

ТЕРАПІЯ

УДК 616.12-008.46-036.12-056.52-085.222:575.174.015.3

*Ю.Ч. Гасанов, Т.М. Бондар, Т.О. Ченчік**ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМНУ», м. Харків***ПРОГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ УСПІШНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ
МЕТОПРОЛОЛУ СУКЦИНАТУ В ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ
З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ**

Протягом одного року проведено проспективне рандомізоване динамічне дослідження серед 127 осіб з ожирінням і хронічною серцевою недостатністю II–III стадій 1–4-го ФК за NYHA у віці 32–87 (61 [57; 65]) років, 93 чоловіки і 34 жінки. Визначено ключові фактори прогресування серцевої декомпенсації та принципи застосування метопрололу сукцинату з урахуванням фармакогенетичних аспектів у комплексному лікуванні цієї коморбідної патології. Обстеження полягало у визначенні толерантності до фізичного навантаження, якості життя, центральної гемодинаміки, варіабельності серцевого ритму, сироваткового рівня інсуліну та NTproBNP, поліморфізму G1846A гена CYP2D6. Метопрололу сукцинат призначали за стандартною схемою із титруванням дози кожні два тижні з 12,5 до 100–200 мг. Показано, що розроблений із застосуванням послідовного аналізу Вальда прогностичний протокол надає нові можливості прогнозуванню ефективності застосування метопрололу сукцинату в пацієнтів з ожирінням і хронічною серцевою недостатністю. Розроблені дискримінантні моделі дозволяють об'єктивізувати критерії визначення доз метопрололу сукцинату в пацієнтів з ожирінням і хронічною серцевою недостатністю – максимальної початкової, максимальної кінцевої, а також оцінити доцільність подальшого покрокового збільшення дози.

Ключові слова: *хронічна серцева недостатність, ожиріння, лікування, прогноз, метопрололу сукцинат, генетичний поліморфізм, якість життя, варіабельність ритму, гемодинаміка.*

Вступ

Наріжним каменем сучасної медицини загалом і терапії та кардіології зокрема є проблема коморбідної патології, однією з найрозповсюдженіших з яких є поєднання хронічної серцевої недостатності з ожирінням [1]. Наявність супутньої патології схиляє лікарів до поліпрагмазії, одночасного призначення кількох фармакологічних препаратів, проте множинність їх дії при поєднаному застосуванні та різні аспекти фармакодинаміки й фармакокінетики за коморбідного перебігу хвороб потребують подальшого дослідження [2–4]. Хоча бета-адреноблокатори, зокрема метопрололу сукцинат, уже тривалий час широко

використовують у фармакотерапії хронічної серцевої недостатності, ефективність застосування та принципи їхнього дозування, урахуваючи фармакогенетичний профіль пацієнта, вивчені недостатньо.

Мета даного дослідження – визначення ключових факторів прогресування серцевої декомпенсації та принципів застосування метопрололу сукцинату з урахуванням фармакогенетичних аспектів у комплексному лікуванні пацієнтів з ожирінням і хронічною серцевою недостатністю.

Матеріал і методи

У проспективному рандомізованому динамічному дослідженні протягом одного року

© Ю.Ч. Гасанов, Т.М. Бондар, Т.О. Ченчік, 2018

на базі ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої» НАМН України обстежено 127 осіб з хронічною серцевою недостатністю II–III стадій 1–4-го ФК за NYHA у віці 32–87 (61 [57; 65]) років, з них 93 чоловіки і 34 жінки.

Критеріями включення осіб у дослідження були: вік старше 18 років; наявність хронічної серцевої недостатності II–III стадій ішемічного або гіпертензивного генезу із синусовим ритмом і прогресуючою систолічною дисфункцією лівого шлуночка, що потребує застосування бета-адреноблокаторів; відсутність протипоказань щодо призначення бета-адреноблокаторів, запальних та неопластичних станів тощо, станів, які могли б істотно вплинути на результати дослідження. Критерії виключення – небажання взяти чи продовжувати участь у дослідженні; наявність чи розвиток станів, які могли б викривити результати дослідження.

Клінічним ознакам надано бальної оцінки за шкалою оцінки клінічних симптомів (ШОКС).

З метою оцінювання толерантності до фізичного навантаження проведено тест 6-хвилинної ходьби.

Як психосоціальні показники використовували результати анкетування за Мінесотським опитувальником.

Центральну гемодинаміку досліджували доплер- та ехокардіографічним методом («Vivid 3», General Electric, США). Визначали кінцево-діастолічний (КДР ЛШ) і кінцево-систолічний розміри лівого шлуночка (КСР ЛШ), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП), товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), діаметри лівого передсердя (ДЛП), правого шлуночка (ДПШ) та правого передсердя (ДПП), максимальну швидкість раннього (Е) та пізнього (А) діастолічного наповнення, фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ); розраховували масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ).

Варіабельність серцевого ритму оцінювали за допомогою холтеровського моніторування («Кардіосенс», ХАІ-Медика, Україна). Зокрема, вивчали такі показники: стандартне відхилення середньої тривалості RR (SDNN); відсоток від загальної кількості послідовних пар RR-інтервалів, що різняться більш ніж на 50 мс (pNN 50); загальну потужність спектра

(TP); міру потужності низькочастотних (0,04–0,15 Гц) впливів нейрогуморальної регуляції, яку пов'язують переважно із симпатичною і частково парасимпатичною ланкою регуляції (LF); міру потужності високочастотних (0,15–0,40 Гц) впливів нейрогуморальної регуляції, яку пов'язують переважно з парасимпатичною ланкою регуляції (HF); індекс вагосимпатичної взаємодії LF/HF [11].

Вміст інсуліну та NTproBNP у сироватці крові оцінювали імуноферментним методом з використанням наборів реактивів Insulin ELISA (DRG Instruments GmbH, Німеччина) та «NTproBNP-ИФА-БЕСТ» (Вектор-Бест, Росія). Оптичну щільність вимірювали напівавтоматичним імуноферментним аналізатором «Immunochem-2100» (США) з подальшим розрахунком результатів. Уміст глюкози визначали глюкозоксидазним методом за допомогою реактивів «СпайнЛаб» (Україна) на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі СЕМ-7 (Erba Diagnostics Mannheim GmbH, Німеччина). Інсулінорезистентність характеризували за моделлю НОМА-IR = глюкоза (ммоль/л) × інсулін (мкОд/мл) / 22,5.

Алельний поліморфізм G1846A гена CYP2D6 досліджували методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі з використанням наборів реактивів «G1846A гена CYP2D6_4 rs 3892097» виробництва «Синтол» (Росія). Ампліфікацію та алельну дискримінацію проводили за допомогою системи детекції продуктів полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі «CFX96 Touch» (BioRad Laboratories Pte.Ltd., Сінгапур).

Метопрололу сукцинат призначали за стандартною схемою із титруванням дози кожні два тижні з 12,5 до 100–200 мг. Дизайн передбачав дві контрольні точки (КТ): КТ1 – перед початком застосування метопрололу сукцинату; КТ2 – через рік регулярного вживання препарату в цільовій дозі. Крім цього пацієнти у складі комплексного лікування ХСН отримували інгібітори АПФ, блокатори рецепторів до ангіотензину II, антагоністи альдостерону, пітльові та тіазидні діуретики тощо; за структурою терапії, що проводилась, групи були порівнянні.

При попередньому оцінюванні характеру розподілу показників візуальним методом та із застосуванням критерію Шапіро–Уїлка

(Shapiro–Wilk W-test) виявлено, що він істотно відрізняється від нормального; це спонукало в подальшому використовувати засоби непараметричної статистики [5].

Комплексне оцінювання даних виконано за допомогою факторного аналізу методом головних компонент з подальшою варимакс-ротацією факторних осей [5].

Проведено порівняльний аналіз у групах розподілу окремих клінічних критеріїв із застосуванням послідовного аналізу А. Вальда у модифікації Є.В. Гублера та визначено діагностичну цінність, прогностичне значення та силу впливу факторів на розходження показників клінічних груп і прогностичні коефіцієнти [6–8]. Основними критеріями для оцінювання прогностичної значущості окремих клінічних ознак були: сила впливу фактора (η^2 ; %), його інформативність (I; біт), що визначали за стандартною методикою [9].

Розраховували такі показники діагностичної цінності: чутливість – відношення істинно позитивних (ІП) до суми істинно позитивних та помилково негативних (ПН) результатів; специфічність – відношення істинно негативних (ІН) до суми істинно негативних та помилково позитивних (ПП) результатів; позитивну передбачувальну цінність – відношення істинно позитивних (ІП) до суми ІП та ПП результатів; негативну передбачувальну цін-

ність – відношення ІН до суми ІН та ПН результатів.

Статистично вірогідними вважали результати з $p < 0,05$.

Ведення банку даних дослідження, базові розрахунки похідних показників, частотну характеристику ознак, побудову діаграм проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Access, Microsoft Excel 2010 (ліцензія № 01631-551-3027986-27852), усі обчислення здійснювали засобами StatSoft Statistica 8.0 (номер ліцензії STA862D175437Q).

Проведення дослідження схвалено комісією з біоетики ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (протокол № 16 від 16 грудня 2013 року).

Результати та їх обговорення

З метою стратифікації ризику за 24 клінічними ознаками розраховано показники інформативності та їхнього прогностичного значення.

За даними, отриманими при вивченні частоти окремих факторів і прогностичного значення кожного з критеріїв, опрацьовано прогностичний протокол ефективності застосування метопрололу сукцинату в лікуванні пацієнтів з ожирінням та хронічною серцевою недостатністю. Структурно протокол має вигляд таблиці, яка містить ознаки й відповідні їм прогностичні коефіцієнти (таблиця) та шкалу оцінки результату прогнозування.

Прогностичний протокол ефективності застосування метопрололу сукцинату в лікуванні пацієнтів з ожирінням та хронічною серцевою недостатністю

Ранг фактора	Ознака	Градація	Прогностичне значення (пат)
1	Поліморфізм G1846A гена CYP2D6	G1846A G1846G	-3,7 +6,8
2	ЧСС	$> 60 \text{ c}^{-1}$ $\leq 60 \text{ c}^{-1}$	-3,7 +7,0
3	ММЛШ	Вище норми Норма	-4,0 +7,0
4	КДР ЛШ	Норма Вище норми	-2,2 -1,4
5	ІМТ	20,0–25,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ 26,0–27,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ Більше 27,9 $\text{кг}/\text{м}^2$	+3,9 -9,7 -4,0
6	Стадія серцевої недостатності	2Б 2А	-4,0 -3,9
7	Дистанція в тесті з 6-хвилинною ходьбою	Менше норми Норма	-1,7 +1,2
8	Функціональний клас серцевої недостатності	3, 4 1, 2	-1,2 +1,7

Продовження таблиці

Ранг фактора	Ознака	Градація	Прогностичне значення (пат)
9	Тривалість анамнезу серцевої недостатності	Менше 9 років	-3,3
		9 років і більше	-7,3
10	ФВ ЛПШ	Більше 55 %	+1,9
		45-55 %	-1,6
		Менше 45 %	-2,9
11	LF/HF	Менше 1,9	-0,9
		1,9-3,5	+1,4
12	НОМА-IR	2,77 і більше	-2,9
		Менше 2,77	+3,4
13	Е/А	Відхилення від норми	-0,8
		Норма	+0,1
14	TP	Понад 3000	-1,2
		3000 і менше	+0,7
15	Вік	60 років і більше	-0,6
		Менше 60 років	+1,1
16	Вираженість клінічних ознак за ШОКС	3 бали і більше	-1,1
		Менше 3 балів	+2,2
17	ДПШ	2,6 мм і більше	-1,0
		Менше 2,6 мм	+1,8
18	Показник якості життя	Більше 30	-0,2
		30 і менше	+3,8
19	pNN 50	Менше 76	-0,1
		76 і більше	+2,0
20	КСР ЛПШ	Норма	+0,3
		Відхилення від норми	-0,8
21	ТЗСЛШ	Вище від норми	-1,7
		Норма	+0,7
22	ТМШП	Вище від норми	-0,1
		Норма	+0,6
23	Стать	Жіноча	-0,2
		Чоловіча	+0,7
24	ДЛП	Вище від норми	-0,2
		Норма	+0,7

За кожною клінічною ознакою визначають її наявність чи відсутність, а відповідні прогностичні коефіцієнти додають.

Порогова сума для вибору однієї з двох гіпотез становила 19,8, що визначено за формулою $-(1-\alpha)/\beta$, де α – припустима помилка першого роду (помилка пропуску розвитку небажаного виходу, її було обрано більш жорстко – 0,01); β – припустима помилка другого роду (помилкове прогнозування небажаного виходу, її було обрано менш жорстко – 0,05).

За досягнення порогової суми коефіцієнтів з використанням шкали визначають групу ризику:

- якщо сума прогностичних коефіцієнтів дорівнює або нижча ніж -19,8, ризик недостатньої ефективності лікування із застосуванням метопрололу сукцинату в обраній дозі високий;

- якщо сума прогностичних коефіцієнтів більша -19,8 і нижча 19,8, ризик недостатньої ефективності лікування із застосуванням метопрололу сукцинату в обраній дозі невизначений;

- якщо сума прогностичних коефіцієнтів дорівнює або вища ніж 19,8, ризик недостатньої ефективності лікування із застосуванням метопрололу сукцинату в обраній дозі низький.

Таким чином, розроблений прогностичний протокол розширює арсенал засобів і підвищує ефективність прогнозування результатів застосування метопрололу сукцинату в комплексному лікуванні пацієнтів з ожирінням і хронічною серцевою недостатністю, що зумовлює доцільність його практичного застосування в цій категорії хворих осіб.

Урахування базових критеріїв, за якими оцінюють оптимальні дози метопрололу сукцинату в комплексному лікуванні пацієнтів з ожирінням і хронічною серцевою недостатністю, є недосконалим і залишає вірогідність недостатньої ефективності цього лікувального підходу.

Фактичну прогностичну потужність заявленого способу оцінювання ефективності застосування метопрололу сукцинату в комплексному лікуванні пацієнтів з ожирінням і хронічною серцевою недостатністю встановлювали шляхом динамічного спостереження. За фактичного несприятливого результату його ризик оцінений як високий у 32,5 %, помилкове ж встановлення мінімального ризику мало місце в 1,2 %, що є клінічно допустимим.

Серед осіб, у яких результати лікування були сприйнятливими, відсоток співпадіння оцінки ризику був 48,3, помилкове визначення високого ризику виявилось в 6,2 % спостережень.

При оцінюванні параметрів прогностичної цінності протоколу встановлено такі значення: чутливості – 93,5 %, специфічності – 81,7 %, позитивної передбачувальної цінності – 82,4 %, негативної передбачувальної цінності – 94,3 %.

Було проведено канонічний дискримінальний аналіз результатів обстеження пацієнтів і розроблено математичні моделі, в основу яких покладено задачу підвищення інформативності прогнозування дози метопрололу сукцинату в лікуванні пацієнтів з ожирінням і хронічною серцевою недостатністю.

Перше питання, поставлене перед дискримінаційним аналізом, – прогнозування максимально можливої дози метопрололу сукцинату для початку терапії хронічної серцевої недостатності у пацієнтів з ожирінням.

Розроблено такі формули канонічних дискримінаційних функцій:

$$\text{ПІ}_{(\text{до } 50)} = (1,26 \times X1) - (0,66 \times X2) + (0,84 \times X3) + (22,67 \times X4) - (0,04 \times X5) - (3,58 \times X6) + (0,01 \times X7) + (5,94 \times X8) - 199,6;$$

$$\text{ПІ}_{(\text{понад } 50)} = (1,24 \times X1) - (0,68 \times X2) + (0,76 \times X3) + (23,21 \times X4) - (0,08 \times X5) - (3,60 \times X6) + (0,01 \times X7) + (5,43 \times X8) - 199,2;$$

де ПІ – прогностичний індекс (у. о.), що оцінює необхідність збільшення дози метопрололу сукцинату; X1 – вік пацієнта, років; X2 – тривалість анамнезу серцевої недостатності, років; X3 – ІМТ; X4 – КДР ЛШ; X5 – КСР ЛШ; X6 – ФВ ЛШ; X7 – NTproBNP; X8 – поліморфізм гена CYP2D6 (1 – G1846G, 2 – G1846A).

Якщо $\text{ПІ}_{(\text{до } 50)} < \text{ПІ}_{(\text{понад } 50)}$, встановлюють високу (> 95 %) вірогідність доцільності початку титрування дози метопрололу сукцинату з 50 мг і більше на добу. Якщо $\text{ПІ}_{(\text{до } 50)} > \text{ПІ}_{(\text{понад } 50)}$, роблять заключення щодо доцільності варіювання його початкової дози в межах до 50 мг на добу.

Друге питання, розв'язання якого переслідували під час аналізу, – прогнозування максимально переносимої дози метопрололу сукцинату, яка має бути досягнута в комплексній фармакотерапії хронічної серцевої недостатності в пацієнтів з ожирінням.

Розроблено такі формули канонічних дискримінаційних функцій:

$$\text{ПІ}_{(\text{до } 150)} = (1,26 \times X1) - (0,64 \times X2) + (0,81 \times X3) + (0,06 \times X4) + (22,97 \times X5) - (0,05 \times X6) - (3,62 \times X7) + (0,01 \times X8) + (6,94 \times X9) - 201,5;$$

$$\text{ПІ}_{(\text{понад } 150)} = (1,25 \times X1) - (0,68 \times X2) + (0,79 \times X3) + (0,06 \times X4) + (22,99 \times X5) - (0,06 \times X6) - (3,59 \times X7) + (0,01 \times X8) + (5,61 \times X9) - 198,4;$$

де ПІ – прогностичний індекс (у. о.), що оцінює необхідність збільшення дози метопрололу сукцинату; X1 – вік пацієнта, років; X2 – тривалість анамнезу серцевої недостатності, років; X3 – ІМТ; X4 – дистанція в тесті з 6-хвилинною ходьбою; X5 – КДР ЛШ; X6 – КСР ЛШ; X7 – ФВ ЛШ; X8 – NTproBNP; X9 – поліморфізм гена CYP2D6 (1 – G1846G, 2 – G1846A).

Якщо $\text{ПІ}_{(\text{до } 150)} < \text{ПІ}_{(\text{понад } 150)}$, встановлюють високу (> 95 %) вірогідність доцільності збільшення дози метопрололу сукцинату 150 мг і більше на добу. Якщо $\text{ПІ}_{(\text{до } 150)} > \text{ПІ}_{(\text{понад } 150)}$, роблять заключення щодо варіювання його дози в межах до 150 мг на добу.

Третє питання, на розв'язання якого було спрямовано дискримінаційний аналіз, – прогнозування подальшої можливості титрування дози метопрололу сукцинату в лікуванні

пацієнтів з ожирінням і хронічною серцевою недостатністю.

Розроблено такі формули канонічних дискримінантних функцій:

$$\text{ПІ}_{(\text{достатня})} = (1,26 \times X1) - (0,66 \times X2) + (0,83 \times X3) + (23,04 \times X4) - (0,05 \times X5) - (3,55 \times X6) + (5,75 \times X7) - 199,4;$$

$$\text{ПІ}_{(\text{можлива})} = (1,23 \times X1) - (0,69 \times X2) + (0,75 \times X3) + (22,92 \times X4) - (0,08 \times X5) - (3,65 \times X6) + (5,52 \times X7) - 199,1;$$

де ПІ – прогностичний індекс (у. о.), що оцінює необхідність збільшення дози метопрололу сукцинату; X1 – вік пацієнта, років; X2 – тривалість анамнезу серцевої недостатності, років; X3 – ІМТ; X4 – КДР ЛШ; X5 – КСР ЛШ; X6 – ФВ ЛШ; X7 – поліморфізм гена CYP2D6 (1 – G1846G, 2 – G1846A).

Якщо $\text{ПІ}_{(\text{достатня})} < \text{ПІ}_{(\text{можлива})}$, встановлюють високу (> 95 %) вірогідність доцільності збільшення дози метопрололу сукцинату протягом лікування. Якщо $\text{ПІ}_{(\text{достатня})} > \text{ПІ}_{(\text{можлива})}$,

Список літератури

1. Ara R. Estimating health state utility values for comorbidities / R. Ara, J. Brazier // *Pharmacoeconomics*. – 2017. – № 35, suppl 1. – P. 89–94.
2. Polypharmacy in cardiovascular medicine: problems and promises! / M. Abolbashari, T. E. Macaulay, T. F. Whayne [et al.] // *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* – 2017. – Vol. 8, № 15 (1). – P. 31–39.
3. Dambaugh L. A. Progressive care of obese patients / L. A. Dambaugh, M. M. Ecklund // *Crit. Care Nurse*. – 2016. – № 36 (4). – P. 58–63.
4. Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure / F. Triposkiadis, G. Giamouzis, J. Parissis [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2016. – № 18 (7). – P. 744–758.
5. Ланг Т. А. Как описывать статистику в медицине / Т. А. Ланг, М. Сесик ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – М. : Практическая медицина, 2011. – 480 с.
6. Wald A. Sequential analysis / A. Wald. – N. Y., 1947. – 212 p.
7. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е. В. Гублер. – Л. : Медицина, 1978. – 294 с.
8. Генкин А. А. Биологические аспекты кибернетики / А. А. Генкин. – М., 1962. – С. 231–233.
9. Коринко Р. О. Прикладные программы для статистического анализа результатов медицинского эксперимента / Р. О. Коринко. – СПб. : Наука, 2001. – 420 с.

References

1. Ara R., Brazier J. (2017). Estimating health state utility values for comorbidities. *Pharmacoeconomics*, № 35, suppl 1, pp. 89–94.
2. Abolbashari M., Macaulay T.E., Whayne T.F., Mukherjee D., Saha S. (2017). Polypharmacy in cardiovascular medicine: problems and promises! *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.*, vol. 8, № 15 (1), pp. 31–39.
3. Dambaugh L.A., Ecklund M.M. (2016). Progressive care of obese patients. *Crit. Care Nurse*, № 36 (4), pp. 58–63.
4. Triposkiadis F., Giamouzis G., Parissis J., Starling R.C., Boudoulas H., Skoularis J. et al. (2016). Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, № 18 (7), pp. 744–758.

роблять заключення щодо досягнення цільової дози препарату.

Висновки

1. Запропонований протокол надає нові можливості прогнозуванню ефективності застосування метопрололу сукцинату в пацієнтів з ожирінням і хронічною серцевою недостатністю.

2. Розроблені дискримінантні моделі дозволяють об'єктивізувати критерії визначення доз метопрололу сукцинату в пацієнтів з ожирінням і хронічною серцевою недостатністю – максимальної початкової, максимальної кінцевої, а також оцінити доцільність подальшого покрокового збільшення дози.

Перспективи подальших досліджень – клінічна апробація протоколу застосування метопрололу сукцинату в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю на тлі ожиріння з урахуванням результатів факторного аналізу й розроблених прогностичних засобів.

5. Lang T.A., Sesik M. (2011). *Kak opisyyvat statistiku v meditsine* [How to describe statistics in medicine]. V.P. Leonov (Ed., trans.). Moscow: Prakticheskaya meditsina, 480 p. [in Russian].
6. Wald A. (1947). *Sequential analysis*. N. Y., 212 p.
7. Gubler Ye.V. (1978) *Vychislitelnyye metody analiza i raspoznavaniia patolohicheskikh protsessov* [Computational methods of analysis and recognition of pathological processes]. Leningrad: Meditsina, 294 p. [in Russian].
8. Henkin A.A. (1962). *Biolohicheskiye aspekty kibernetiki* [Biological aspects of cybernetics]. Moscow: Meditsina, pp. 231–233 [in Russian].
9. Korinko P.O. (2001) *Prikladnyye prohranny dlia statisticheskoho analiza rezultatov meditsinskoho eksperimenta* [Application programs for statistical analysis of the results of a medical experiment]. Saint-Petersburg: Nauka, 420 p. [in Russian].

Ю.Ч. Гасанов, Т.Н. Бондарь, Т.А. Ченчик

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ УСПЕШНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОПРОЛОЛА СУКЦИНАТА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ

В течение одного года проведено проспективное рандомизированное динамическое исследование среди 127 человек с ожирением и хронической сердечной недостаточностью II–III стадий I–4-го ФК по NYHA в возрасте 32–87 (61 [57; 65]) лет, 93 мужчин и 34 женщин. Определены ключевые факторы прогрессирования сердечной декомпенсации и принципов применения метопролола сукцината с учетом фармакогенетических аспектов в комплексном лечении этой коморбидной патологии. Обследование заключалось в определении толерантности к физической нагрузке, качества жизни, центральной гемодинамики, вариабельности сердечного ритма, сывороточного уровня инсулина и NTproBNP, полиморфизма G1846A гена CYP2D6. Метопролола сукцинат назначали по стандартной схеме с титрованием дозы каждые две недели с 12,5 до 100–200 мг. Показано, что разработанный с применением последовательного анализа Вальда прогностический протокол предоставляет новые возможности прогнозирования эффективности применения метопролола сукцината у пациентов с ожирением и хронической сердечной недостаточностью. Разработанные дискриминантные модели позволяют объективизировать критерии определения доз метопролола сукцината у пациентов с ожирением и хронической сердечной недостаточностью – максимальной начальной, максимальной конечной, а также оценить целесообразность дальнейшего пошагового увеличения дозы.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ожирение, лечение, прогноз, метопролола сукцинат, генетический полиморфизм, качество жизни, вариабельность ритма, гемодинамика.

Iu.Ch. Gasanov, T.M. Bondar, T.O. Chenchik

PROGNOSTIC ASPECTS OF THE SUCCESS OF METOPROLOL SUCCINATE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE ON THE BACKGROUND OF OBESITY

A prospective, randomized, dynamic study was conducted for one year among 127 patients with obesity and chronic heart failure II–III stages 1st–4th FC by NYHA at the age of 32–87 (61 [57; 65]) years, 93 men and 34 women. The key factors of progression of cardiac decompensation and the principles of using metoprolol succinate, taking into account pharmacogenetic aspects in the complex treatment of this comorbidity were determined. The survey included determination of tolerance to physical activity, quality of life, central hemodynamics, heart rate variability, serum insulin levels and NTproBNP, G1846A polymorphism of the CYP2D6 gene. Metoprolol succinate was administered according to a standard titration schedule every 2 weeks from 12.5 to 100–200 mg. It is shown, that the prognostic protocol developed with the use of Wald's sequential analysis provides new possibilities for predicting the effectiveness of metoprolol succinate in patients with obesity and chronic heart failure. The discriminant models developed allow to objectivize the criteria for determining the dose of metoprolol succinate in patients with obesity and chronic heart failure – the maximum initial, maximal endpoint, as well as the feasibility of further incremental dose increases.

Keywords: chronic heart failure, obesity, treatment, prognosis, metoprolol succinate, genetic polymorphism, quality of life, cardiac rhythm variability, hemodynamics.

Надійшла 13.03.18

Відомості про авторів

Гасанов Юрій Чінгізович – молодший науковий співробітник відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків.

Адреса: 61039, м. Харків, пр. Любові Малої, 2а, ДУ «НІТ ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Тел.: +38(066)988-90-84.

E-mail: gasanov_yura@ Rambler.ru.

ORCID: 0000-0002-9568-7858.

Бондар Тетяна Миколаївна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків.

ORCID: 0000-0002-2501-317X.

Ченчик Тетяна Олександрівна – старший науковий співробітник ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків.

ORCID: 0000-0001-7170-5313.