХСН [1].

Чрезмерная суправентрикулярная эктопическая активность коррелирует с риском развития фибрилляции предсердий, ишемического инсульта и сердечно-сосудистой смерти даже в отсутствие органических поражений сердца [2]. При определенных условиях пароксизмальная СВТ способствует формированию клинически и прогностически более сложных нарушений ритма сердца [3]. Возникающие синкопе, приступы Морганьи–Адамс–Стокса и внезапная сердечная смерть в ряде случаев позволяют относить пароксизмальную СВТ к потенциально опасным для жизни сердечным аритмиям [4].

Для медикаментозной терапии пароксизмальной СВТ неишемического и ишемического генеза наиболее часто используются бета-адреноблокаторы (β -АБ) [5]. Обоснованием для их назначения служит блокада симпатoadrenalовой системы, часто находящейся в состоянии патологической гиперактивации [6]. β -АБ обладают антифибрилляторным, гипотензивным и антиангинальным действием, благодаря чему достоверно снижают риск внезапной сердечной смерти больных с органической патологией сердца [7]. Наряду с улучшением прогноза β -АБ уменьшают ремоделирование сердца, замедляют прогрессирование ХСН и снижают число госпитализаций. Позитивные эффекты β -АБ опосредованы прямым влиянием на электрофизиологические параметры сердца и длительной нейрогуморальной модуляцией [8].

Однако терапия β -АБ иногда может сопровождаться усугублением уже имеющейся аритмии. Отрицательное хроно-, дромо- и инотропное действие лимитирует назначение β -АБ при брадикардиях, атриовентрикулярных блокадах, артериальной гипотензии, тяжелой систолической дисфункции ЛЖ [9]. Проаритмические эффекты β -АБ являются причиной неблагоприятного исхода у 10–12% пациентов с ИБС [10]. Это обуславливает выбор препаратов, избирательно устраняющих аритмию и не ухудшающих функциональное состояние организма.

Предполагая возможное разнонаправленное действие β -АБ, контроль эффективности медикаментозной терапии должен осуществляться чувствительными методами диагностики, определяющими не только их антиаритмические и органопротективные эффекты, но и функциональное состояние целостного организма, его способность 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 [11].

Традиционные способы оценки функционального состояния, как правило, базируются на изучении динамики только одной вегетативной реакции: с помощью электрокардиографии, контроля АД, вариабельности сердечного ритма, функции внешнего дыхания, терморегуляции, кожно-гальванических тестов [12]. В литературе нет сведений о контроле влияния β -АБ на РАС пациентов с пароксизмальной СВТ. Не исключено, что внутригрупповая гетерогенность β -АБ, опосредуя различные клинические и гемодинамические эффекты, оказывает различное влияние на РАС. Следовательно, выбор оптимальных β -АБ, эффективно подавляющих пароксизмы СВТ, положительно действующих как на органы-мишени, так и на РАС, представляется актуальным.

Цель исследования – определить эффективность применения биспролола и соталола у пациентов с пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией на фоне гипертонической болезни, учитывая их влияние на регуляторно-адаптивный статус.

Материал и методы

В исследование включено 50 пациентов с пароксизмальной СВТ. После рандомизации (методом случайной выборки) в первой группе ($n=25$, 13 мужчин и 12 женщин, возраст $54,4 \pm 10,2$ лет) назначался биспролол (конкор фирмы Nycomed, Норвегия) $6,9 \pm 2,2$ мг/сутки, во второй группе ($n=24$, 11 мужчин и 13 женщин, возраст $52,2 \pm 10,6$ лет) – соталол (сотатегексал фирмы Salutas Pharma, Германия) $162,5 \pm 46,2$ мг/сутки. Начальная доза биспролола составляла 2,5 мг/сутки в 1 прием, соталола – 80 мг/сутки в 2 приема. Дозы препаратов титровались с интервалом 2–4 недели до 10 мг/сутки и 320 мг/сутки соответственно, с учетом показателей гемодинамики и индивидуальной переносимо-

сти. В составе комбинированной терапии все пациенты получали лизиноприл (диротон фирмы Gedeon Richter, Венгрия) $14,5 \pm 3,9$ мг/сутки и $14,3 \pm 4,7$ мг/сутки, а при наличии показаний – аторвастатин (липримар фирмы Pfizer, США) $15,4 \pm 3,8$ мг/сутки, $n=9$ и $16,0 \pm 4,8$ мг/сутки, $n=10$, ацетилсалициловую кислоту (тромбо АСС фирмы Lannacher, Австрия) $91,5 \pm 14,7$ мг/сутки, $n=12$ и $94,1 \pm 16,5$ мг/сутки, $n=14$ соответственно. В первой группе длительность ГБ составляла $7,4 \pm 2,4$ года, диастолическая дисфункция ЛЖ регистрировалась у 18 пациентов, во второй – $6,7 \pm 2,4$ года и у 17 пациентов соответственно.

Критерии включения: пациенты в возрасте от 30 до 70 лет с симптомными неустойчивыми (продолжительностью от 10 до 30 секунд) пароксизмами СВТ по данным суточного мониторирования (СМ) ЭКГ на фоне ГБ II–III стадий с сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ $\geq 50\%$), которые в течение предшествующих 10 дней не принимали ни один из препаратов тестируемых групп и дали письменное согласие на участие в исследовании после ознакомления с его протоколом.

Критерии исключения: алкогольная и наркотическая зависимость, острые церебральные и/или коронарные

события в предшествующие 12 месяцев, ИБС и все формы стенокардии, артериальная гипертензия 3 степени, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, синоатриальная и атрио-вентрикулярная блокады, ХСН III–IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, 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 Российской Федерации (протокол №34 от 27.02.2015 г.).

Исходно и через 6 месяцев фармакотерапии выполнялись:

- количественная оценка РАС посредством пробы САД на программно-аппаратном комплексе ВНС МИКРО (Россия)* с определением индекса РАС (индекс РАС = диапазон синхронизации (ДС)/дли-

* – Покровский В. М., Пономарев В. В., Артюшков В. В., Фомина Е. В., Гриценко С. Ф., Полищук С. В.
Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека. Патент №86860.

24 ЧАСА **НОВАЯ ФОРМА**

ОТ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО КРИЗИСА К КОМФОРТНОЙ ЖИЗНИ

Базовый антиишемический препарат. Теперь 1 капсула в день

30 капсул
ПРЕДУКТАЛ® ОД 80 мг
Триметазидин
Капсулы с пролонгированным высвобождением

СОСТАВ: * 1 твердая капсула с пролонгированным высвобождением содержит триметазидина дигидрохлорида 80 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ * Длительная терапия ишемической болезни сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии в составе монотерапии или комбинированной терапии. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ* Внутрь, по 1 капсуле 1 раз в сутки, утром, во время завтрака. Оценка пользы от лечения может быть проведена после трех месяцев приема препарата. Прием препарата следует прекратить, если за это время улучшения не наступило. Пациенты с почечной недостаточностью/пациенты старше 75 лет: у пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени тяжести (КК 30–60 мл/мин) рекомендуется снижение дозы, т.е. 1 таблетка, содержащая 35 мг триметазидина в день. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ * Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие, связанные с ними двигательные нарушения. Тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин). Непереносимость фруктозы/сахарозы, наличие синдрома глюкозо-галактозной мальабсорбции, сахарозо-изомальтозной недостаточности и других ферментопатий, связанных с непереносимостью сахарозы, входящей в состав препарата. Из-за отсутствия достаточного количества клинических данных пациентам до 18 лет назначение препарата не рекомендуется. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ * Предуктал® ОД не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать лечение (лекарственную терапию или проведение процедуры реваскуляризации). Предуктал® ОД может вызывать или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезию, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться случаи падения, связанные с неустойчивостью в позе Ромберга и «шаткостью» походки или выраженным снижением АД, особенно, у пациентов, принимающих гипотензивные препараты. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ * БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ * Не рекомендуется во время беременности. Не следует применять в период грудного вскармливания. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ВЫСОКОЙ СКОРОСТИ ПСИХОМОТОРНЫХ РЕАКЦИЙ * Наблюдались случаи головокружения и сонливости, что может повлиять на способность к управлению автотранспортом и выполнению работ, требующих повышенной скорости физической и психической реакции. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ * Часто: боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, астения, головокружение, головная боль, кожная сыпь, зуд, крапивница, астения. Редко: ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общей слабостью, головокружением или потерей равновесия, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица. Неустойчивая частота сердечных сокращений, симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), «шаткость» походки, синдром «беспокойных ног», другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушения сна (бессонница, сонливость), острый генерализованный экзатематозный пустулез, отек Квинке, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА * Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Триметазидин не оказывает прямого воздействия на показатели гемодинамики. ФОРМА ВЫПУСКА * Капсулы с пролонгированным высвобождением 80 мг. По 10 капсул в блистер из ПА/Ал/ПВХ-пленки и фольги алюминиевой. По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

тельность развития СДС на минимальной границе ДС×100). Индекс РАС: 100 и более – РАС высокий, 99–50 – хороший, 49–25 – удовлетворительный, 24–10 – низкий, 9 и менее – неудовлетворительный [13]. Диапазон синхронизации – разность между минимальной и максимальной границами реализации СДС, выражаемая синхронными кардиореспираторными циклами в минуту. Используемый для получения СДС программно-аппаратный комплекс позволяет синхронно регистрировать ЭКГ, пневмограмму и отметку подачи комбинированного сигнала (зрительного и звукового). Процесс исследования СДС состоит из серии проб. После оценки исходных показателей ЭКГ и пневмограммы испытуемому предлагают дышать в такт сигналу. Частота сигналов задается автоматически, а продолжительность каждой пробы колеблется от 20 до 60 секунд. Цель – установление синхронизации между заданным ритмом дыхания и сердцебиениями. Исследование проводится с 5% ростом частоты сигналов в последующей пробе до тех пор, пока не прекратится развитие СДС. На записи это устанавливается измерением интервала R-R ЭКГ, расстояния между идентичными элементами пневмограммы и отметками подачи сигнала, задающего ритм дыхания. Если все перечисленные

параметры равны, то констатируется наличие СДС (рис. 1–4).

- ЭхоКГ в В- и М-режимах, с оценкой диастолической функции ЛЖ при импульсноволновой 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;
- тредмил-тест на аппарате SHILLER CARDIOVIT CS 200 (Швейцария) для выявления скрытой коронарной недостаточности и оценки толерантности к физической нагрузке;
- тест 6-мин ходьбы (ТШМХ) для подтверждения или исключения ХСН, определения ее ФК;
- СМ АД в течение 24 часов на аппарате МН СДП 2 (Россия) для определения суточного профиля АД, контроля эффективности фармакотерапии;
- СМ ЭКГ в течение 24 часов на аппарате МИОКАРД ХОЛТЕР (Россия) для выявления пароксизмальной ФП, контроля эффективности фармакотерапии;

Рис. 1. Исходные показатели пробы СДС

Здесь и далее 1 – электрокардиограмма; 2 – пневмограмма; цифры – частота сердечных сокращений и дыхания.

Рис. 2. Начало пробы СДС

Рис. 3. Минимальная граница диапазона синхронизации

Рис. 4. Минимальная граница диапазона синхронизации

Таблица 1. Показатели СМ ЭКГ и опросника КЖ пациентов с пароксизмальной СВТ на фоне ГБ II–III стадий исходно и через 6 месяцев терапии с применением бисопролола или соталола ($M \pm SD$)

Показатель	Бисопролол (n=25)		Соталол (n=24)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
Средняя ЧСС, в минуту Δ	73,4 $\pm$ 8,3	65,0 $\pm$ 6,8** –9,4 $\pm$ 3,1	77,1 $\pm$ 9,8	61,5 $\pm$ 6,4** –14,6 $\pm$ 7,4
Суправентрикулярная экстрасистолия Δ	860,5 $\pm$ 201,6	176,2 $\pm$ 72,2* –684,2 $\pm$ 170,4	878,5 $\pm$ 273,3	151,4 $\pm$ 33,8* –726,7 $\pm$ 402,6
Эпизоды суправентрикулярной аллоритмии Δ	103,1 $\pm$ 21,2	25,0 $\pm$ 5,2* –77,9 $\pm$ 43,1	109,8 $\pm$ 16,5	13,1 $\pm$ 2,8 –96,4 $\pm$ 52,5
Неустойчивые пароксизмы СВТ Δ	18,1 $\pm$ 2,2	4,9 $\pm$ 1,2* –11,2 $\pm$ 6,4	13,8 $\pm$ 3,2	2,6 $\pm$ 0,6* –11,4 $\pm$ 6,3
КЖ, баллы Δ	34,7 $\pm$ 11,5	22,9 $\pm$ 7,6* –12,8 $\pm$ 7,2	42,0 $\pm$ 9,9	24,7 $\pm$ 7,1** –17,5 $\pm$ 9,3*

Здесь и далее * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ при сравнении с исходным значением показателя или динамики показателя между группами; СВТ – суправентрикулярная тахикардия, КЖ – качество жизни.

- оценка качества жизни (КЖ) с применением опросника для определения КЖ больного с аритмией [14].

Статистическая обработка проводилась методами 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

Таблица 2. Основные параметры пробы САС пациентов с пароксизмальной СВТ на фоне ГБ II–III стадий исходно и через 6 месяцев терапии с применением бисопролола или соталола ($M \pm SD$)

Показатель	Бисопролол (n=25)		Соталол (n=24)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
Длительность развития САС на минимальной границе ДС, КЦ Δ	15,8 $\pm$ 4,7	20,7 $\pm$ 5,5* 5,1 $\pm$ 1,7	15,6 $\pm$ 4,4	15,8 $\pm$ 3,1 0,6 $\pm$ 0,7
ДС, КРЦ в минуту Δ	7,2 $\pm$ 2,2	5,4 $\pm$ 1,8* –3,2 $\pm$ 0,8	9,2 $\pm$ 1,3	8,6 $\pm$ 1,0** –0,8 $\pm$ 1,1
Индекс РАС Δ	43,6 $\pm$ 13,9	28,6 $\pm$ 9,5* –18,4 $\pm$ 6,1	67,1 $\pm$ 21,3	55,6 $\pm$ 16,8** –9,8 $\pm$ 8,4**

САС – сердечно-дыхательный синхронизм, ДС – диапазон синхронизации, КЦ – кардиоциклы, КРЦ – кардиореспираторные циклы, РАС – регуляторно-адаптивный статус.

Трайкор

145 мг Фенофибрат

Для лечения дислипидемии*
при сахарном диабете II типа

Поможет остановить разрушения*

Осложнения
сахарного диабета
II типа

* В соответствии с клиническими рекомендациями «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом» гиплипидемическая терапия (статины, фибраты) должна назначаться для профилактики макрососудистых осложнений у больных с сахарным диабетом и с целью коррекции дислипидемии.

ООО «Эбботт Лэбораториз», 125171, Москва,
Ленинградское шоссе, д. 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис»,
Тел.: (495) 258-4280, факс: (495) 258-42-81, www.abbott-russia.ru

Трайкор, 145 мг

МНН: Фенофибрат. **Регистрационный номер:** ЛСР-002450/06. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой, 145 мг. **Показания к применению:** Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия изолированная или смешанная (дислипидемия тип IIa, IIb, III, IV, V по классификации Фредриксона) у пациентов, для которых диета или другие немедикаментозные лечебные мероприятия (например, снижение массы тела или увеличение физической активности) оказались неэффективными, особенно при наличии связанных с дислипидемией факторов риска, таких как артериальная гипертензия и курение. Для лечения вторичной гиперлипидотемии препарат применяется в тех случаях, когда гиперлипидотемия сохраняется, несмотря на эффективное лечение основного заболевания (например, дислипидемия при сахарном диабете). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к фенофибрату или другим компонентам лекарственного средства; тяжелые нарушения функции печени – класс C по шкале Чайлд-Пью (включая билирубинный цирроз и персистирующее нарушение функции печени неясной этиологии); тяжелое и умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина ниже 60 мл/мин для данной дозировки препарата); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); наличие в анамнезе фотосенсибилизации или фототоксичности при лечении фибратами или кетопрофеном; заболевания желчного пузыря в анамнезе; период грудного вскармливания, врожденная галактоземия, недостаточность лактазы, нарушение всасывания глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозу); врожденная фруктоземия, недостаточность сахаразы-изомальтазы (препарат содержит сахарозу); пациенты с аллергией к арахису, арахисовому маслу, соевому лецитину или родственным продуктам в анамнезе (в связи с риском развития реакции повышенной чувствительности); хронический или острый панкреатит, за исключением случаев острого панкреатита, обусловленного выраженной гипертриглицеридемией. **С осторожностью:** У пациентов с факторами, предрасполагающими к развитию миопатии и/или рабдомиолиза, включая возраст старше 70 лет, отягощенный анамнез по наследственным мышечным заболеваниям, гипотиреоз и злоупотребление алкоголем (см. раздел «Особые указания»); применение при беременности; при одновременном приеме пероральных антикоагулянтов, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания, Фertility.** Клинические данные по влиянию препарата на фертильность у мужчин или женщин отсутствуют, однако исследования на животных продемонстрировали обратное действие на фертильность препарата Трайкор. **Беременность.** Отсутствуют достаточные данные о применении фенофибрата беременными. В экспериментах на животных тератогенный эффект фенофибрата не наблюдался. Эмбриотоксичность отмечалась при назначении в ходе доклинических испытаний доз, токсичных для материнского организма. Потенциальный риск для человека неизвестен. Поэтому применять препарат во время беременности можно только после тщательной оценки соотношения ожидаемой пользы к возможному риску. **Период грудного вскармливания.** Недостаточно информации об экскреции фенофибрата и/или его метаболитов в грудное молоко. Нельзя исключить риск для грудных детей. Не следует применять препарат во время грудного вскармливания. При необходимости применения препарата в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. **Способ применения и дозы.** Необходимо продолжать соблюдать гиполипидемическую диету, которой пациент придерживался до начала лечения препаратом Трайкор 145 мг. Таблетки Трайкор 145 мг следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой. Трайкор 145 мг можно принимать в любое время дня, независимо от времени приема пищи. **Взрослые.** По одной таблетке препарата Трайкор 145 мг один раз в сутки. Пациенты, принимающие по одной капсуле фенофибрата микронизированного 200 мг или по одной таблетке фенофибрата микронизированного 160 мг (возможно применение препарата Трайкор в дозе 160 мг) в сутки, могут перейти на прием 1 таблетки препарата Трайкор 145 мг без дополнительной коррекции дозы. **Пожилые пациенты без почечной недостаточности.** Рекомендуется принимать стандартную дозу для взрослых (1 таблетка в сутки). Эффективность терапии следует оценивать по концентрации липидов (общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов) в сыворотке крови. При отсутствии терапевтического эффекта после нескольких месяцев терапии (как правило, после 3-х месяцев) следует рассмотреть целесообразность назначения сопутствующей или альтернативной терапии. **Пациенты с нарушениями функции печени.** В связи с недостаточным количеством накопленных данных по применению препарата Трайкор у пациентов с нарушениями функции печени, не представляется возможным дать рекомендации по применению препарата у данной категории больных. **Пациенты с нарушениями функции почек.** Пациентам с легкой хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина выше 60 мл/мин) коррекция дозы не требуется. **Побочное действие*.** Признаки и симптомы расстройства желудочно-кишечного тракта (боль в животе, тошнота, рвота, диарея, метеоризм), повышение активности сывороточных трансаминаз. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка.** В большинстве случаев о симптомах передозировки не сообщалось. Специфический антидот неизвестен. При подозрении на передозировку следует назначить симптоматическое лечение. Гемодиализ неэффективен. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Фенофибрат усиливает эффект пероральных антикоагулянтов и может повысить риск кровотечений, что связано с вытеснением антикоагулянта из мест связывания с белками плазмы крови. Описано несколько тяжелых случаев обратного снижения почечной функции во время одновременного лечения фенофибратом и циклопорином. При приеме фенофибрата одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или другими фибратами повышается риск серьезного токсического воздействия на мышечные волокна. Таковую комбинацию терапию следует проводить с осторожностью и тщательно контролировать состояние пациентов на предмет наличия признаков токсического влияния на мышечную ткань. При одновременном применении фенофибрата и глицезона сообщалось о нескольких случаях обратного парадоксального снижения холестерина ЛПНП. Поэтому при проведении одновременной терапии рекомендуется контроль концентрации холестерина ЛПНП, и в случае выраженного снижения концентрации холестерина ЛПНП препараты отменить. Пациенты, применяющие фенофибрат совместно с лекарственными препаратами, метаболизируемыми изоферментами CYP2C19, CYP2A6 и особенно CYP2C9 с узким терапевтическим индексом, должны находиться под тщательным наблюдением и, при необходимости, рекомендуется корректировать дозы этих препаратов. **Особые указания.** **Функции печени:** рекомендуется контролировать активность трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ)) каждые 3 месяца в течение первых 12 месяцев и периодически в течение дальнейшего лечения. Пациенты, у которых на фоне лечения повысилась активность трансаминаз, требуют внимания, и в случае повышения активности АЛТ и АСТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы прием препарата прекращают. При появлении симптомов гепатита (желтуха, кожный зуд) следует провести лабораторные исследования и, в случае подтверждения диагноза гепатит, отменить препарат Трайкор. **Пациенты:** были описаны случаи развития панкреатита в период лечения препаратом Трайкор. **Мышцы:** при приеме препарата Трайкор и других лекарственных средств, снижающих концентрацию липидов, описаны случаи токсического влияния на мышечную ткань, с или без почечной недостаточности, включая очень редкие случаи рабдомиолиза. Частота такого нарушения повышается в случае гиповитаминоза и почечной недостаточности в анамнезе. Токсическое влияние на мышечную ткань может быть заподозрено на основании жалоб пациента на слабость, диффузную миалгию, миозит. Мышечные спазмы и судороги и/или выраженного повышения активности креатининфосфокиназы (КФК) (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы). В этих случаях лечение препаратом Трайкор 145 мг необходимо прекратить. **Повышенная концентрация креатинина:** в случае повышения концентрации креатинина более чем на 50 % выше верхней границы нормы лечение следует приостановить. Рекомендуется определять концентрацию креатинина в первые 3 месяца и периодически в течение дальнейшего лечения. **Влияние на способность к управлению транспортными средствами и другими механизмами.** Трайкор 145 мг не влияет или влияет в минимальной степени на способность к вождению транспортного средства и управлению механизмами (риск развития головокружения). **Условия отпуска из аптек.** По рецепту.

* Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 30.03.2017 на основании ИМП от 10.03.2017.
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

RU18162021a от 26.05.2017

$p < 0,05$. Анализировались данные пациентов, полностью выполнивших протокол исследования.

Результаты

По данным СМ ЭКГ на фоне терапии с применением биспролола уменьшались средняя ЧСС (на 11,4%), количество наджелудочковых экстрасистол (на 79,5%), количество эпизодов наджелудочковой аллоритмии (на 75,8%), количество пароксизмов СВТ за сутки (на 72,9%). В результате терапии с применением соталола уменьшались средняя ЧСС (на 20,2%), количество наджелудочковых экстрасистол (на 82,8%), количество эпизодов наджелудочковой аллоритмии (на 88,1%), количество пароксизмов СВТ за сутки (на 81,2%). Полученные результаты свидетельствуют о сопоставимой эффективности двух схем фармакотерапии в группах.

Таблица 3. Показатели ЭхоКГ и триплексного сканирования брахиоцефальных артерий пациентов с пароксизмальной СВТ на фоне ГБ II–III стадий исходно и через 6 месяцев терапии с применением биспролола или соталола (M±SD)

Показатель	Биспролол (n=25)		Соталол (n=24)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
КДР ЛЖ, мм	46,1±4,8	43,3±4,4*	46,5±2,4	44,2±2,4*
Δ		-2,7±1,6		-2,3±1,1
ЗС ЛЖ, мм	8,9±1,1	8,1±1,1	9,2±0,8	8,4±0,6
Δ		-0,8±0,8		-0,7±1,0
МЖП, мм	9,5±1,1	8,3±1,3	9,9±0,8	8,4±0,8
Δ		-1,2±0,7		-1,4±0,8
ФВ ЛЖ, %	66,0±3,0	65,0±5,0	66,3±2,1	66,9±3,4
Δ		-0,8±0,7		0,2±0,1
ЛП, мм	36,3±4,4	35,2±4,6*	37,0±4,0	36,1±4,2*
Δ		-1,2±1,0		-1,1±0,8
VE, см/с	77,3±15,6	81,6±19,0*	75,4±16,1	79,2±17,4*
Δ		4,8±2,9		3,6±3,0
VA, см/с	75,9±11,6	70,2±12,7*	72,2±12,1	65,8±12,8**
Δ		-5,2±3,1		-6,2±14,8
VE/VA	1,1±0,3	1,3±0,4**	1,0±0,3	1,2±0,3*
Δ		0,2±0,5		0,2±0,3
Ve', см/с	9,0±2,1	11,1±2,9**	8,8±2,1	10,4±3,2**
Δ		2,1±1,7		2,1±1,5
VE/Ve'	9,5±3,0	7,7±2,1*	9,1±2,7	6,9±1,8*
Δ		-1,8±1,5		-2,1±1,2
DTE, мс	236,8±65,5	291,0±73,7**	245,7±54,6	302,1±58,1**
Δ		54,2±28,1		57,8±31,2
IVRT ЛЖ, мс	95,4±21,7	107,3±31,9	91,6±15,5	101,0±33,4
Δ		11,8±20,2		9,3±13,9
КИМ ОСА, мм	0,82±0,11	0,81±0,13	0,84±0,16	0,81±0,12
Δ		-0,01±0,01		-0,03±0,05

КДР – конечный диастолический размер, ЗС – задняя стенка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЛП – передне-задний диаметр левого предсердия, VE – пиковая скорость транзитного диастолического потока E, VA – пиковая скорость транзитного диастолического потока A, DTE – время замедления транзитного диастолического потока E, IVRT – время изоволюметрического расслабления, Ve' – пиковая скорость подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу, КИМ ОСА – комплекс интима-медия общей сонной артерии.

По данным опросника КЖ пациентов с аритмией сумма негативных баллов уменьшалась на фоне терапии с биспрололом на 34%, в результате терапии с соталолом – на 41,2%. Следовательно, лечение с применением соталола сопровождалось более выраженным улучшением КЖ, чем при лечении с биспрололом (табл. 1).

По данным пробы СДС на фоне терапии с применением биспролола увеличивалась длительность развития СДС на минимальной границе ДС (на 31%); уменьшались ДС (на 25%) и индекс РАС (на 34,4%). Полученные изменения демонстрируют снижение РАС. В результате терапии с применением соталола уменьшались ДС (на 6,5%) и индекс РАС (на 17,1%); существенно не изменялась длительность развития СДС на минимальной границе ДС. Указанные сдвиги демонстрируют меньшее снижение РАС в сравнении с биспрололом (табл. 2).

По данным ЭхоКГ на фоне терапии с применением биспролола увеличивались пиковая скорость транзитного диастолического потока E (V_E) (на 5,6%), отношение V_E и пиковой скорости транзитного диастолического потока A (V_A) (V_E/V_A) (на 18,2%), пиковая скорость подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (Ve') (на 23,3%), время замедления транзитного диастолического потока E (DT_E) (на 22,9%); уменьшались конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ (на 6,1%), передне-задний размер левого предсердия (ЛП) (на 3%), отношение V_E и Ve' (V_E/Ve') (на 18,9%), V_A (на 7,5%); существенно не изменялись толщина задней стенки (ЗС) ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) ЛЖ, ФВ ЛЖ и время изоволюметрического расслабления (IVRT) ЛЖ. В результате терапии с применением соталола увеличивались V_E (на 5%), V_E/V_A (на 20%), Ve' (на 18,2%), DT_E (на 23%); уменьшались КДР ЛЖ (на 4,9%), передне-задний размер ЛП (на 2,4%), V_A (на 8,9%), V_E/Ve' (на 24,2%); существенно не изменялись толщина ЗС ЛЖ, толщина МЖП ЛЖ, ФВ ЛЖ, и IVRT ЛЖ. Таким образом, обе схемы комбинированной фармакотерапии сопоставимо улучшают структурные и функциональные показатели сердца.

Триплексное сканирование брахиоцефальных артерий существенной динамики толщины КИМ общей сонной артерии в сравниваемых группах не выявляло (табл. 3).

По данным тредмил-теста на фоне терапии с применением биспролола увеличивалась максимальная нагрузка (на 17%); уменьшалось двойное произведение (на 7,4%). В результате терапии с применением соталола увеличивалась максимальная нагрузка (на 11%); уменьшалось двойное произведение (на 12,8%). Следовательно, обе схемы фармакотерапии сопоставимо повышали толерантность к физической нагрузке.

Таблица 4. Показатели тредмил-теста и ТШМХ пациентов с пароксизмальной СВТ на фоне ГБ II–III стадий исходно и через 6 месяцев терапии с применением бисопролола или соталола (M±SD)

Показатель	Бисопролол (n=25)		Соталол (n=24)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
Двойное произведение Δ	278,5±28,2	258,0±21,5* –19,1±5,9	280,5±34,5	244,6±26,1* –37,4±21,8
Максимальная нагрузка, METs Δ	8,8±2,7	10,3±3,3* 1,5±0,9	9,1±2,1	10,1±2,9** 1,1±0,7
Дистанция ТШМХ, м Δ	423,6±55,0	495,2±43,6* 70,5±28,5	453,5±45,8	520,6±50,4* 68,9±30,0

ТШМХ – тест 6-мин ходьбы.

По данным ТШМХ на фоне терапии с применением бисопролола увеличивалась пройденная дистанция (на 16,9%); у 32% пациентов снижался ФК ХСН от II к I, в 12% случаев ХСН не регистрировалась. В результате терапии с применением соталола увеличивалась пройденная дистанция (на 14,8%); у 29% пациентов снижался ФК ХСН от II к I, в 13% случаев ХСН не регистрировалась. Следовательно, обе схемы фармакотерапии в равной степени снижали ФК ХСН (табл. 4).

По данным СМ АД адекватный контроль артериальной гипертензии осуществлялся в обеих группах. При этом целевое АД достигалось у 88% пациентов, получавших бисопролол, и у 83% – соталол.

На фоне терапии с применением бисопролола побочные эффекты возникали в 12% случаев: сухой кашель (n=1), эректильная дисфункция (n=1), сонливость (n=1). В результате терапии с применением соталола побочные эффекты регистрировались в 17% случаев: сухой кашель (n=2), диспепсия (n=1), сонливость (n=1). Указанные проявления носили слабовыраженный и преходящий характер, не требовали отмены лечения и/или исключения из исследования.

Обсуждение

Показано, что у пациентов с ХСН I–II ФК на фоне ГБ II стадии монотерапия β-АБ метопролола сукцинатом или комбинированная терапия с его применением при положительных кардиотропных эффектах не способствовали повышению РАС. При этом отсутствие контроля артериальной гипертензии сопровождалось ухудшением РАС [15]. У больных ХСН III ФК метопролола сукцинат в составе комплексной терапии позитивно влиял на органы-мишени и повышал РАС [16]. У пациентов с ГБ II–III стадий и/или ИБС при увеличении ФК ХСН от I ко II и от II к III выявлялось снижение РАС [17]. По мере снижения РАС больных ХСН

отмечалось увеличение встречаемости ишемических инсультов, ИМ и летальных исходов. Исходно низкий и неудовлетворительный РАС ассоциировался с повышенным риском внезапной сердечной смерти [18].

Бисопролол – классический кардиоселективный гидролипофильный β-АБ с дополнительными мембраностабилизирующими свойствами. Избирательно блокируя миокардиальный потенциал действия, он снижает возбудимость синусового узла и эктопических водителей ритма благодаря снижению скорости спонтанной деполяризации. Вместе с тем антиишемическое действие бисопролола опосредует снижение пейсмекерного автоматизма и предупреждает механизмы патологического проведения. В исследованиях BIMS, BISOMET, TIBBS, MIRSA бисопролол снижал общую смертность, предупреждая острые сосудистые осложнения у пациентов с ГБ и ИБС, оптимизировал АД, способствовал снижению ремоделирования сердца при ХСН [19].

Соталол – некардиоселективный гидрофильный β-АБ, обладающий свойствами антиаритмических препаратов III класса. Антиаритмическое действие соталола сводится к удлинению фазы реполяризации и потенциала действия кардиомиоцитов. Он блокирует β₁- и β₂-адренорецепторы, подавляет функцию калиевых каналов и, как все β-АБ, снижает потребность миокарда в кислороде. В проектах ESVEM, VT-MASS, Brazilian multicenter study of sotalol effectiveness in ventricular arrhythmias, AVID, отчетливо не снижая риск внезапной сердечной смерти у больных с ГБ и ИБС, соталол предупреждал возникновение устойчивой желудочковой тахикардии, подавлял суправентрикулярные нарушения ритма сердца, аритмии, контролировал артериальную гипертензию [20].

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

К ограничениям нашей работы следует отнести открытый способ назначения бисопролола и соталола, а также небольшое число включенных в нее пациентов.

Выводы

Обе схемы комбинированной фармакотерапии (с применением бисопролола или соталола) в равной степени положительно влияли на органы мишени, сопоставимо повышали толерантность к физической нагрузке, обладали антиаритмическим и гипотензивным действием, улучшали КЖ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Almendral J, Castellanos E, Ortiz M. Taquicardias paroxísticas supraventriculares y síndromes de preexcitación. *Revista Española de Cardiología*. 2012;65 (5):456–69. DOI:10.1016/j.recesp.2011.11.026.
2. Camm CF, James CA, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, te Riele ASJM et al. Prevalence of atrial arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2013;10 (11):1661–8. DOI:10.1016/j.hrthm.2013.08.032.
3. Miyamoto KJ, Tsuchihashi K, Uno K, Shimoshige SY, Yoshioka N, Doi A et al. Studies on the prevalence of complicated atrial arrhythmias, flutter, and fibrillation in patients with reciprocating supraventricular tachycardia before and after successful catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001;24 (6):969–78.
4. Ganz LI, Friedman PL. Supraventricular Tachycardia. *New England Journal of Medicine*. 1995;332 (3):162–73. DOI:10.1056/NEJM199501193320307.
5. Иваева А.Я. Современное представление о клинической ценности бета-адреноблокаторов: доказательная медицина. М.: Соверо пресс; 2004. 126 с [Ivleva A. Ya. Sovremennoe predstavlenie o klinicheskoy cennosti beta-adrenoblokatorov: dokazatel'naya mediczina. M.: Sovero press; 2004. 126 s].
6. Cohn JN, Yellin AM. Learned precise cardiovascular control through graded central sympathetic stimulation. *J Hypertens Suppl*. 1984;2 (3):S77–79.
7. Vanoli E, Dei Cas L, Willenheimer R. Sudden death prevention in heart failure: The case of CIBIS III. *Heart International*. 2006;2 (2):73. DOI:10.4081/hi.2006.73.
8. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344 (22):1651–8. DOI:10.1056/NEJM200105313442201.
9. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J*. 2004;25 (15):1341–62. DOI:10.1016/j.ehj.2004.06.002.
10. Тарасов А.В. Вопросы безопасности антиаритмической терапии. *Consilium Medicum*. 2014;16 (10):44–9 [Tarasov A.V. Voprosy' bezopasnosti antiaritmicheskoy terapii. Consilium Medicum. 2014;16 (10):44–9].
11. 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 [Pokrovskij V.M., Abushkevich V.G., Potyagajlo E.G., Poxot'ko A.G. Serdechno-dy'xatel'ny'j sinxronizm: vy'yavlenie u cheloveka., zavisimost' ot svoystv nervnoj sistemy' i funkczional'ny'x sostoyanij organizma. Uspexi fiziologicheskix nauk. 2003;34 (3):68–77].
12. Ломакин А.И., Шнайдер Н.А., Садыкова А.В., Стручков П.В. Актуальные вопросы функциональной диагностики (по итогам конференции 15–16 сентября 2011 г. в г. Железнодорожске). *Медицина Экстремальных Ситуаций*. 2011; (4):111–8 [Lomakin A.I., Shnajder N.A., Sady'kova A. V., Struchkov P.V. Aktual'ny'e voprosy' funkczional'noj diagnostiki (po itogam konferencii 15–16 sentyabrya 2011 g. v g. Zheleznogorske). Medicina E'kstremal'ny'x Situacij. 2011; (4):111–8].
13. Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. Краснодар: Кубань-Книга; 2010. 243 с [Pokrovskij V.M. Serdechno-dy'xatel'ny'j sinxronizm v ocenke regul'yatorno-adaptivny'x vozmozhnostej organizma. Krasnodar: Kuban'-Kniga; 2010. 243 s].
14. Либис Р.А., Коц Я.И., Прокофьев А.Б. Оценка качества жизни у больных с аритмиями. *Кардиология*. 1998;38 (3):49–51 [Libis R.A., Kocz Ya. I., Prokof'ev A. B. Ocenka kachestva zhizni u bol'ny'x s aritmiyami. Kardiologiya. 1998;38 (3):49–51].
15. Канорский С.Г., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Преимущества терапии квинприлом у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью I–II функционального класса и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология*. 2012;52 (4):31–7 [Kanorskiy S.G., Tregubov V.G., Pokrovskij V.M. Preimushhestva terapii kvinaprilom u paczientov s arterial'noj gipertenziej i khronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'yu I–II funkczional'nogo klassa i soxranennoj frakcziej vy'brosa levogo zheludochka. Kardiologiya. 2012;52 (4):31–7].
16. Трегубов В.Г., Канорский С.Г., Покровский В.М., Кумачева Е.С., Спирина К.С., Рутенко С.В. и др. Ивабрадин в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности III функционального класса. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010; (8):184–8 [Tregubov V.G., Kanorskiy S.G., Pokrovskij V.M., Kumacheva E. S., Spirina K. S., Rutenko S. V. i dr. Ivabradin v kompleksnoj terapii khronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti III funkczional'nogo klassa. Kubanskiy nauchny'j mediczinskiy vestnik. 2010; (8):184–8].
17. 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 [Tregubov V.G., Pokrovskij V.M., Kanorskiy S. G. Kolichestvennaya ocenka regul'yatorno-adaptivnogo statusa v opredelenii tyazhesti khronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti. Klinicheskaya Mediczina. 2012;90 (8):32–5].
18. Трегубов В.Г., Канорский С.Г., Покровский В.М. Регуляторно-адаптивный статус в оценке риска осложнений при систолической хронической сердечной недостаточности. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2012; (3):172–9 [Tregubov V.G., Kanorskiy S. G., Pokrovskij V. M. Regul'yatorno-adaptivny'j status v ocenke riska oslozhnenij pri sistolicheskoy khronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti. Kubanskiy nauchny'j mediczinskiy vestnik. 2012; (3):172–9].
19. Минушкина Л.О. Бисопролол: возможности в лечении артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2012;52 (6):80–5 [Minushkina L. O. Bisoprolol: vozmozhnosti v lechenii arterial'noj gipertonii. Kardiologiya. 2012;52 (6):80–5].
20. Шубик Ю.В., Чирейкин Л.В. Соталола в лечении аритмий. *Вестник аритмологии*. 1998; (10):80–3 [Shubik Yu. V., Chirejkin L. V. Sotalol v lechenii aritmij. Vestnik aritmologii. 1998; (10):80–3].

Поступила 20.07.17 (Received 20.07.17)