

# Фармакотерапия

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Трегубов В.Г.<sup>1</sup>, Хилькевич П.В.<sup>1</sup>, Шубитидзе И.З.<sup>2</sup>, Покровский В.М.<sup>1</sup>, Юхнова Н.В.<sup>1</sup>

## ВЛИЯНИЕ НЕБИВОЛОЛА И КАРВЕДИЛОЛА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, Краснодар, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Минздрава Краснодарского края, 350012, Краснодар, Россия

**Цель.** Сравнить влияние комбинированной терапии с применением небиволола или карведилола на функциональное состояние пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сохраненной фракцией выброса (сФВ) левого желудочка (ЛЖ). **Материал и методы.** В исследовании участвовало 80 пациентов с ХСН и сФВ ЛЖ, которых рандомизировали в две группы для лечения небивололом ( $7,7 \pm 2,4$  мг/сут,  $n = 40$ ) или карведилолом ( $30,5 \pm 8,7$  мг/сут,  $n = 40$ ). В составе комбинированной терапии назначались квинаприл ( $13,7 \pm 2,7$  мг/сут,  $n = 40$  и  $13,5 \pm 2,6$  мг/сут,  $n = 40$ ), а при наличии показаний — аторвастатин ( $15,3 \pm 4,6$  мг/сут,  $n = 17$  и  $16,2 \pm 5,2$  мг/сут,  $n = 17$ ) и ацетилсалициловая кислота в кишечнорастворимой оболочке ( $96,4 \pm 13,4$  мг/сут,  $n = 13$  и  $93,8 \pm 13,3$  мг/сут,  $n = 13$ ) соответственно. Исходно и через 6 месяцев терапии проводились количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса (РАС) (с использованием пробы сердечно-дыхательного синхронизма), эхокардиоскопия, тредмил-тест, тест шестиминутной ходьбы, субъективная оценка качества жизни, определение уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида в плазме крови, суточное мониторирование артериального давления. **Результаты.** Обе схемы комбинированной терапии сопоставимо улучшали структурное и функциональное состояние сердца, контролировали артериальную гипертензию. В сравнении с карведилолом небиволол отличался более выраженным позитивным действием на РАС, в большей степени увеличивал толерантность к физической нагрузке и улучшал качество жизни. **Заключение.** У пациентов с ХСН и сФВ ЛЖ в составе комбинированной терапии применение небиволола в сравнении с карведилолом может быть предпочтительней ввиду более выраженного положительного влияния на функциональное состояние.

Ключевые слова: функциональное состояние; небиволол; карведилол.

**Для цитирования:** Трегубов В.Г., Хилькевич П.В., Шубитидзе И.З., Покровский В.М., Юхнова Н.В. Влияние небиволола и карведилола на функциональное состояние пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Клиническая медицина*. 2021;99(4):282–287. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-282-287>

**Для корреспонденции:** Хилькевич Павел Владимирович — аспирант кафедры нормальной физиологии; e-mail: vitiorus@mail.ru

Tregubov V.G.<sup>1</sup>, Khilkevich P.V.<sup>1</sup>, Shubitidze I.Z.<sup>2</sup>, Pokrovskii V.M.<sup>1</sup>, Yukhnova N.V.<sup>1</sup>

## EFFECT OF NEBIVOLOL AND CARVEDILOL ON THE FUNCTIONAL STATE OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND PRESERVED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION

<sup>1</sup>Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 350063, Krasnodar, Russia

<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital №2 of the Ministry of Health of Krasnodar Krai, 350012, Krasnodar, Russia

**Objective.** Compare the effect of combination therapy with nebivolol or carvedilol on the functional state of patients with chronic heart failure (CHF) and preserved ejection fraction (pEF) of the left ventricle (LV). **Material and methods.** The study involved 80 patients with diastolic CHF, who were randomized into two groups. In group I was appointed of nebivolol ( $7.7 \pm 2.4$  mg/day,  $n = 40$ ), in group II — carvedilol ( $30.5 \pm 8.7$  mg/day,  $n = 40$ ). As part of the combination therapy, quinapril was prescribed ( $13.7 \pm 2.7$  mg/day,  $n = 40$  and  $13.5 \pm 2.6$  mg/day,  $n = 40$ ), and if indicated — atorvastatin ( $15.3 \pm 4.6$  mg/day,  $n = 17$  and  $16.2 \pm 5.2$  mg/day,  $n = 17$ ) and acetylsalicylic acid in the intestinal soluble shell ( $96.4 \pm 13.4$  mg/day,  $n = 14$  and  $93.8 \pm 13.3$  mg/day,  $n = 13$ ), respectively. Initially and after 6 months of therapy were carried out: quantitative assessment of regulatory-adaptive status (RAS) (by means of a sample of cardiac-respiratory synchronism), echocardiography, treadmill test, test with a six-minute walk, subjective assessment of quality of life, determination of the level of the N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide in blood plasma, daily monitoring of blood pressure. **Results.** Both schemes of combined therapy comparably improved the structural and functional state of the heart, controlled arterial hypertension. In comparison with carvedilol, nebivolol differed positive effect on the RAS, more increased tolerance to physical activity and improved quality of life. **Conclusion.** In patients with CHF pEF LV in combination therapy, the use of nebivolol, in comparison with carvedilol, may be preferable due to the more pronounced positive effect on the functional state.

Key words: functional stat; nebivolol; carvedilol.

**For citation:** Tregubov V.G., Khilkevich P.V., Shubitidze I.Z., Pokrovskii V.M., Yukhnova N.V. Effect of nebivolol and carvedilol on the functional state of patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(4):282–287. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-282-287>

**For correspondence:** Pavel V. Khilkevich — assistant professor of the Department of Normal Physiology; e-mail: vitiorus@mail.ru

**Conflict of interests.** The authors declare the absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 29.05.2121

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. Несмотря на совершенствование методов инструментальной диагностики и фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, ХСН сопряжена с высокой смертностью и необходимостью госпитализаций при декомпенсации. В исследовании ЭПОХА-ХСН сохраненная фракция выброса (сФВ) левого желудочка (ЛЖ) выявлена у 57% больных ХСН [1]. При этом основными факторами риска развития ХСН с сФВ ЛЖ являлись гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Известно, что гипертрофия кардиомиоцитов, являясь компенсаторным механизмом, сопряжена с ухудшением прогноза и повышением риска сердечно-сосудистой смертности. Увеличение массы миокарда приводит к уменьшению его эластичности и снижению скорости наполнения в диастолу. Прогрессирующая диастолическая дисфункция ЛЖ активирует нейрогуморальные системы, прежде всего, симпатoadреналовую [2]. Токсическое действие катехоламинов на миокард запускает генетические механизмы ремоделирования ЛЖ, повышает периферическое сосудистое сопротивление, индуцирует оксидативный стресс [3].

Бета-адреноблокаторы (БАБ) — основной класс препаратов, улучшающий отдаленный прогноз у пациентов с ХСН на фоне ГБ и ИБС. Благодаря оптимизации диастолической функции и функции автономной нервной системы, антиаритмическому и антиангинальному действиям, БАБ приводят к регрессу гипертрофии ЛЖ, снижают риск внезапной сердечной смерти [4].

Группа БАБ гетерогенна. Различное химическое строение и дополнительные свойства БАБ могут приводить к неодинаковым клиническим эффектам и, соответственно, разнонаправленному воздействию на функциональное состояние пациента. В связи с этим для контроля результативности терапии требуются чувствительные методы диагностики, учитывающие не только динамику сердечно-сосудистого ремоделирования, но и функциональное состояние целостного организма. В этой связи, наряду с определением толерантности к физической нагрузке и качества жизни, целесообразно учитывать и способность к регуляции и адаптации. Так как любой регуляторно-адаптивный сдвиг — это многоуровневая реакция вегетативной нервной системы, оценка функционального состояния организма будет дополнена представлением о комплексном вегетативном взаимодействии.

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 ба-

зируется на тесной функциональной связи центральных механизмов ритмогенеза сердца и дыхания, способности произвольного управления ритмом дыхания, взаимном участии многоуровневых афферентных и эфферентных структур центральной нервной системы [5].

Влияние БАБ с различными фармакохимическими свойствами на функциональное состояние пациентов с ХСН и сФВ ЛЖ ранее не изучалось.

**Цель исследования:** сравнить влияние комбинированной терапии с применением небиволола или карведилола на функциональное состояние пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

#### Материал и методы

Исследование проводилось на базе кардиологического отделения (2016–2018 гг.), в нем участвовали 80 человек в возрасте от 30 до 70 лет, которые в течение двух недель не принимали ни один из препаратов тестируемых групп.

Критерии включения: ХСН I–II функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) и сФВ ЛЖ (более 50%) на фоне ГБ III стадии или ее сочетания с ИБС. Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании после ознакомления с протоколом.

Критерии исключения: ХСН III–IV ФК по классификации НУНА, сФВ ЛЖ менее 50%, артериальная гипертензия третьей степени, синоатриальная и атриовентрикулярная блокады, декомпенсированные эндокринные расстройства и электролитные нарушения, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания, беременность и лактация.

Методом случайной выборки пациенты рандомизированы в две группы. В первой группе ( $n = 40$ ) назначался небиволол. Начальная доза небиволола составляла 2,5 мг/сут и титровалась с интервалом 2–4 нед. до 10 мг/сут. Во второй группе ( $n = 40$ ) применялся карведилол. Начальная доза карведилола составила 12,5 мг/сут и титровалась с интервалом 2–4 нед. до 50 мг/сут. В составе комбинированной терапии все пациенты получали квинаприл. Дозы препаратов подбирались с учетом показателей гемодинамики и индивидуальной переносимости. При наличии показаний назначались аторвастатин (Липримар фирмы Pfizer, США) ( $15,3 \pm 4,6$  мг/сут,  $n = 17$ ) и  $16,2 \pm 5,2$  мг/сут,  $n = 17$ ) и ацетилсалициловая кислота в кишечнорастворимой оболочке ( $96,4 \pm 13,4$  мг/сут,  $n = 14$ ) и  $93,8 \pm 13,3$  мг/сут,  $n = 13$ ) соответственно (табл. 1).

Исходно и через 6 месяцев терапии выполнялось комплексное обследование (табл. 2), проводились повторные визиты к исследователю для контроля результативности терапии.

Таблица 1

**Исходная характеристика пациентов с диастолической ХСН на фоне ГБ или ее сочетания с ИБС и дозы применяемых фармакопрепаратов (M ± SD)**

Показатель	Небиволол (n = 40)	Карведилол (n = 40)
Возраст, годы	56,5 ± 8,4	55,6 ± 6,4
Пол, мужчины/женщины	19/21	20/20
Длительность гипертонической болезни, годы	7,6 ± 2,5	7,5 ± 2,4
Длительность ишемической болезни сердца, годы	5,5 ± 1,4	5,7 ± 1,6
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,7 ± 5,2	28,6 ± 4,7
Ожирение, человек:		
– 1-й степени	6	8
– 2-й степени	2	3
Сахарный диабет 2-го типа (без медикаментозной коррекции), человек	2	3
Суточная доза бета-адреноблокаторов, мг	7,7 ± 2,4	30,5 ± 8,7
Суточная доза квинаприла, мг	13,7 ± 2,7	13,5 ± 2,6

Таблица 2

**Методы исследования**

Метод	Аппарат	Цель исследования
Проба сердечно-дыхательного синхронизма [6]	ВНС МИКРО (Россия)	Количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса
Эхокардиоскопия	ALOKA SSD 5500 (Япония)	Оценка структурного и функционального состояния сердца
Тредмил-тест	SHILLER CARDIOVIT CS 200 (Швейцария)	Выявление скрытой коронарной недостаточности и оценка толерантности к физической нагрузке
Тест шестиминутной ходьбы		Определение функционального класса хронической сердечной недостаточности
Определение концентрации NT-proBNP в плазме крови	COBASE (Швейцария)	Верификация хронической сердечной недостаточности, оценка ее выраженности и контроль результативности терапии
Анкетирование	Миннесотский опросник для пациентов с хронической сердечной недостаточностью (MLHFQ)	Оценка субъективного восприятия качества жизни
Суточное мониторирование артериального давления	BP Lab (Россия)	Определение суточного профиля артериального давления

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №5 от 20.01.17).

Статистическая обработка проводилась с применением программы Statistica 8.0 с расчетом стандартного отклонения средней арифметической (SD), средней арифметической (M) 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, тредмил-теста, теста ШМХ, опросника MLHFQ назначение небиволола, в сравнении с карведилолом, сопровождалось более выраженными повышением РАС, толерантности к физической нагрузке и улучшением качества жизни. Обе схемы лечения в равной степени снижали уровень NT-proBNP в плазме крови (табл. 3, 4).

По результатам суточного мониторирования артериального давления целевые гипотензивные эффекты достигнуты в обеих группах.

По данным эхокардиоскопии на фоне терапии с использованием небиволола и карведилола отмечалось сопоставимое уменьшение гипертрофии миокарда и улучшение диастолической функции ЛЖ в обеих группах (табл. 5, 6).

Побочные эффекты зарегистрированы в 10% случаев применения небиволола: сонливость ( $n = 1$ ), тошнота ( $n = 2$ ), сухой кашель ( $n = 1$ ). При приеме карведилола побочные эффекты отмечались в 15% случаев: сонливость ( $n = 2$ ), кожный зуд ( $n = 2$ ), сухой кашель ( $n = 2$ ). Указанные проявления носили слабовыраженный и временный характер, не требовали отмены препарата или исключения из исследования.

**Обсуждение**

Показано, что у пациентов с диастолической ХСН (I–II ФК) на фоне ГБ при монотерапии метопрололом сук-

Таблица 3

**Результаты пробы СДС, тредмил-теста, теста ШМХ, определение уровня NT-проBNP в плазме крови и Миннесотского опросника качества жизни пациентов с ХСН и сФВ ЛЖ (n = 40) на фоне применения небиволола (M ± SD)**

Показатель	Исходно	Через 6 мес.	p	Динамика показателей, %
Индекс регуляторно-адаптивного статуса	51,5±13,4	65,6 ± 12,5	< 0,01	27,4
Двойное произведение	275,8 ± 48,7	215,2 ± 35,7	< 0,01	-22
Предельная нагрузка, METs	4,8 ± 0,4	6,9 ± 1,1	< 0,05	43,8
Расстояние шестиминутной ходьбы, м	382,5 ± 45,1	451,4 ± 50,1	< 0,05	18
Миннесотский опросник качества жизни, баллы	35,0 ± 10,5	15,9 ± 4,1	< 0,05	-54,6
NT-проBNP, пг/мл	193,5 ± 60,6	163,5 ± 44,7	< 0,05	-15,5

Таблица 4

**Результаты пробы СДС, тредмил-теста, теста ШМХ, определение уровня NT-проBNP в плазме крови и Миннесотского опросника качества жизни пациентов с ХСН и сФВ ЛЖ (n = 40) на фоне применения карведилола (M ± SD)**

Показатель	Исходно	Через 6 мес.	p	Динамика показателей, %
Индекс регуляторно адаптивного статуса	51,5 ± 13,3	62,6 ± 15,7	< 0,01	21,6
Двойное произведение	258,5 ± 47,4	207,8 ± 36,4	< 0,01	-19,6
Предельная нагрузка, METs	5,2 ± 1,3	5,9 ± 1,3	< 0,01	13,5
Расстояние шестиминутной ходьбы, м	384,8 ± 44,2	450,2 ± 50,1	< 0,05	17
Миннесотский опросник качества жизни, баллы	35,2 ± 10,6	20,9 ± 6,0	< 0,01	-40,6
NT-проBNP, пг/мл	203,4 ± 40,6	178,4 ± 44,6	< 0,05	-12,3

Таблица 5

**Результаты эхокардиоскопии пациентов с ХСН и сФВ ЛЖ (n = 40) на фоне применения небиволола (M ± SD)**

Показатель	Исходно	Через 6 мес.	p	Динамика показателей, %
Индекс массы миокард левого желудочка, г/м <sup>2</sup>	101,8 ± 9,8	95,4 ± 9,0	< 0,01	-6,3
Задняя стенка левого желудочка, мм	9,3 ± 1,3	8,6 ± 1,0	< 0,01	-7,5
Межжелудочковая перегородка, мм	10,9 ± 2,0	10,1 ± 1,4	< 0,01	-7,3
V <sub>E'</sub> , см/с	70,2 ± 9,3	76,7 ± 7,7	< 0,01	9,3
V <sub>A'</sub> , см/с	70,5 ± 5,9	60,2 ± 9,0	< 0,05	-14,6
Ve', см/с	7,2 ± 1,2	8,9 ± 1,9	< 0,01	23,6
V <sub>E</sub> /Ve'	10,0 ± 2,5	9,0 ± 2,0	< 0,01	-10
DT <sub>E'</sub> , мс	238,4 ± 34,3	293,4 ± 56,3	< 0,01	23,1

Примечание: V<sub>E</sub> — пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E; V<sub>A</sub> — пиковая скорость трансмитрального диастолического потока A; Ve' — пиковая скорость подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу; DT<sub>E</sub> — время замедления трансмитрального диастолического потока E.

Таблица 6

**Результаты эхокардиоскопии пациентов с ХСН и сФВ ЛЖ (n = 40) на фоне применения карведилола (M ± SD)**

Показатель	Исходно	Через 6 мес.	p	Динамика показателей, %
Индекс массы миокард левого желудочка, г/м <sup>2</sup>	102,6 ± 12,3	95,5 ± 9,0	< 0,01	-6,9
Задняя стенка левого желудочка, мм	9,6 ± 1,4	8,9 ± 1,0	< 0,01	-7,3
Межжелудочковая перегородка, мм	12,3 ± 1,8	11,3 ± 1,4	< 0,01	-8,1
V <sub>E'</sub> , см/с	98,7 ± 5,7	85,8 ± 8,4	< 0,01	-13,1
V <sub>A'</sub> , см/с	70,4 ± 5,8	60,4 ± 9,2	< 0,05	-14,2
Ve', см/с	7,4 ± 1,1	8,8 ± 1,8	< 0,01	18,9
V <sub>E</sub> /Ve'	13,4 ± 2,4	11,8 ± 2,0	< 0,01	-11,9
DT <sub>E'</sub> , мс	242,4 ± 35,7	295,6 ± 57,3	< 0,01	21,9

## Различие в динамике показателей между группами (M ± SD)

Показатель	Небиволол (n = 40)	Карведилол (n = 40)	p
Индекс регуляторно-адаптивного статуса, Δ	15,1 ± 7,9	8,7 ± 14,3	< 0,01
Миннесотский опросник качества жизни, Δ баллы	-19,1 ± 7,8	-14,1 ± 7,6	< 0,01
Предельная нагрузка, Δ METs	2,1 ± 1,3	1,2 ± 1,3	< 0,05

цинатом и адекватном контроле артериальной гипертензии, кардиопротективные эффекты не сопровождаются повышением РАС. При этом отсутствие должного контроля артериальной гипертензии способствовало снижению РАС. Монотерапия квинаприлом в обоих случаях приводила к повышению РАС [7]. У больных с систолической ХСН (III ФК) на фоне ГБ и/или ишемической болезни сердца комплексная терапия с применением метопролола сукцината и квинаприла характеризовалась позитивным влиянием на органы-мишени и повышением РАС [8]. У людей в возрасте от 17 до 65 лет выявлена однонаправленная динамика показателей пробы СДС вне зависимости от пола [9]. У женщин РАС зависел от тяжести гестоза и отличался при нормально протекающей беременности [10]. У людей с высоким уровнем тревожности отмечался низкий РАС [11]. Аэробная нагрузка не изменяла РАС, он в большей степени повышался после нагрузки анаэробной, в меньшей — после смешанной [12]. РАС снижался при депрессии. Устойчивые к стрессу флегматики и сангвиники имели более высокий РАС, чем меланхолики и холерики [13]. Показана зависимость РАС от природы желудочковых аритмий, наличия морфофункциональных кардиальных нарушений и возможного прогноза [14].

По влиянию на РАС выявлены преимущества терапии бета-адреноблокаторами с различными фармакохимическими свойствами у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца, пароксизмальными фибрилляцией предсердий и суправентрикулярной тахикардией [15–17]. В нашем исследовании обе схемы комбинированной терапии сопоставимо улучшали структурное и функциональное состояние сердца, контролировали артериальную гипертензию. В сравнении с карведилолом небиволол отличался более выраженным позитивным действием на РАС, в большей степени увеличивал толерантность к физической нагрузке и улучшал качество жизни. Мы предполагаем, что данный результат связан с высокой кардиоселективностью препарата, которая обеспечивает менее выраженное негативное влияние на автономную нервную систему. Кроме того, небиволол, являясь донатором оксида азота, способствует регрессу эндотелиальной дисфункции, являющейся одной из главных причин диастолической недостаточности ЛЖ.

Последующее изучение функционального состояния может быть полезным для проведения дифференцированного разбора показателей клинического и специальных методов исследований как в прогностическом, так и в лечебном направлениях.

## Выводы

1. Обе схемы комбинированной медикаментозной терапии оказывали сопоставимые кардиопротективные, гипотензивные и нейромодулирующие эффекты.

2. В сравнении с карведилолом небиволол отличался более выраженным позитивным действием на РАС, в большей степени увеличивал толерантность к физической нагрузке и улучшал качество жизни.

3. Применение небиволола у пациентов с диастолической ХСН и на фоне ГБ может быть предпочтительнее карведилола, учитывая более выраженное положительное влияние на функциональное состояние.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и соавт. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. *Журнал сердечная недостаточность*. 2017;18(1):3–40. [Mareev V.Y., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(1):3–40. (in Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2475
2. Münzel T., Gori T., Keaney J.F. et al. Response to Letters Regarding Article, Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2019;132(16):205–6.
3. Куркина М.В., Автандилов А.Г., Крутовцев И.А. Роль факторов, влияющих на формирование хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(5):615–21. [Kurkina M.V., Avtandilov A.G., Krutovtsev I.A. Role of factors affecting the formation of chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):615–21. (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-879-886
4. Покровский В.М., Потягайло Е.Г., Абушкевич В.Г. и соавт. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма. *Успехи физиологических наук*. 2003.34(3):68–77. [Pokrovskii V.M., Potiagaylo E.G., Abushkevich V.G. et al. Cardio-respiratory synchronism: detection in humans, dependence on the properties of the nervous system and functional states of the body. *Advances in physiological sciences*. 2003;34(3):68–77. (in Russian)]
5. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. et al. Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. A report of American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines developed in collaboration with the international society for heart and lung transplantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;53(15):1–90. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.11.013
6. Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В. и соавт. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека. Россия, патент № 86860, 2009 г. [Pokrovskii V.M., Ponomarev V.V., Artyushkov V.V. et al. System for determining cardio-respiratory synchronism in humans. Russia, patent № 86860, 2009. (in Russian)]

Фармакотерапия

7. 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;(5):46–51. [Kanorskyi S.G., Tregubov V.G., Pokrovskii V.M. antihypertensive therapy effects on regulatory and adaptive status of patients with functional class I–II chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;(5):46–51. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2012-5-46-51
8. Трегубов В.Г., Канорский С.Г., Покровский В.М. Количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса в определении прогноза при систолической хронической сердечной недостаточности. *Клиническая медицина*. 2015;93(11):22–8. [Tregubov V.G., Kanorsky S.G., Pokrovskii V.M. Quantitative assessment of the regulatory-adaptive status in determining the prognosis for systolic chronic heart failure. *Clinical Medicine*. 2015;93(11):22–8. (in Russian)]
9. Pokrovskii V.M., Polischuk L.V. Cardiorespiratory synchronism in estimation of regulatory and adaptive organism status. *J. Integ. Neurosci.* 2016;15(1):19–35. DOI: 10.1142/S0219635216500060
10. Пенжоян, М.А., Гудков Г. В., Кривоносова Н.В. Оценка регуляторно-адаптивного статуса беременных женщин, прошедших психопрофилактику. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010;6(120):108–13. [Penzhoian M.A., Gudkov G.V., Krivonosova N.V. Assessment of the regulatory and adaptive status of pregnant women who have undergone psychoprophylaxis. *Kuban scientific medical Bulletin*. 2010;6(120):108–13. (in Russian)]
11. Пухняк Д.В., Мингалев А.Н., Патахов П.П. и соавт. Параметры пробы сердечно-дыхательного синхронизма в оценке стрессоустойчивости человека. *Фундаментальные исследования*. 2017;9(2):287–289. [Puchniak D.V., Mingalev A.N., Patakhov P.P. et al. Parameters of a sample of cardio-respiratory synchronism in the evaluation of stress tolerance of human. *Basic research*. 2017; 9 (2):287–289. (in Russian)]
12. Дробышева О.М., Абушкевич В.Г. Оценка повышения уровня стрессоустойчивости у студентов-юношей после аутогенной тренировки. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014;(5):46–51. [Drobysheva O.M., Abushkevich V.G. Evaluation of stress resistance among young men after autogenous training. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2014;(5):46–51 (in Russian)]. DOI: 10.25207/1608-6228-2014-5-46-51
13. Киек О.В. Влияние производственной практики на адаптационные возможности обучающихся по профессии токарь. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019;26(1):108–13. [Kiyok O.V. Effect of internship on the adaptive possibilities of turner trainees. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019;26(1):108–13. (in Russian)]. DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-1-108-113
14. Трегубов В.Г., Макухин В.В., Дурбанов С.А. Показатели сердечно-дыхательного синхронизма у пациентов с желудочковой экстрасистолией органической и функциональной природы. *Кубанский науч. мед. вестн.* 2005;3(4):127–9. [Tregubov V.G., Makukhin V.V., Durbanov S.A. Pokazateli serdechno-dykhatel'nogo sinkhronizma u patsientov s zheludochkovoii ekstrasistoliei organicheskoi i funktsional'noi prirodoy. *Kuban scientific medical Bulletin*. 2005;3 (4):127–9. (in Russian)]
15. Трегубов В.Г., Шубитидзе И.З., Канорский С.Г., Покровский В.М. Регуляторно-адаптивный статус в сравнении эффективности бисопролола и соталола у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(1):51–6. [Tregubov V.G., Shubitidze I.Z., Kanorskii S.G., Pokrovskii V.M. regulatory-adaptive status in comparison of bisoprolol and sotalol efficacy in ventricular rhythm disorders. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(1):51–6. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-1-51-56
16. Трегубов В.Г., Еремина М.А., Канорский С.Г., Покровский В.М. Сравнение эффективности терапии у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(2):46–51. [Tregubov V.G., Eremina M.A., Kanorskii S.G., Pokrovskii V.M. Comparison of treatment efficacy in paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(2):46–51. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-2-46-51
17. Нажалкина Н.М., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности небиволола и соталола у пациентов с пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией и гипертонической болезнью. *Кардиология*. 2017;57(1S):345–54. [Nazhalkina N.M., Tregubov V.G., Pokrovskii V.M. Regulatory adaptive status in determining the effectiveness of bisoprolol and sotalol in patients with hypertensive disease and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Kardiologiya*. 2017;57(1S):345–54. (in Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.239

Поступила 29.05.2021

**Сведения об авторах**

Трегубов Виталий Германович (Tregubov V.G.) — д-р мед. наук, доцент кафедры терапии №2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов КубГМУ  
Хилькевич Павел Владимирович (Khilkevich P.V.) — аспирант кафедры нормальной физиологии КубГМУ  
Шубитидзе Иосиф Зурабович (Shubitidze I.Z.) — врач-кардиолог ККБ №2  
Покровский Владимир Михайлович (Pokrovskii V.M.) — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии КубГМУ  
Юхнова Наталия Владимировна (Yukhnova N.V.) — студент пятого курса лечебного факультета КубГМУ