

ТЕРАПІЯ

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

*Ю. Ч. Гасанов**ДУ «Національний інститут терапії ім Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків***КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ
УСПІШНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОПРОЛОЛУ СУКЦИНАТУ
У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ
НА ФОНІ ОЖИРІННЯ**

Проведено проспективне рандомізоване динамічне (протягом 1 року) дослідження за участю 127 осіб з ХСН II–III стадій 1–4 ФК за NYHA у віці 32–87 років, із них 93 чоловіки і 34 жінки. Обстеження охоплювало бальну оцінку клінічних симптомів, якості життя, даних тесту 6-хвилинної ходьби, доплер-ехокардіографії, варіабельність серцевого ритму, сироваткового вмісту інсуліну, NT-proBNP. Метопрололу сукцинат призначали за стандартною схемою із титруванням дози кожні 2 тижні з 12,5 до 100–200 мг. Факторний аналіз дозволив виокремити групи показників, отриманих в результаті обстеження пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю на фоні ожиріння в динаміці лікування метопрололу сукцинатом, та оцінити питому вагу окремих факторів у патогенезі цієї поєднаної патології. Перші два фактори визначають 76,8% варіативності даних, і з огляду на показники, які їх навантажують, їм було надано описові назви «клініко-гемодинамічний фактор», «клініко-антропометричний фактор», а кількісні показники запропоновано брати до уваги першочергово під час застосування метопрололу сукцинату.

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

Вступ

Найбільш розповсюдженим серед коморбідної патології є поєднання хронічної серцевої недостатності (ХСН) із ожирінням [1]. Збільшена маса тіла викликає закономірну відповідь організму, зокрема, серцево-судинної системи, що проявляється у підвищенні потреби у кисні та поживних речовинах, що реалізується, у першу чергу, у переважанні, а згодом – у структурних і функціональних змінах серця. Зменшення маси тіла на перших етапах чи при наявності ХСН зменшує важкість його перебігу [2, 3].

Надмірна маса тіла пов'язана зі змінами як у функціональному та анатомічному стані серця, так і в автономній регуляції серцевого ритму. Наявність надмірної маси тіла провокує анатомо-фізіологічні зміни регуляції сер-

цевого ритму та насосної функції серця незалежно від віку, що може бути однією з першочергових причин серцевої недостатності [4, 5].

Лікування серцевої недостатності потребує комплексного та уважного підходу до кожного хворого. Схеми лікування включають до свого складу поряд з етіотропною терапією різні види бета-адреноблокаторів. Основними перевагами бета-адреноблокаторів є їх безпосередній вплив на симпатичну іннервацію серця, що шляхом презентації нейрогуморальних ефектів полегшує симптоматику та прогноз перебігу захворювання. Відмічено важливість використання бета-адреноблокаторів у лікуванні серцевої недостатності, оскільки досягаються цільові патогенетичні ефекти, що значно покращують стан хворого і знижують смертність [6].

© Ю. Ч. Гасанов, 2018

Останні дані свідчать про порівняння та вивчення ефективності різних груп і типів β -блокаторів відносно серцевої недостатності, особливо при наявності коморбідної патології. Основним завданням у лікуванні серцево-судинної патології є зменшення числа госпіталізацій, підвищення якості життя та зменшення смертності серед пацієнтів [6]. Тому підхід до якісного та обґрунтованого вибору лікувальних препаратів у кожному випадку є необхідним. Використання у схемі лікування бета-блокатора обумовлено етіопатогенетичними аспектами захворювання, що, у свою чергу, робить необхідним уважний підбір дози та необхідного препарату, враховуючи стан пацієнта, супутню та хронічну патологію.

Фармакологічні ефекти, властиві бета-блокаторам, сприяють їх широкому використанню, зокрема і в терапії ХСН і за наявності супутньої патології. Це дозволяє покращити гемодинаміку на фоні зменшення тиску, нормалізації ритму тощо. Крім того, бета-адреноблокатори, зокрема, метопролол, уповільнюють розвиток атеросклерозу, що є актуальним і доцільним у лікуванні кардіоваскулярної патології як однієї з центральних ланок патогенезу. Використання бета-адреноблокаторів збільшує фракцію викиду у пацієнтів з ХСН, що є прогностично сприятливим фактором терапії ХСН. Ремодельовання міокарда на цьому фоні значно зменшується, що знижує ризик виникнення серцево-судинних гострих станів у майбутньому.

Наявність супутньої патології схиляє лікарів до поліпрагмазії – одночасного призначення кількох фармакологічних препаратів, проте множинність їхньої дії при поєднаному застосуванні та різні аспекти фармакодинаміки і фармакокінетики потребують подальшого дослідження [7–9]. Хоча бета-адреноблокатори, зокрема метопрололу сукцинат, вже тривалий час широко використовують у фармакотерапії ХСН, ефективність застосування та принципи їхнього дозування, враховуючи фармакогенетичний профіль пацієнта, вивчені недостатньо.

Мета даного дослідження – оцінка клініко-патогенетичних аспектів ХСН на фоні ожиріння як підґрунтя оптимізації застосування метопрололу сукцинату в лікуванні пацієнтів з цією коморбідною патологією.

Матеріал і методи

В проспективному рандомізованому динамічному дослідженні протягом одного року на базі ДУ «Національний інститут терапії

ім. Л.Т. Малої НАМН України» обстежено 127 осіб з ХСН II–III стадій 1–4 ФК за NYHA у віці 32–87 (61 [57; 65]) років, із них 93 чоловіки і 34 жінки. Критеріями включення осіб у дослідження були вік старше 18 років, наявність ХСН II–III стадії 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 і неопластичних станів тощо, станів, які б могли істотно вплинути на результати дослідження. Критерії виключення – небажання взяти чи продовжувати участь у дослідженні; наявність чи розвиток станів, які могли б викривити результати дослідження. Клінічні ознаки оцінено в балах за шкалою оцінки клінічних симптомів (ШОКС). З метою оцінки толерантності до фізичного навантаження проведено тест 6-хвилинної ходьби. В якості психосоціальних показників використовували результати анкетування за Міннесотським опитувальником.

Центральну гемодинаміку досліджували доплер- та ехокардіографічним методом («Vivid 3», General Electric, США). Визначали величини кінцево-діастолічного та кінцево-сistolічного розмірів лівого шлуночка (КДР ЛШ і КСР ЛШ), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) та задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), діаметри лівого та правого передсердь (ДЛП і ДПП), правого шлуночка (ДПШ), 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 холтерівського моніторування («Кардіосенс», ХАІ-Медика, Україна). Зокрема, вивчали наступні показники: стандартне відхилення середньої тривалості RR; відсоток від загальної кількості послідовних пар RR-інтервалів, що різняться більш ніж на 50 мс (pNN 50); загальну потужність спектра; міру потужності низькочастотних (0,04–0,15 Гц) впливів нейрогуморальної регуляції, яку пов'язують переважно із симпатичною і частково парасимпатичною ланкою регуляції; міру потужності високочастотних (0,15–0,40 Гц) впливів нейрогуморальної регуляції, яку пов'язують переважно з парасимпатичною ланкою регуляції; індекс вагосимпатичної взаємодії LF/HF [9].

Вміст інсуліну та NT-proBNP в сироватці крові оцінювали імуноферментним методом з використанням наборів реактивів Insulin ELISA (DRG Instruments GmbH, Німеччина) та «NTproBNP-ИФА-БЕСТ» (Вектор-Бест, Росія). Вимірювання оптичної щільності та розрахунок результатів проводили напівавтоматичним імуноферментним аналізатором «Immunochem-2100» (США). Вміст глюкози визначали глюкозооксидазним методом за допомогою реактивів «СпайнЛаб» (Україна) на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі CHEM-7 (Erba Diagnostics Mannheim GmbH, Німеччина). Інсулінорезистентність характеризували за моделлю HOMA-IR = глюкоза (ммоль/л) × інсулін (мкОд/мл) / 22,5.

Метопрололу сукцинат призначали за стандартною схемою із титруванням дози кожні 2 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 у цільовій дозі. Крім того, пацієнти у складі комплексного лікування ХСН отримували іАПФ, блокатори рецепторів до ангіотензину II, антагоністи альдостерону, петльові та тіазидні діуретики тощо; за структурою терапії, що проводилась, порівнювані групи були зіставлюваними. Попередня оцінка характеру розподілу показників візуальним методом та із застосуванням критерію Шапіро–Уїлка (Shapiro–Wilk W-test) виявила, що він істотно відрізняється від нормального; це спонукало в подальшому використовувати засоби непараметричної статистики [10]. Комплексну оцінку даних виконано за допомогою факторного аналізу методом

головних компонент з подальшою варимакс-ротацією факторних осей [10]. Статистично вірогідними вважали результати при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

З метою інтегральної оцінки клінічних, генетичних, ехокардіографічних, біохімічних показників, даних варіабельності серцевого ритму та якості життя, пов'язаного зі здоров'ям, а також результатів лікування пацієнтів з ожирінням і ХСН із застосуванням метопрололу сукцинату здійснено логіко-статистичний аналіз отриманих даних як підгрунтя розробки новітніх діагностичних і лікувальних заходів. Комплексну оцінку з метою пошуку множинних взаємозв'язків між змінними в масиві всіх наявних даних проведено методом факторного аналізу. З цією метою деякі якісні показники було перетворено у кількісні з їх бальною оцінкою. До аналізу було включено показники, на підставі взаємозв'язків між якими виділено 4 фактори, що у сукупності пояснювали варіативність емпіричних даних: фактор 1 (43,0%), фактор 2 (33,8%), фактор 3 (12,6%), фактор 4 (10,5%).

Аналіз цих даних свідчить, що серед перемінних мали місце певні констеляції – 76,8% усіх коливань і змін, які спостерігалися в емпіричних даних, обумовлені дією перших двох факторів. Фактори 3 та 4 у меншій мірі впливали на варіативність показників. Факторні навантаження цих двох значущих факторів наведені в таблиці.

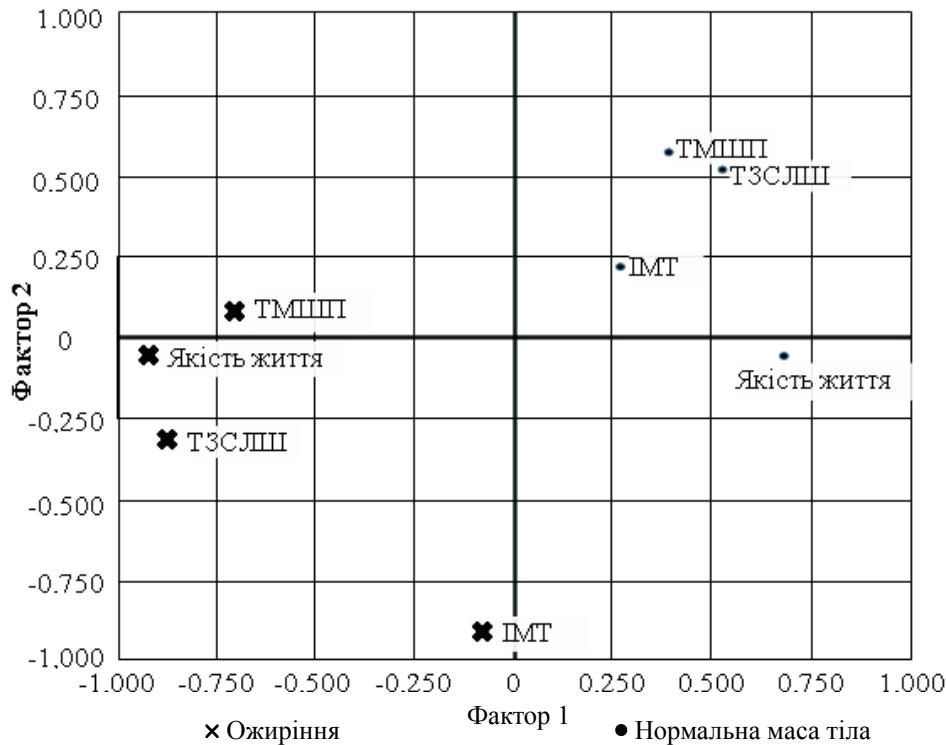
Враховуючи спектр показників, які навантажують кожний із факторів, фактору 1 було надано назву «клініко-гемодинамічний фактор», фактор 2 отримав назву «антропоморфологічний фактор».

Особливості структури факторного навантаження показників у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю з ожирінням і без нього на фоні лікування метопрололу сукцинатом

Показник	Ожиріння		Нормальна маса тіла	
	фактор 1	фактор 2	фактор 1	фактор 2
Вік	-0,202	0,948*	-0,212	0,924*
Тривалість анамнезу серцевої недостатності	-0,204	0,853*	-0,273	0,815*
ІМТ	-0,055	-0,972*	0,267	0,220
Вираженість клінічних ознак за ШОКС	0,211	-0,533	0,295	-0,233
Показник якості життя	-0,898*	-0,077	0,692	0,099
Дистанція в тесті з 6-хвилинною ходьбою	0,610	0,633*	-0,534	-0,104
КДР ЛШ	0,893	-0,113	0,877*	-0,283
КСР ЛШ	0,933*	-0,124	0,921	-0,170
ТМШП	-0,713	-0,097	0,367	0,586
ТЗСЛШ	-0,904	-0,282	0,533	0,552

Примітка. * $p < 0,05$.

Здійснено графічне відтворення положення контингенту пацієнтів з ожирінням та без у координатах факторів. Відстані між показниками відображають ступінь відмінності між ними (прямо пропорційно – чим більші відстані між показниками, тим більш виражені розходження між ними) відповідно до певних факторів (рисунок).



ожирінням та ХСН. Оцінки за найбільш потужними «клініко-гемодинамічним» і «антропометричним» факторами з високим ступенем достовірності відрізняли групи пацієнтів з ожирінням і нормальною масою тіла.

Висновки

1. Проведення факторного аналізу дозволило виокремити групи показників, отри-

Показники різних контингентів пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю на фоні ожиріння при застосуванні метопрололу сукцинату в системі координат «фактор 1 – фактор 2»

Враховуючи складові, які навантажували фактори, зазначені положення можна інтерпретувати наступним чином: для пацієнтів з ожирінням характерною є відносно більша вираженість структурно-функціональних змін серця і судин. Напроти, за нормальної маси тіла певне значення мають анамнестична обтяженість, антропометричні показники тощо (таблиця).

Застосування метопрололу сукцинату дозволяє досягти цільового клінічного ефекту в лікуванні пацієнтів з ХСН на фоні ожиріння за умови помірних показників побічних ефектів.

Таким чином, в результаті проведеного факторного аналізу встановлено два основних фактори, спільною дією яких пояснюється 76,8% варіативності показників у пацієнтів з

маних в результаті обстеження пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю на фоні ожиріння в динаміці лікування метопрололу сукцинатом, та оцінити їх питому вагу в патогенезі цієї поєднаної патології.

2. Показники, які навантажують фактори з описовими назвами «клініко-гемодинамічний» та «клініко-антропометричний фактор» і визначають 76,8% варіативності кінцевих даних, запропоновано брати до уваги першочергово, під час застосування метопрололу сукцинату.

Перспективи подальших досліджень – розробка прогностичних засобів і клінічна апробація протоколу застосування метопрололу сукцинату у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю на фоні ожиріння.

Література

1. Ara R. Estimating Health State Utility Values for Comorbidities / R. Ara, J. Brazier // *Pharmacoeconomics*. – 2017. – № 35 (Suppl. 1). – P. 89–94.

2. Moderate weight loss improves heart rate variability in overweight and obese adults with type 2 diabetes / N. Sjöberg, G.D. Brinkworth, T.P. Wycherley et al. // *Journal of Applied Physiology*. – 2011. – Vol. 110, № 4. – P. 1060–1064.
3. Meyer K. Central hemodynamics in obesity / K. Meyer // *Therapeutische Umschau. Revue therapeutique*. – 2013. – Vol. 70, № 2. – P. 77–80.
4. Heart rate variability and insulin resistance among obese males / A. Espinoza-Salinas, E. Zafra-Santos, G. Pavez-Von Martens et al. // *Revista Medica de Chile*. – 2015. – Vol. 143, № 9. – P. 1129–1135.
5. Mehta R.K. Impacts of obesity and stress on neuromuscular fatigue development and associated heart rate variability / R.K. Mehta // *International Journal of Obesity*. – 2015. – Vol. 39, № 2. – P. 208–213.
6. Older adults with heart failure treated with carvedilol, bisoprolol, or metoprolol tartrate: risk of mortality / S. Perreault, S. de Denus, M. White et al. // *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. – 2017. – Vol. 26, № 1. – P. 81–90.
7. Abolbashari M. 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.
8. Dambaugh L.A. Progressive care of Obese patients / L.A. Dambaugh, M.M. Ecklund // *Crit Care Nurse*. – 2016. – № 36 (4). – P. 58–63.
9. Triposkiadis F. 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.
10. 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.

References

1. Ara R., Brazier J. (2017). Estimating health state utility values for comorbidities. *Pharmacoeconomics*, № 35 (Suppl. 1), pp. 89–94.
2. Sjöberg N., Brinkworth G.D., Wycherley T.P., Noakes M., Saint D.A. (2011). Moderate weight loss improves heart rate variability in overweight and obese adults with type 2 diabetes. *Journal of Applied Physiology*, vol. 110, № 4, pp. 1060–1064.
3. Meyer K. (2013). Central hemodynamics in obesity. *Therapeutische Umschau. Revue therapeutique*, vol. 70, № 2, pp. 77–80.
4. Espinoza-Salinas A., Zafra-Santos E., Pavez-Von Martens G., Cofre-Bolados C., Lemus-Zuniga J., Sanchez-Aguilera P. (2015). Heart rate variability and insulin resistance among obese males. *Revista Medica de Chile*, vol. 143, № 9, pp. 1129–1135.
5. Mehta R. K. (2015). Impacts of obesity and stress on neuromuscular fatigue development and associated heart rate variability. *International Journal of Obesity*, vol. 39, № 2, pp. 208–213.
6. Perreault S., de Denus S., White M., White-Guay B., Bouvier M., Dorais M. et al. (2017). Older adults with heart failure treated with carvedilol, bisoprolol, or metoprolol tartrate: risk of mortality. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, vol. 26, № 1, pp. 81–90.
7. 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.
8. Dambaugh L.A., Ecklund M.M. (2016). Progressive care of obese patients. *Crit Care Nurse*, № 36 (4), pp. 58–63.
9. Triposkiadis F., Giamouzis G., Parissis J., Starling R.C., Boudoulas H., Skoularigis J. et al. (2016). Reframing the association and significance of comorbidities in heart failure. *Eur. J. Heart Fail*, № 18 (7), pp. 744–758.
10. Lang T.A., Sesik M. (2011). *Kak opisyyvat statistiku v meditsine [How to describe statistics in medicine]*. Moscow: Prakticheskaya medicina, 480 p.

Ю.Ч. Гасанов

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ УСПЕШНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОПРОЛОЛА СУКЦИНАТА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ

Проведено проспективное рандомизированное динамическое (в течение 1 года) исследование 127 пациентов с ХСН II–III стадий в возрасте 32–87 лет. Обследование включало оценку клинических

симптомов, качества жизни, данных теста 6-минутной ходьбы, доплер-эхокардиографии, вариабельности сердечного ритма, сывороточного содержания инсулина, NT-proBNP. Метопролола сукцинат назначали по стандартной схеме с титрованием дозы каждые 2 недели с 12,5 до 100–200 мг. Факторный анализ позволил выделить группы показателей, полученных в результате обследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне ожирения в динамике лечения метопролола сукцинатом, и оценить удельный вес отдельных факторов в патогенезе этой сочетанной патологии. Первые два фактора определяют 76,8% вариативности показателей и с учётом составляющих их параметров им присвоены описательные названия «клинико-гемодинамический фактор», «клинико-антропометрический фактор», а количественные показатели предложено брать во внимание при применении метопролола сукцината.

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

Yu.Ch. Gasanov

CLINICAL AND PATHOGENETIC 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 (1 year) study was conducted involving 127 patients with CHF II–III stages at the age of 32–87 years. The examination included an assessment of clinical symptoms, quality of life, 6-minute walk test data, doppler echocardiography, heart rate variability, serum insulin, NT-proBNP. Metoprolol succinate was administered according to a standard regimen with dose titration every 2 weeks from 12.5 to 100–200 mg. Factor analysis allowed us to identify groups of indicators obtained as a result of examining patients with chronic heart failure on the background of obesity in the dynamics of treatment with metoprolol succinate, and to assess the proportion of individual factors in the pathogenesis of this combined pathology. The first two factors determine 76.8% of variability indicators and, taking into account the loading parameters, they were assigned the descriptive names «clinical and hemodynamic factor», «clinical and anthropometric factor» and among the quantitative indicators they were suggested to be taken into account when using metoprolol succinate.

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

Надійшла до редакції 13.11.18

Контактна інформація

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

Адреса: Україна, 61000, м. Харків, просп. Любові Малої, 2А.

Тел.: +380669889084.

E-mail: gasanov_yura@rambler.ru.

ORCID: 0000-0002-9568-7858.