

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 615.22:616.12-008.313.2:616.12-008.331.1

Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности бисопролола и соталолола у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и гипертонической болезнью

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

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Краснодар, Россия

Контактная информация:

Еремина Марина Александровна,
ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава
России, ул. Седина, д. 4, Краснодар,
Россия, 350063.
E-mail: marina_eremina@inbox.ru

Статья поступила в редакцию
21.06.16 и принята к печати 11.09.16.

Резюме

Актуальность. С фибрилляцией предсердий (ФП) ассоциировано увеличение смертности от сердечно-сосудистых причин, системных тромбоэмболий, хронической сердечной недостаточности, повышение частоты госпитализаций и ухудшение качества жизни. Гипертоническая болезнь (ГБ) — наиболее частая причина ФП. Препаратами выбора для профилактики рецидивов ФП у больных ГБ являются бета-адреноблокаторы (БАБ). Учитывая возможное разнонаправленное действие БАБ на функциональное состояние организма, для определения эффективности терапии целесообразно применять количественную оценку регуляторно-адаптивного статуса (РАС). Цель исследования — сравнить эффективность терапии бисопрололом или соталолом у пациентов с ГБ и пароксизмальной ФП, учитывая их влияние на РАС. **Материалы и методы.** В исследовании участвовало 50 пациентов с ГБ II–III стадии и пароксизмальной ФП, которых рандомизировали в две группы для лечения бисопрололом ($6,4 \pm 1,8$ мг/сутки, $n = 25$) или соталолом ($157,0 \pm 38,3$ мг/сутки, $n = 25$). В составе комбинированной терапии назначались лизиноприл ($14,2 \pm 3,8$ и $14,0 \pm 4,8$ мг/сутки), а при наличии показаний — аторвастатин ($17,1 \pm 3,7$ мг/сутки, $n = 11$ и $16,0 \pm 5,1$ мг/сутки, $n = 11$), ацетилсалициловая кислота ($90,0 \pm 14,6$ мг/сутки, $n = 12$ и $92,1 \pm 16,8$ мг/сутки, $n = 12$) соответственно. Исходно и через 6 месяцев терапии проводились: количественная оценка РАС (посредством пробы сердечно-дыхательного синхронизма), эхокардиография, триплексное сканирование брахиоцефальных артерий, тредмилметрия, тест с шестиминутной ходьбой, суточное мониторирование артериального давления и электрокардиограммы, субъективная оценка качества жизни. **Результаты.** Обе схемы комбинированной фармакотерапии сопоставимо улучшали структурное и функциональное состояние сердца, повышали толерантность к физической нагрузке, контролировали артериальную гипертензию, эффективно подавляли пароксизмы ФП, улучшали качество жизни. При этом соталол в меньшей степени снижал РАС в сравнении с бисопрололом. **Заключение.** У пациентов с ГБ II–III стадий и пароксизмальной

ФП применение соталолола в составе комбинированной терапии может быть предпочтительней ввиду меньшего негативного влияния на РАС в сравнении с бисопрололом.

Ключевые слова: регуляторно-адаптивный статус, гипертоническая болезнь, пароксизмальная фибрилляция предсердий, бисопролол, соталол

Для цитирования: Еремина М. А., Трегубов В. Г., Канорский С. Г., Покровский В. М. Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности бисопролола и соталолола у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и гипертонической болезнью. Артериальная гипертензия. 2016;22(5):476–487. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-476-487.

Regulatory and adaptive status: bisoprolol vs sotalol in co-existent hypertension and paroxysmal atrial fibrillation

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

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Corresponding author:

Marina A. Eremina,
Kuban State Medical University,
4 Sedina street, Krasnodar,
350063 Russia.
E-mail: marina_eremina@inbox.ru

Received 21 June 2016;
accepted 11 September 2016.

Abstract

Background. Atrial fibrillation (AF) is associated with the increase in mortality from cardiovascular causes, systemic thromboembolism, congestive heart failure, high rate of hospitalization and deterioration of quality of life. Hypertension (HTN) is the most common cause of AF. Beta-blockers are the therapy of choice for AF prevention. To predict the therapy efficiency, one should assess the regulatory and adaptive status (RAS). **The aim of our study** was to compare bisoprolol vs sotalol in patients with HTN and paroxysmal AF taking into account quantitative indices of the regulatory adaptive status (RAS). **Design and methods.** We included 50 patients with HTN stages II–III and paroxysmal AF and randomized them into two groups for treatment with bisoprolol ($6,4 \pm 1,8$ mg/day, $n = 25$) or sotalol ($157,0 \pm 38,3$ mg/day, $n = 25$). As part of combination therapy, lisinopril ($14,2 \pm 3,8$ and $14,0 \pm 4,8$ mg/day), atorvastatin ($17,1 \pm 3,7$ mg/day, $n = 11$ and $16,0 \pm 5,1$ mg/day, $n = 11$), acetylsalicylic acid were prescribed ($90,0 \pm 14,6$ mg/day, $n = 12$ and $92,1 \pm 16,8$ mg/day, $n = 12$), respectively. At baseline and 6 months after therapy, quantitative assessment of RAS (by cardio-respiratory synchronism test), echocardiography, triplex scanning of brachiocephalic arteries, treadmill test, six-minute walk test, 24-hour blood pressure and electrocardiogram monitoring, subjective assessment of quality of life. **Results.** Both schemes comparably improved structural and functional parameters of the heart, increased exercise tolerance, controlled arterial hypertension, effectively suppressed AF paroxysms, improved quality of life. At the same time, sotalol led to the decrease of RAS to a lesser degree than bisoprolol. **Conclusions.** In patients with HTN stages II–III and paroxysmal AF sotalol as a component of the combination therapy may be preferable to bisoprolol due to its lower impact on the RAS.

Key words: regulatory adaptive status, hypertensive disease, paroxysmal atrial fibrillation, bisoprolol, sotalol

For citation: Eremina MA, Tregubov VG, Kanorsky SG, Pokrovsky VM. Regulatory and adaptive status: bisoprolol vs sotalol in co-existent hypertension and paroxysmal atrial fibrillation. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(5):476–487. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-476-487.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенная форма сердечных аритмий [1]. Известно, что одной из наиболее частых причин ФП является гипертоническая болезнь (ГБ). Даже незначительное повышение артериального давления (АД) ассоциировано с развитием ФП [2], а артериальная гипертензия (АГ), вероятно, является ее обратимым этиологическим фактором [3]. В общей популяции ФП встречается около 2 % случаев, и с увеличением возраста риск ее развития повышается до 15 % [4]. ФП ассоциирована с увеличением смертности от сердечно-сосудистых причин, системных тромбоэмболий, хронической сердечной недостаточности, повышением частоты госпитализаций, значительным ухудшением качества жизни [5, 6]. Несмотря на применение современных антиаритмических препаратов, а также попытки проведения электрической кардиоверсии, ФП рецидивирует в 40–50 % случаев [7].

Для профилактики рецидивов ФП у больных ГБ могут применяться бета-адреноблокаторы (БАБ) [8]. Обоснованием их назначения служит угнетение бета1-адренорецепторов и/или бета2-адренорецепторов сердца, находящихся в состоянии гиперактивации. Особенно эффективными в профилактике рецидивов ФП БАБ оказались при умеренно выраженных поражениях сердца [9]. В Британском исследовании с участием более чем 5 миллионов пациентов с ГБ показано, что применение БАБ, наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов ангиотензина II, сопровождалось более отчетливым снижением риска ФП, чем лечение антагонистами кальция [10]. Предупреждая рецидивы ФП, БАБ улучшают системную гемодинамику, уменьшают вероятность острых церебральных ишемических событий, повышают толерантность к физической нагрузке [8–11].

Обладая антифибрилляторным, антиангинальным и антигипертензивным действием, БАБ уменьшают ремоделирование сердца, замедляют прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН), снижают риск внезапной сердечной смерти (ВСС) [12, 13]. Изменяя электрофизиологические параметры сердца, антиаритмическая терапия иногда сопровождается усугублением уже имеющейся аритмии [14]. Примерно у 20 % пациентов назначение БАБ ограничивается побочным действием — бронхоспазмом и периферической вазоконстрикцией, повышенной физической и умственной утомляемостью, нарушением эректильной функции [15]. Внутригрупповая гетерогенность БАБ может вызывать различные

фармакологические эффекты и влияние на функциональное состояние организма — его способность к регуляции и адаптации.

Под регуляторно-адаптивным статусом (РАС) понимают совокупность физиологических реакций, направленных на поддержание гомеостаза. Для объективной количественной оценки 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 [16]. С помощью пробы СДС изучена зависимость РАС человека от пола и возраста, особенностей личности и уровня тревожности. Проба СДС применялась в оценке РАС людей при различных патологиях в акушерстве и гинекологии, хирургической клинике и клинике внутренних болезней, психиатрии и спортивной медицине [17].

Количественная оценка РАС в определении эффективности терапии БАБ у пациентов с ГБ и пароксизмальной ФП ранее не изучалась. Следовательно, выбор БАБ, подавляющих ФП, положительно действующих на органы-мишени и функциональное состояние больных с ГБ, представляется актуальным.

Цель исследования — сравнить эффективность терапии бисопрололом и соталолом у пациентов с ГБ и пароксизмальной ФП, учитывая их влияние на РАС.

Материалы и методы

В исследование включено 50 человек с ГБ и пароксизмальной ФП. После рандомизации (методом случайной выборки) в первой группе ($n = 25$) назначался бисопролол (конкор фирмы Nycomed, Норвегия), во второй группе ($n = 25$) — соталол (сотагексал фирмы Salutas Pharma, Германия). Начальная доза бисопролола 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 переносимости. В составе комбинированной терапии все пациенты получали лизиноприл (диротон фирмы Gedeon Richter, Венгрия) (табл. 1), а при наличии показаний — аторвастатин (липримар фирмы Pfizer, США) ($17,1 \pm 3,7$ мг/сутки, $n = 11$ и $16,0 \pm 5,1$ мг/сутки,

Таблица 1

**ИСХОДНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ
НА ФОНЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ II–III СТАДИЙ
И ДОЗЫ ПРИМЕНЯЕМЫХ ФАРМАКОПРЕПАРАТОВ (M ± SD)**

Показатель	Бисопролол (n = 25)	Соталол (n = 25)
Возраст, годы	54,5 ± 11,2	53,3 ± 10,6
Пол, м/ж	10/15	12/13
Длительность ГБ, годы	7,2 ± 2,6	6,9 ± 2,1
ИМТ, кг/м ²	28,8 ± 7,4	28,2 ± 7,6
Ожирение:		
• 1-й степени, человек	3	4
• 2-й степени, человек	1	1
СД 2-го типа:		
• без медикаментозной коррекции, человек	4	3
• гликлазид МВ 30 мг/сут, человек	1	1
Суточная доза бета-адреноблокаторов, мг	6,4 ± 1,8	157,0 ± 38,3
Суточная доза лизиноприла, мг	14,2 ± 3,8	14,0 ± 4,8

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; ИМТ — индекс массы тела; СД — сахарный диабет.

n = 11), ацетилсалициловую кислоту (тромбо АСС фирмы Lannacher, Австрия) (90,0 ± 14,6 мг/сутки, n = 12 и 92,1 ± 16,8 мг/сутки, n = 12) соответственно.

Критерии включения: пациенты в возрасте от 30 до 70 лет с симптомными неустойчивыми (продолжительностью от 10 до 30 секунд) пароксизмами ФП по данным суточного мониторирования (СМ) электрокардиограммы (ЭКГ) на фоне ГБ II–III стадии, с ХСН I–II функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца с сохранной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса (ФВ) ЛЖ ≥ 50 %), которые в течение предшествующих 10 дней не принимали ни один из препаратов тестируемых групп и дали письменное согласие на участие в исследовании после ознакомления с его протоколом.

Критерии исключения: алкогольная и наркотическая зависимость, острые церебральные и коронарные события в ближайшие 12 месяцев, ишемическая болезнь сердца и все формы стенокардии, АГ 3-й степени, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, синоатриальная и атриовентрикулярная блокады, систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ < 50 %), кардиохирургические и нейрохирургические вмешательства в анамнезе, дыхательная, почечная и печеночная недостаточность, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания в фазе обострения, декомпенсированные эндокринные расстройства.

Исследование одобрено Этическим комитетом государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образова-

ния «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 34 от 27.02.2015).

Исходно и через 6 месяцев фармакотерапии выполнялись:

- количественная оценка РАС посредством пробы СДС на программно-аппаратном комплексе ВНС МИКРО (Россия) [18] с определением индекса РАС (индекс РАС = диапазон синхронизации (ДС) / длительность развития СДС на минимальной границе ДС × 100). Применялась следующая классификация индекса РАС: 100 и более — РАС высокий, 99–50 — хороший, 49–25 — удовлетворительный, 24–10 — низкий, 9 и менее — неудовлетворительный [19]. 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 сердцебиений. Исследование проводится с 5-процентным 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, 2, 3, 4);

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

- триплексное сканирование брахиоцефальных артерий экстракраниального уровня на ультразвуковом аппарате ALOKA SSD 5500 (Япония) линейным

датчиком с частотой 7–10 МГц, с количественной оценкой комплекса интима-медиа и степени выявляемых стенозов;

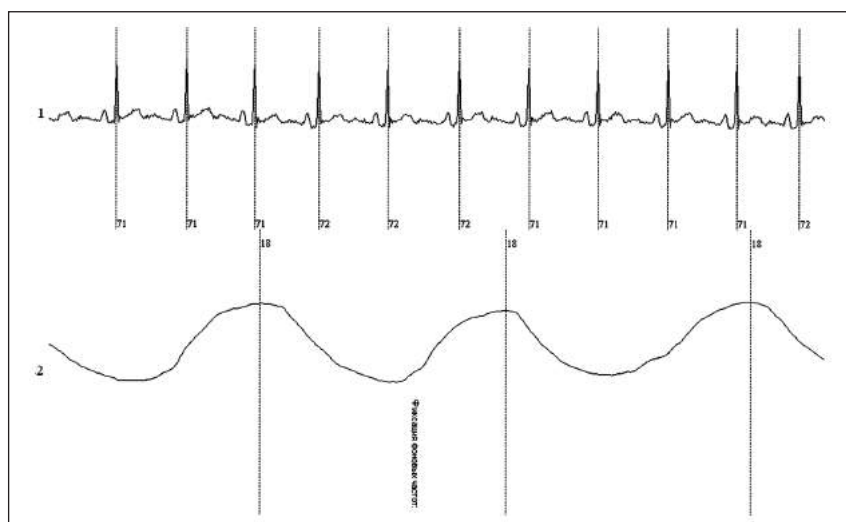
- тредмилометрия на аппарате SHILLER CARDIOVIT CS 200 (Швейцария) для выявления скрытой коронарной недостаточности и оценки толерантности к физической нагрузке;

- тест с шестиминутной ходьбой 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

Рисунок 1. Исходные показатели пробы сердечно-дыхательного синхронизма

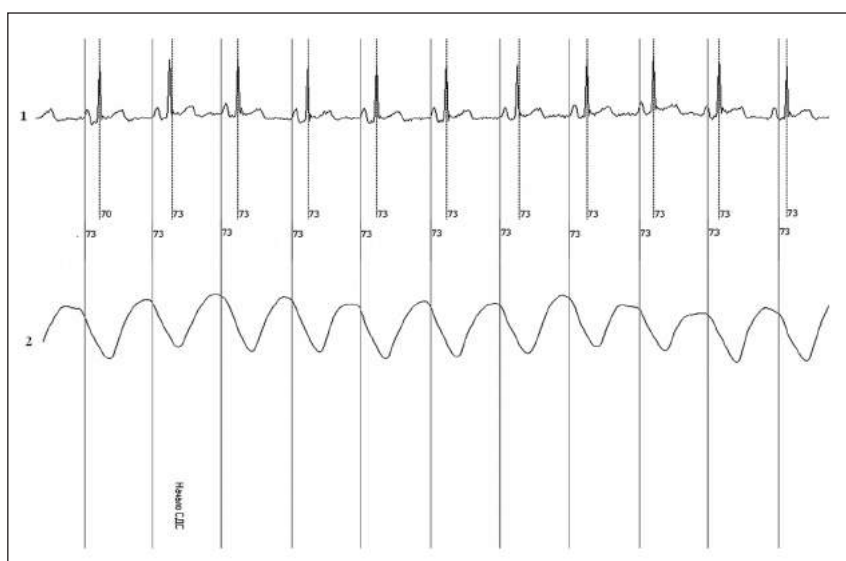


Примечание: 1 — электрокардиограмма; 2 — пневмограмма; цифры — частота сердечных сокращений и дыхания.

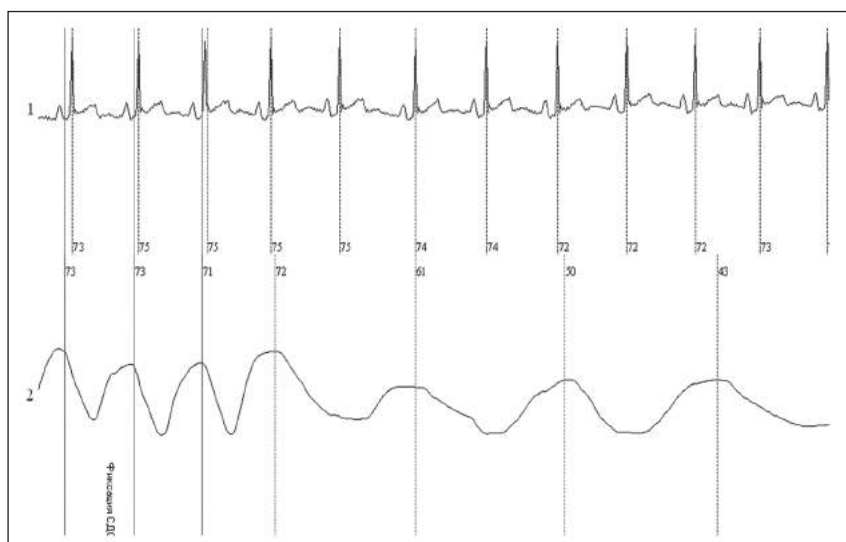
Рисунок 2. Начало пробы сердечно-дыхательного синхронизма



Примечание: 1 — электрокардиограмма; 2 — пневмограмма; цифры — частота сердечных сокращений и дыхания.

Рисунок 3. Минимальная граница диапазона синхронизации

Примечание: 1 — электрокардиограмма; 2 — пневмограмма; цифры — частота сердечных сокращений и дыхания.

Рисунок 4. Прекращение пробы сердечно-дыхательного синхронизма

Примечание: 1 — электрокардиограмма; 2 — пневмограмма; цифры — частота сердечных сокращений и дыхания.

пароксизмальной ФП, контроля эффективности фармакотерапии;

- оценка качества жизни с применением опросника для определения качества жизни больного с аритмией [20].

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

Результаты

По данным пробы СДС на фоне терапии с применением биспролола увеличивалась длительность развития СДС на минимальной границе ДС (на 26,6%); уменьшались ДС (на 19,4%) и индекс РАС (на 31%). Полученные изменения демонстрируют снижение РАС. В результате терапии с применением соталола уменьшались ДС (на 8,3%) и индекс РАС (на 15,1%); существенно не изменялась длительность развития СДС на минимальной границе ДС. Указанные сдвиги демонстрируют меньшее снижение РАС в сравнении с биспрололом (табл. 2).

**ОСНОВНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ПРОБЫ СЕРДЕЧНО-ДЫХАТЕЛЬНОГО СИНХРОНИЗМА
ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ
НА ФОНЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ II–III СТАДИИ ИСХОДНО И ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ТЕРАПИИ
С ПРИМЕНЕНИЕМ БИСОПРОЛОЛА ИЛИ СОТАЛОЛА (M ± SD)**

Показатель	Бисопролол (n = 25)		Соталол (n = 25)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
Длительность развития СДС на минимальной границе ДС, КЦ Δ	13,9 ± 2,3	17,6 ± 3,4* 3,7 ± 1,1	15,8 ± 4,6	16,4 ± 3,2 0,6 ± 0,8
ДС, КРЦ в минуту Δ	7,2 ± 1,4	5,8 ± 0,9** -1,4 ± 0,3	9,6 ± 1,4	8,8 ± 1,0** -0,8 ± 1,2
Индекс РАС Δ	56,1 ± 14,1	38,7 ± 9,2** -17,4 ± 5,1	66,7 ± 21,2	56,6 ± 17,0** -10,1 ± 8,6^^

Примечание: СДС — сердечно-дыхательный синхронизм; ДС — диапазон синхронизации; КЦ — кардиоциклы; КРЦ — кардиореспираторные циклы; РАС — регуляторно-адаптивный статус; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ при сравнении с исходным значением показателя; ^ — $p < 0,05$; ^^ — $p < 0,01$ при сравнении показателя между группами.

По данным эхокардиографии на фоне терапии с применением бисопролола увеличивались пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E (V_E) (на 4,4%), отношение V_E и пиковой скорости трансмитрального диастолического потока A (V_A) (V_E/V_A) (на 25%), пиковая скорость подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (Ve') (на 36,5%), время замедления трансмитрального диастолического потока E (DT_E) (на 46,3%); уменьшались конечный диастолический размер ЛЖ (на 2,4%), толщина межжелудочковой перегородки (на 7,1%), передне-задний размер левого предсердия (на 1,9%), толщина задней стенки ЛЖ (на 8%), отношение V_E и Ve' (V_E/Ve') (на 20,2%), V_A (на 8,2%); существенно не изменялись ФВ ЛЖ и время изоволюметрического расслабления (IVRT) ЛЖ. В результате терапии с применением соталола увеличивались V_E (на 6,7%), V_E/V_A (на 10%), Ve' (на 25,6%), DT_E (на 23,2%); уменьшались конечный диастолический размер ЛЖ (на 1,1%), толщина межжелудочковой перегородки (на 5,9%), передне-задний размер левого предсердия (на 4%), толщина задней стенки ЛЖ (на 3,1%), V_A (на 10,1%), V_E/Ve' (на 38,7%); существенно не изменялись 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 комплекса интима-медиа общей сонной артерии в сравниваемых группах не выявило (табл. 3).

По данным тредмилотрии на фоне терапии с применением бисопролола увеличивалась максимальная нагрузка (на 11,2%); уменьшалось двойное произведение (на 11,8%). Аналогичные изменения

регистрировались на фоне терапии с применением соталола: увеличивалась максимальная нагрузка (на 10,9%); уменьшалось двойное произведение (на 20,6%). Следовательно, обе схемы фармакотерапии сопоставимо повышали толерантность к физической нагрузке.

По данным теста с шестиминутной ходьбой на фоне терапии с применением бисопролола увеличивалась пройденная дистанция (на 16,5%); у 44% пациентов снижался ФК ХСН от II к I, в 12% случаев ХСН не регистрировалась. В результате терапии с применением соталола увеличивалась пройденная дистанция (на 15,3%); у 23% пациентов снижался ФК ХСН от II к I, в 17% случаев ХСН не регистрировалась. Следовательно, обе схемы фармакотерапии в равной степени снижали ФК ХСН (табл. 4).

По данным СМ АД на фоне терапии с применением бисопролола уменьшались систолическое АД (САД) днем (на 18,3%) и ночью (на 13,6%), диастолическое АД (ДАД) днем (на 14,7%) и ночью (на 14,1%), индекс времени (ИВ) САД днем (на 61,9%) и ночью (на 47,7%), ИВ ДАД днем (на 56,4%) и ночью (на 61,7%). В результате терапии с применением соталола уменьшались САД днем (на 24,1%) и ночью (на 13,4%), ДАД днем (на 20,5%) и ночью (на 16,8%), ИВ САД днем (на 57,2%) и ночью (на 51,8%), ИВ ДАД днем (на 55,2%) и ночью (на 50,4%). Полученные результаты свидетельствуют об адекватном контроле АД в обеих группах (табл. 5, 6). Целевой уровень АД был достигнут у 87% пациентов при применении бисопролола и у 85% — при приеме соталола.

По данным СМ ЭКГ на фоне терапии с применением бисопролола уменьшались средняя частота

Таблица 3

**ПОКАЗАТЕЛИ ЭХОКАРДИОГРАФИИ И ТРИПЛЕКСНОГО СКАНИРОВАНИЯ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ
У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ
НА ФОНЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ II–III СТАДИИ ИСХОДНО
И ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ БИСОПРОЛОЛА ИЛИ СОТАЛОЛА (M ± SD)**

Показатель	Бисопролол (n = 25)		Соталол (n = 25)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
КДР ЛЖ, мм Δ	46,0 ± 5,2	44,9 ± 2,9* –1,1 ± 0,3	46,8 ± 2,6	46,3 ± 2,5* –0,5 ± 1,0
ЗС ЛЖ, мм Δ	8,8 ± 1,2	8,1 ± 1,3 –0,7 ± 0,1	9,7 ± 0,9	9,4 ± 0,7 –0,3 ± 1,5
МЖП, мм Δ	9,9 ± 1,3	9,2 ± 1,4* –0,7 ± 0,2	10,2 ± 0,9	9,6 ± 0,8* –0,6 ± 0,9
ФВ ЛЖ, % Δ	66,5 ± 5,2	66,9 ± 5,1 0,4 ± 0,1	66,7 ± 2,2	66,5 ± 3,2 –0,2 ± 0,1
ЛП, мм Δ	36,6 ± 4,1	35,9 ± 4,2* –0,7 ± 0,2	37,8 ± 2,1	36,3 ± 2,1* –1,5 ± 0,9
V _E , см/с Δ	75,5 ± 17,1	78,8 ± 15,5** 3,3 ± 0,9	57,8 ± 12,6	61,7 ± 12,8* 3,9 ± 6,2
V _A , см/с Δ	65,7 ± 14,3	60,3 ± 14,5* –5,4 ± 1,2	63,2 ± 12,8	56,8 ± 13,2** –6,4 ± 15,1
V _E /V _A Δ	1,2 ± 0,4	1,5 ± 0,5** 0,3 ± 0,4	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,4* 0,1 ± 0,4
Ve', см/с Δ	7,4 ± 2,3	10,1 ± 1,6** 2,7 ± 0,5	8,6 ± 2,2	10,8 ± 2,3** 2,2 ± 1,6
V _E /Ve' Δ	9,4 ± 2,5	7,5 ± 1,3** –1,9 ± 0,3	9,3 ± 2,8	5,7 ± 1,9* –3,6 ± 2,2
DT _E , мс Δ	246,8 ± 65,5	361,0 ± 73,7** 114,2 ± 3,1	236,8 ± 35,4	291,7 ± 57,3** 54,9 ± 47,3
IVRT ЛЖ, мс Δ	78,6 ± 17,3	79,1 ± 21,3 0,5 ± 0,1	71,4 ± 15,3	71,1 ± 11,7 –0,3 ± 9,2
КИМ ОСА, мм Δ	0,82 ± 0,10	0,80 ± 0,11 –0,02 ± 0,01	0,87 ± 0,18	0,83 ± 0,14 –0,04 ± 0,06

Примечание: КДР — конечный диастолический размер; ЛЖ — левый желудочек; ЗС — задняя стенка; МЖП — межжелудочковая перегородка; ФВ — фракция выброса; ЛП — левое предсердие; V_E — пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E; V_A — пиковая скорость трансмитрального диастолического потока A; DT_E — время замедления трансмитрального диастолического потока E; IVRT — время изоволюметрического расслабления; Ve' — пиковая скорость подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу; КИМ ОСА — комплекс интима-медиа общей сонной артерии; * — p < 0,05; ** — p < 0,01 при сравнении с исходным значением показателя.

сердечных сокращений (на 14,9%), количество наджелудочковых экстрасистол (на 79,6%), количество эпизодов наджелудочковой аллоритмии (на 85,8%), количество пароксизмов ФП за сутки (на 82,6%). В результате терапии с применением соталолола уменьшались средняя частота сердечных сокращений (на 19,9%), количество наджелудочковых экстрасистол (на 82,7%), количество эпизодов наджелудочковой аллоритмии (на 87,9%), количество пароксизмов ФП за сутки (на 80,4%). Полученные результаты свидетельствуют о сопоставимой эффективности двух схем фармакотерапии в группах.

По данным опросника качества жизни пациентов с аритмией сумма негативных баллов умень-

шалась на фоне терапии бисопрололом на 26,9%, в результате терапии соталолом — на 32,1%. Следовательно, обе схемы фармакотерапии в равной степени улучшали качество жизни (табл. 7).

На фоне терапии с применением бисопролола побочные эффекты возникали в 12% случаев, среди них — сухой кашель (n = 1), эректильная дисфункция (n = 1), сонливость (n = 1). В результате терапии с применением соталолола побочные эффекты регистрировались в 16% случаев: сухой кашель (n = 2), диспепсия (n = 1), сонливость (n = 1). Указанные проявления носили слабовыраженный и преходящий характер, не требовали отмены лечения и исключения из исследования.

Таблица 4

**ПОКАЗАТЕЛИ ТРЕДМИЛОМЕТРИИ И ТЕСТА С ШЕСТИМИНУТНОЙ ХОДЬБОЙ
ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ
НА ФОНЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ II–III СТАДИИ ИСХОДНО И ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ТЕРАПИИ
С ПРИМЕНЕНИЕМ БИСОПРОЛОЛА ИЛИ СОТАЛОЛА (M ± SD)**

Показатель	Бисопролол (n = 25)		Соталол (n = 25)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
Двойное произведение Δ	278,5 ± 21,9	245,7 ± 50,9** –32,8 ± 3,3	281,5 ± 24,7	223,6 ± 26,3** –57,9 ± 30,1
Максимальная нагрузка, METs Δ	8,9 ± 1,5	9,9 ± 2,7* 1,0 ± 0,3	9,2 ± 2,2	10,2 ± 2,3** 1,0 ± 1,2
Дистанция теста с шестиминутной ходьбой, м Δ	433,7 ± 54,4	505,2 ± 45,6* 71,5 ± 8,8	452,5 ± 45,1	521,6 ± 50,1* 69,1 ± 30,2

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

Таблица 5

**ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ
НА ФОНЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ II–III СТАДИИ ИСХОДНО
И ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ БИСОПРОЛОЛА (M ± SD)**

Показатель	Исходно (n = 25)		Через 6 месяцев (n = 25)	
	День	Ночь	День	Ночь
САД, мм рт. ст.	161,4 ± 4,9	138,6 ± 5,6	131,9 ± 5,5*	119,7 ± 5,2*
ДАД, мм рт. ст.	99,2 ± 5,9	93,7 ± 5,7	84,6 ± 5,3*	80,5 ± 4,9*
ИВ САД, %	59,7 ± 5,3	45,7 ± 6,1	22,7 ± 2,4*	23,9 ± 2,8*
ИВ ДАД, %	61,5 ± 4,8	54,6 ± 7,2	26,8 ± 3,1*	20,9 ± 3,3**

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИВ — индекс времени; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ при сравнении с исходным значением показателя.

Таблица 6

**ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ
НА ФОНЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ II–III СТАДИИ ИСХОДНО
И ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ СОТАЛОЛА (M ± SD)**

Показатель	Исходно (n = 25)		Через 6 месяцев (n = 25)	
	День	Ночь	День	Ночь
САД, мм рт. ст.	168,1 ± 8,9	137,1 ± 7,4	126,2 ± 5,0	118,7 ± 4,3*
ДАД, мм рт. ст.	100,7 ± 6,2	93,6 ± 6,1	80,1 ± 4,7**	77,9 ± 4,9*
ИВ САД, %	61,1 ± 5,8	51,9 ± 6,0	25,8 ± 2,8*	25,0 ± 3,5*
ИВ ДАД, %	58,7 ± 5,0	49,8 ± 5,4	26,3 ± 4,7**	24,7 ± 3,9*

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИВ — индекс времени; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ при сравнении с исходным значением показателя.

Таблица 7

**ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ
И ОПРОСНИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ
НА ФОНЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ II–III СТАДИИ ИСХОДНО
И ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ БИСОПРОЛОЛА ИЛИ СОТАЛОЛА (M ± SD)**

Показатель	Бисопролол (n = 25)		Соталол (n = 25)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
Средняя ЧСС, в минуту Δ	78,0 ± 10,2	66,4 ± 7,2** –11,6 ± 8,7	77,3 ± 10,2	61,9 ± 6,9** –15,4 ± 7,8
Наджелудочковая экстрасистолия Δ	861,1 ± 202,2	175,9 ± 73,2* –685,2 ± 171,4	879,5 ± 272,3	151,8 ± 34,2* –727,7 ± 404,3
Эпизоды наджелудочковой аллоритмии Δ	115,8 ± 18,6	16,4 ± 3,2 –99,4 ± 23,1	110,8 ± 17,5	13,4 ± 2,9 –97,4 ± 22,3
Неустойчивые пароксизмы ФП Δ	13,8 ± 2,1	2,4 ± 0,7* –11,4 ± 3,3	14,8 ± 3,7	2,9 ± 0,8* –11,9 ± 26,9
Качество жизни, баллы Δ	34,2 ± 8,2	25,0 ± 5,0* –9,2 ± 7,4	43,0 ± 10,2	29,2 ± 7,3** –13,8 ± 7,4

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений; ФП — фибрилляция предсердий; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ при сравнении с исходным значением показателя.

Обсуждение

Показано, что у пациентов с ХСН I–II ФК на фоне ГБ II стадии монотерапия метопролола сукцинатом или комбинированная терапия с его применением при положительных кардиотропных эффектах не способствовали повышению РАС. Отсутствие контроля АД сопровождалось ухудшением РАС [21]. У больных ХСН III ФК метопролола сукцинат в составе комплексной терапии оказывал благоприятное влияние на органы-мишени и повышал РАС [22]. У пациентов с ГБ II–III стадии и/или ишемической болезнью сердца (ИБС) при увеличении ФК ХСН от I ко II и от II к III выявлялось снижение РАС [23]. По мере снижения РАС больных ХСН отмечалось увеличение частоты ишемических инсультов, инфарктов миокарда и летальных исходов. Исходно низкий и неудовлетворительный РАС был ассоциирован с повышенным риском внезапной сердечной смерти [24].

Бисопролол — классический кардиоселективный гидролипофильный БАБ 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 смер-

ность, предупреждая острые сосудистые осложнения у пациентов с ГБ и ИБС, оптимизировал АД, способствовал снижению ремоделирования сердца при ХСН [25].

Соталол — некардиоселективный гидрофильный БАБ, обладающий свойствами антиаритмических препаратов III класса. Антиаритмическое действие соталола сводится к удлинению фазы реполяризации и потенциала действия кардиомиоцитов. Он блокирует β_1 -и β_2 -адренорецепторы, подавляет функцию калиевых каналов и, как все БАБ, снижает потребность миокарда в кислороде. В проектах ESVEM, VT-MASS, Brazilian multicenter study of sotalol effectiveness in ventricular arrhythmias, AVID, отчетливо не снижая риск ВСС у больных с ГБ и ИБС, соталол предупреждал возникновение устойчивой желудочковой тахикардии, подавлял суправентрикулярные нарушения ритма сердца, контролировал АД [26].

В нашем исследовании бисопролол улучшал структуру и функцию сердца, повышал толерантность к физической нагрузке, обеспечивал целевые антигипертензивные, антиаритмические эффекты, улучшал качество жизни, но снижал РАС. Не исключено, 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 соталоло частично нивелировались его дополнительными антиаритмическими свойствами и отсутствием прямого влияния на центральную нервную систему.

Выводы

1. Обе схемы комбинированной фармакотерапии (с применением бисопролола или соталоло) в равной степени положительно влияли на органы-мишени, сопоставимо повышали толерантность к физической нагрузке, обладали антигипертензивным и антиаритмическим действием, улучшали качество жизни.

2. Назначение соталоло, в сравнении с бисопрололом, сопровождалось меньшим снижением РАС.

3. Учитывая меньшее отрицательное влияние соталоло на РАС пациентов с пароксизмальной ФП на фоне ГБ II–III стадии, его применение, в сравнении с бисопрололом, может быть предпочтительней.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(6):854–906.
2. Grundvold I, Skretteberg PT, Liestol K, Erikssen G, Kjeldsen SE, Arnesen H et al. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study. *Hypertension*. 2012;59(2):198–204.
3. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kääb S et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Thromb haemost*. 2011;106(6):1012–9.
4. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369–429.
5. Wann S, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NA 3rd et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline). A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123(5):104–23.
6. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31(8):967–97.
7. Оганов Р.Г., Салимов В.А., Бокерия Л.А., Шубик Ю.В., Сулимов В.А., Шубик Ю.В., и др. Клинические рекоменда-

ции по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий. Вестник аритмологии. 2010;59:53–77. [Oganov RG, Salimov VA, Bokeriya LA, Shubik YuV, Sulimov VA, Medvedev MM et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of patients with atrial fibrillation. *Vestnik aritmologii*. 2010;59:53–7. In Russian].

8. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference “Research perspectives in AF”. *Eur Heart J*. 2009;30(24):2969–77.

9. Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann JF, Belmin J. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;28(3): CD005049. doi: 10.1002/14651858.CD005049.pub4

10. Schaer BA, Schneider C, Jick SS, Conen D, Osswald S, Meier CR. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study. *Ann Intern Med*. 2010;152(2):78–84.

11. CIBIS III trial: bisoprolol treatment for CHF leads to 46 % reduction in sudden death after one year. *Cardiovascular Journal of South Africa*. 2006;17(5):278.

12. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers: the task force on beta-blockers of the European Society of cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25(15):1341–62.

13. Packer M, Coats A, Fowler M, 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.

14. Никонов В.В., Киношенко Е.И., Грушко Т.И. Осложнения антиаритмической терапии. Медицина неотложных состояний. 2009;1(20):9–18. [Nikonov VV, Kinoshenko EI, Grushko TI. Complications antiarrhythmic therapy. *Meditsina neotlozhnich sostoyanii*. 2009;1(20):9–18. In Russian].

15. Bristow MR. β -adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation*. 2000;101(5):558–69.

16. Покровский В.М., Потягайло Е.Г., Абушкевич В.Г., Похотько А.Г. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма. Успехи физиологических наук. 2003;34 (3):68–77. [Pokrovskiy VM, Potyagaylo EG, Abushkevich VG, Pokhot'ko AG. Cardiorespiratory synchronism: determining in a person, dependency on properties of the nervous system and functional conditions of the organism. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk = Successes of Physiology*. 2003;34(3):68–77. In Russian].

17. 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. Россия. 2009. Патент № 86860. [Pokrovskiy VM, Ponomarev VV, Artyushkov VV, Fomina E.V., Gritsenko S.F., Polischuk S.V. System for determining cardio-respiratory synchronism in a human. 2009. Russia, patent 86860. In Russian].

18. Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. Краснодар: Кубань-Книга. 2010;244. [Pokrovskiy VM. Cardio-respiratory synchronism in assessment of regulatory-adaptive capabilities of an organism. *Krasnodar: Kuban-Kniga*. 2010;244. In Russian].

19. Либис Р.А., Прокофьев А.Б., Коц Я.И. Оценка качества жизни у больных с аритмиями. Кардиология. 1998;38 (3):49–51. [Libis RA, Prokofiev AB, Kots YI. Quality of life in patients with arrhythmias. *Kardiologiya*. 1998;38(3):49–51. In Russian].

20. Канорский С.Г., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Преимущества терапии квинаприлом у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью I–II

функционального класса и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Кардиология. 2012;52(4):31–38. [Kanorskiy SG, Tregubov VG, Pokrovskiy VM. Advantages of quinapril therapy in patients with arterial hypertension and functional class I–II chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Kardiologiya*. 2012;52(4):31–8. In Russian].

21. Канорский С. Г., Трегубов В. Г., Покровский В. М. Альтернативная терапия ивабрадином у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса. Кардиология. 2011;51(8):39–43. [Kanorsky SG, Tregubov VG, Pokrovsky VM. Alternative therapy with ivabradine in patient with chronic heart failure of functional class III. *Kardiologiya*. 2011;51(8):39–43. In Russian].

22. 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 VG, Pokrovsky VM, Kanorsky SG. Quantitative evaluation of regulatory adaptive status in determining the severity of chronic heart failure. *Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine*. 2012;90(8):32–5. In Russian].

23. 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):22–28. [Tregubov VG, Kanorsky SG, Pokrovsky VM. Quantitative evaluation of regulatory adaptive status for prognostication in systolic chronic heart failure. *Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine*. 2015;93(11):22–8. In Russian].

24. Минушкина Л. О. Бисопролол: возможности в лечении артериальной гипертензии. Кардиология. 2012;52(6):80–5. [Minuskina LO. Bisoprolol: opportunities in the treatment of hypertension. *Kardiologiya*. 2012;52(6):80–5. In Russian].

25. Шубик Ю. В., Чирейкин Л. В. Соталол в лечении аритмий. Вестник аритмологии. 1998;10:80–3. [Shubik YV, Chireikin LV. Sotalol in treatment of arrhythmias. *Vestnik Arritmologii = Bulletin of Arrhythmology*. 1998;10:80–3. In Russian].

Информация об авторах

Еремина Марина Александровна — аспирант кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России;

Трегубов Виталий Германович — доктор медицинских наук, ассистент кафедры терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России;

Канорский Сергей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России;

Покровский Владимир Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России.

Author information

Marina A. Eremina, MD, PhD student, Department of Normal Physiology, Kuban State Medical University;

Vitaliy G. Tregubov, MD, PhD, DSc, Assistant, Department of Internal Diseases #2, Faculty of Advanced Medical Training, Kuban State Medical University;

Sergey G. Kanorsky, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases #2, Faculty of Advanced Medical Training, Kuban State Medical University;

Vladimir M. Pokrovsky, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Normal Physiology, Kuban State Medical University.