DOI: 10.26693/jmbs04.05.115
УДК 616.12-008.46-085.616.379-008.64:575.191

Гасанов Ю. Ч., Рудик Ю. С., Меденцева О. О.

ПЕРСОНІФІКОВАНА ПРОГНОСТИЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ МЕТОПРОЛОЛУ СУКЦИНАТУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ОЖИРІННЯМ

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ»,
Харків, Україна

gasanov_yura@rambler.ru

Наріжним каменем сучасної медицини загалом, терапії та кардіології зокрема, стає проблема коморбідної патології, однією з найрозповсюдженіших з яких є поєднання серцевої недостатності, як частого і тяжкого ускладнення багатьох серцево-судинних хвороб, із ожирінням, яке в сучасних умовах урбанізації суспільства стрімко набирає поширеності. Застосування бета-адреноблокаторів, зокрема, метопролола сукцинату, є одним із основних фармакотерапевтичних підходів до лікування серцевої недостатності. Проте, питання його ефективності за наявності у пацієнта ожиріння вивчено недостатньо, а аспект персоніфікації, урахування під час фармакотерапії індивідуальних особливостей пацієнта часто не враховується. З метою персоніфікації прогностичної оцінки ефективності метопрололу сукцинату в комплексному лікуванні пацієнтів із серцевою недостатністю та ожирінням проведено дослідження за участю 127 пацієнтів із серцевою недостатністю II–III стадій у віці 32–87 (61 [57; 65]) років, 93 чоловіки і 34 жінки. Основну групу склали 73 пацієнти з ожирінням 1 ступеню та вище, групу порівняння – 54 хворих без ожиріння, в групу контролю була залучена практично 21 здорова особа. Обстеження включало визначення толерантності до фізичного навантаження, якості життя, центральної гемодинаміки, варіабельності серцевого ритму, сироваткового рівня інсуліну та NT-proBNP, поліморфізма G1846A гена CYP2D6. Метопролола сукцинат призначали за стандартною схемою із титруванням дози кожні 2 тижні з 12,5 мг до 100-200 мг. Розроблені методи персоніфікації фармакотерапії метопролола сукцинатом пацієнтів з ожирінням та серцевою недостатністю: прогностичний протокол на основі послідовного аналізу Вальда, який дозволяє передбачити ефективність препарату, та дискримінантні моделі, які дають можливість об'єктивізувати критерії визначення максимальної початкової, максимальної кінцевої доз, а також оцінити доцільність подальшого покрокового збільшення дози. Величини показників передбачуваної цінності в усіх розроблених прогностичних засобах є прийнятними для клінічного застосування.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, індекс маси тіла, фармакотерапія, бета-блокатор, метопролола сукцинат, генетика.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проводилося на базі ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої» НАМН України на базі відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань в рамках науково-дослідних робіт: «Встановити особливості застосування β-адреноблокаторів в лікуванні хворих з серцевою недостатністю (СН) в поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу на основі вивчення поліморфізму генів β-адренорецепторів» (№ державної реєстрації 0110U001061, термін виконання 2012–2015 рр.); та «Розробити методи профілактики несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності з урахуванням фармако-генетичного профілю хворих та супутньої патології» (№ державної реєстрації 0116U003038, термін виконання 2015–2018 рр.).

Вступ. Глобальною проблемою сучасної медицини загалом, терапії та кардіології зокрема, стає коморбідність патології, однією з найрозповсюдженіших з яких є поєднання серцевої недостатності (СН), частого і тяжкого ускладнення багатьох серцево-судинних хвороб, із ожирінням, яке в сучасних умовах стрімко набирає поширеності [1, 2].

За даними досліджень європейських країн, показник поширеності СН неухильно прогресує і становить серед дорослого населення від 1,5 до 5,5% та зростає пропорційно до віку, а в осіб віком понад 70 років цей показник сягає 10–15%. Смертність від прогресування СН можна порівняти зі смертністю від злоякісних новоутворень: приблизно 60% пацієнтів помирає протягом перших 5 років після постановки діагнозу. Нині частота раптової смерті серед причин летальних наслідків хворих із

застійною СН коливається від 45 до 90%, тому задача зниження рівня смертності населення від СН стає однією з першочергових в таких умовах [3, 4].

Не зважаючи на тривалу і дуже пильну увагу світової кардіологічної спільноти до розробки патогенетичного лікування хронічної СН (ХСН), постійне удосконалення стандартів лікування, віддалений прогноз для цієї категорії хворих залишається несприятливим, а якість їх життя – незадовільною.

Доведений фактор ризику розвитку СН – ожиріння. На сучасному рівні жирова тканина розглядається як орган, що продукує цілу низку речовин, гормонів, прозапальних цитокінів тощо, які впливають на перебіг патологічних процесів, патофізіологічно пов'язаних з ХСН, поширеність якої при ожирінні значно вища, ніж у пацієнтів з нормальним індексом маси тіла (ІМТ). Результати численних епідеміологічних досліджень свідчать про те, що підвищення серцевого викиду при ожирінні фізіологічно пов'язано із задоволенням метаболічних потреб жирової тканини, при збереженні колишньої частоти серцевих скорочень за рахунок поступового зростання об'єму циркулюючої крові, прогресуючого наростання ригідності лівого шлуночка (ЛШ), тиску заклинювання в легеневих капілярах і кінцево-діастолічного тиску ЛШ [5, 6]. Наростають процеси кардіального фіброзу під впливом підвищених рівнів кортизолу та альдостерону з поступовим зростанням жорсткості міокарду ЛШ і формуванням ХСН. Підтвердженням тому є достовірне покращення ФВ внаслідок баріартричних втручань, проведених на групі пацієнтів з ХСН на тлі ожиріння з ІМТ понад 40,0 кг/м^2 у порівнянні з контрольною групою [7, 8].

Аналіз зрізового обстеження популяції пацієнтів із ХСН будь-якої етіології в Україні (2789 хворих) показав, що надмірну масу тіла та ожиріння зафіксовано у 85,6% обстежених, що безумовно підтверджує тісний патофізіологічний зв'язок цих нозологій, їх ймовірну роль у формуванні патологічних процесів, взаємно обтяжуючих перебіг один одного. У багатьох країнах світу, в тому числі і в Україні, загальна кількість пацієнтів з надмірною вагою перевищує 50% [9, 10, 11].

Ця тенденція характерна і у світі: упродовж останніх 20–25 років в європейських країнах, США та Канаді поширеність СН постійно зростає, в тому числі і за рахунок зростання середньої тривалості життя пацієнтів з СН. Останнє пов'язують, насамперед, із впровадженням у практику сучасних, заснованих на доказових даних, стандартів її лікування. Дослідження, завершені на сьогодні, визначили, що призначення бета-адреноблокаторів (БАБ) у комплексному лікуванні СН достовірно знижує смертність цих хворих (насамперед, раптової – до 56%), збільшує фракцію викиду (ФВ) ЛШ, призводить до зниження функціонального класу (ФК) серцевої недостатності та кратності госпіталізацій таких пацієнтів [12, 13].

Існуючі на даний момент настанови до базисних груп у лікуванні СН відносять бета-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого фермента (АПФ) та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (МР). Вони мають найвищий клас рекомендацій та рівня доказовості [14, 15].

Найцікавішу за своїми фармакологічними ефектами групу препаратів являють БАБ, адже наведено незаперечні докази того, що вони подовжують тривалість життя, що є найголовнішим завданням стратегії лікування у майбутньому. Це пов'язано із тим, що їх дія на організм пацієнта з СН в значній мірі обумовлена усуненням патогенетичних механізмів формування СН. Хоча ефективність БАБ підтверджена в багатоцентрових контрольованих дослідженнях, проведених відповідно до методології доказової медицини, проблема безпеки та переносимості при здійсненні фармакотерапії даними лікарськими засобами далека від розв'язання [16].

Для дослідження обраний метопролола сукцинат завдяки його ліпофільності, кардіоселективності, відсутності внутрішньої симпатоміметичної активності, а також наявності пролонгованої форми, що дозволяє одноразовий прийом препарату на добу. Також у відомому дослідженні MERIT-HF (1999) показано здатність цього препарату чинити опір прогресуванню СН до термінальної стадії у всіх когортах пацієнтів від II до IV функціональних класів СН і водночас зниження рівня смертності внаслідок погіршення перебігу СН, який виділяється на фоні інших БАБ і сягає 49% [12].

Таким чином, застосування БАБ, зокрема, метопролола сукцинату, є одним із найперспективніших фармакотерапевтичних підходів до лікування серцевої недостатності. Проте, його ефективність при наявності у пацієнта ожиріння вивчена недостатньо, а питання персоніфікації, урахування під час фармакотерапії індивідуальних особливостей пацієнта взагалі залишається відкритим.

Мета дослідження – персоніфікація алгоритмів застосування метопролола сукцинату у комплексній фармакотерапії пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та ожирінням.

Матеріал та методи дослідження. Проспективне рандомізоване контрольоване дослідження проведено на базі ДУ «Національний Інститут Терапії ім. Л. Т. Малої Національної Академії Медичних Наук України».

У дослідження було включено 127 осіб з ХСН II–III стадій 1–4 ФК за NYHA у віці 32–87 (61 [57; 65])

років, з них 93 чоловіки і 34 жінки. Основну групу склали 73 пацієнти з ожирінням 1 ступеню та вище, групу порівняння – 54 хворих без ожиріння, в контрольну групу була залучена 21 практично здорова особа.

Критерії включення: вік понад 18 років; наявність ХСН II-III стадії ішемічного походження із синусовим ритмом та прогресуючою дисфункцією лівого шлуночка, що потребує призначення та титрування дози БАБ та відсутність станів, що можуть викривити результати.

Діагноз ХСН встановлювали згідно з Рекомендаціями з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності Асоціації кардіологів України (2012 р.), ожиріння згідно з класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (World Helth Organization) з розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) за формулою: ІМТ = (маса тіла (кг))/(зріст (м))^2.

Клінічній характеристики ознак надана бальної оцінки згідно шкали оцінки клінічних симптомів (ШОКС). Толерантність до фізичного навантаження оцінювали тестом 6-хвилинної ходьби. В якості психосоціальних показників використовували результати анкетування за Мінесотським опитувальником.

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

Визначали рівень: інсуліну та NT-proBNP в сироватці крові використовуючи імуноферментний метод (набір реактивів Insulin ELISA (DRG Instruments GmbH, Німеччина) та «NTproBNP-ИФА-БЕСТ» (Вектор-Бест, Росія). Вміст глюкози визначали за допомогою глюкозоксидазного метода (реактиви «СпайнЛаб», Україна) на біохімічному аналізаторі CHEM-7 (Erba Diagnostics Mannheim GmbH, Німеччина). Інсулінорезистентність характеризували за допомогою індекса HOMA-IR = глюкоза (ммоль/л) × інсулін (мкОд/мл) / 22,5.

Поліморфізм G1846A гену CYP2D6 визначали методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі використовуючи набір реактивів «G1846A гена CYP2D6_4 rs 3892097» виробник «Синтол» (Росія). Алельну дискримінацію та ампліфікацію проводили детекцією продуктів полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі «CFX96 Touch» (BioRad Laboratories Pte.Ltd., Сінгапур).

Метопролола сукцинат титрували стандартно - кожні 2 тижні з 12,5 мг до 100–200 мг. Оцінювалися такі контрольні точки (КТ): КТ1 – перед початком титрування метопролола сукцинтату; КТ2 – через рік терапії препаратом у максимально переносимій дозі. Також пацієнти отримували іАПФ, блокатори рецепторів до ангіотензину II, антагоністи альдостерону, петльові та тіазидні діуретики – як базисні засоби в терапії ХСН.

Проведена оцінка характеру розподілу показників візуальним методом та застосуванням критерію Шапіро-Уілка (Shapiro-Wilk W test) яка виявила, що він істотно відрізняється від нормального; це спонукало в подальшому користуватися засобами непараметричної статистики.

При аналізі кількісних показників задля характеристики центральної закономірності та варіабельності ознак у групах обстежених осіб обчислювали медіану (Me) та міжквартильний інтервал. Комплексну оцінку даних виконано за допомогою факторного аналізу методом головних компонент з подальшою варимакс-ротацією факторних осей [17]. Розраховували наступні 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 (ППЦ, відношення істинно позитивних (ІП) до суми істинно позитивних та ПП результатів), негативну передбачувальну цінність (НПЦ) – відношення ІН до суми ІН та ПН.

Порівняльний аналіз у групах розподілу окремих клінічних критеріїв із застосуванням послідовного аналізу Вальда А. у модифікації Гублера Є. В. дозволив визначити діагностичну цінність, прогностичне значення і силу впливу факторів на розходження показників клінічних груп і прогностичні коефіцієнти. Основними критеріями для оцінки прогностичної значимості окремих клінічних ознак були: сила впливу фактора та його інформативність, що визначалися за стандартною методикою. Математичні моделі побудовано із застосуванням канонічного дискримінантного аналізу. У всіх статистичних розрахунках пороговою величиною рівня значимості p обрано 0,05.

Ведення банку даних дослідження, базові розрахунки похідних показників, частотну характеристику ознак, побудову діаграм проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2010, усі обчислення здійснювали засобами Statsoft Statistica 8.0.

Усі досліди проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права

людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Проведення дослідження схвалено комісією з біоетики ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» (протокол № 16 від 16 грудня 2013 р.). Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Результати дослідження та їх обговорення. Для інтегральної оцінки клінічних, генетичних, ехокардіографічних, біохімічних показників, даних варіабельності серцевого ритму та якості життя, а також результатів лікування пацієнтів з ожирінням і ХСН із застосуванням метопрололу сукцинату здійснено логіко-статистичний аналіз отриманих даних, як підґрунтя розробки новітніх діагностичних і лікувальних заходів. З цією метою для стратифікації ризику за 24 клінічними ознаками розраховані показники інформативності та їх прогностичного значення.

Комплексну оцінку з метою пошуку множинних взаємозв'язків між змінними в масиві всіх наявних даних проведено методом факторного аналізу, який дозволив виокремити групи показників, отриманих в результаті обстеження пацієнтів з ХСН на фоні ожиріння в динаміці лікування метопролола сукцинатом, та оцінити їх питому вагу в патогенезі та розвитку цієї поєднаної патології. 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. Враховуючи спектр показників, які навантажують кожний із факторів, фактору 1 було надано назву «клініко-гемодинамічний фактор», фактор 2 отримав назву «антроподемографічний фактор». Таким чином, в результаті проведеного факторного аналізу встановлено два основні фактори, спільною дією яких пояснюється 76,8% варіативності показників у пацієнтів з ожирінням та ХСН, оцінка за якими з високим ступенем достовірності відрізняли групи пацієнтів з ожирінням і нормальною масою тіла [18].

На основі послідовного аналізу Вальда був розроблений прогностичний протокол, що надав нові можливості прогнозування ефективності застосування метопролола сукцинату у пацієнтів з ожирінням та ХСН [19]. Структурно він має вигляд таблиці, яка включає ознаки та відповідні їм прогностичні коефіцієнти і шкалу оцінки результату прогнозування. За кожною клінічною ознакою визначають її наявність чи відсутність, а відповідні прогностичні коефіцієнти додають. За досягнення порогової суми коефіцієнтів з використанням шкали визначають групу ризику недостатньої ефективності лікування: високий, невизначений, або низький. При визначенні останнього для подальшої персоніфікації фармакотерапії розроблені дискримінантні моделі, які дозволили об'єктивізувати критерії визначення доз метопролола сукцинату у пацієнтів з ожирінням та ХСН – визначення максимальної початкової, максимально можливої дози, а також оцінити доцільність її подальшого покрокового збільшення [19]. Формула дискримінантної функції визначення максимальної для початку титрування дози:

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

$$\text{ПІ}_{(\text{понад } 50)} = (1{,}24 \times X1) - (0{,}68 \times X2) + (0{,}76 \times X3) + (23{,}21 \times X4) - (0{,}08 \times X5) - (3{,}60 \times X6) + (0{,}02 \times X7) + (5{,}43 \times X8) - 199{,}2;$$

де ПІ – величина прогностичного індексу (у. о.), що оцінює необхідність збільшення дози метопролола сукцинату; X1 – вік пацієнта, років; X2 – тривалість анамнезу серцевої недостатності, років; X3 – ІМТ; X4 – КДР ЛШ; X5 – КСР ЛШ; X6 – ФВ ЛШ; X7 – NT-proBNP; X8 – поліморфізм гену CYP2D6 (1 – G1846G, 2 – G1846A). Якщо $\text{ПІ}_{(\text{до } 50)} < \text{ПІ}_{(\text{понад } 50)}$, встановлюють високу (>95%) вірогідність доцільності початку титрування дози метопролола сукцинату з 50 мг і більше на добу. Якщо $\text{ПІ}_{(\text{до } 50)} > \text{ПІ}_{(\text{понад } 50)}$ – роблять заключення про доцільність варіювання його початкової дози в межах до 50 мг на добу.

Друге питання, розв'язання якого переслідували під час аналізу, було прогнозування максимально переносимої дози метопролола сукцинату, яка має бути досягнута в комплексній фармакотерапії ХСН у пацієнтів з ожирінням.

Розроблено наступні формули канонічних дискримінантних функцій:

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

$$\text{ПІ}_{(\text{понад } 150)} = (1{,}25 \times X1) - (0{,}68 \times X2) + (0{,}79 \times X3) + (0{,}06 \times X4) + (22{,}99 \times X5) - (0{,}06 \times X6) - (3{,}59 \times X7) + (0{,}02 \times X8) + (5{,}61 \times X9) - 198{,}4;$$

де ПІ – величина прогностичного індексу (у. о.), що оцінює необхідність збільшення дози метопролола 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 – NT-proBNP; X9 – поліморфізм гену CYP2D6 (1 – G1846G, 2 – G1846A). Якщо $\text{ПІ}_{(\text{до } 150)} < \text{ПІ}_{(\text{понад } 150)}$,

встановлюють високу (>95%) вірогідність доцільності збільшення дози метопролола сукцинату 150 мг і більше на добу. Якщо $ПІ_{(до\ 150)} > ПІ_{(понад\ 150)}$ – роблять заключення про варіювання його дози в межах до 150 мг на добу.

Трете питання, на розв'язання якого було спрямовано дискримінантний аналіз, – прогнозування подальшої можливості титрування дози метопролола сукцинату у лікуванні пацієнтів з ожирінням та ХСН:

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

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

де ПІ – величина прогностичного індексу (у. о.), що оцінює необхідність збільшення дози метопролола сукцинату; X1 – вік пацієнта, років; X2 — тривалість анамнезу серцевої недостатності, років; X3 — ІМТ; X4 – КДР ЛШ; X5 – КСР ЛШ; X6 – ФВ ЛШ; X7 – поліморфізм гену CYP2D6 (1 – G1846G, 2 – G1846A). Якщо $ПІ_{(достатньо)} < ПІ_{(збільшити)}$, встановлюють високу (>95%) вірогідність доцільності збільшення дози метопролола сукцинату протягом лікування. Якщо $ПІ_{(достатньо)} > ПІ_{(збільшити)}$ – роблять заключення про досягнення цільової дози препарату.

В динаміці однорічного спостереження оцінено фактичну прогностичну потужність усіх розроблених засобів у комплексному лікуванні пацієнтів з ожирінням та СН.

Так, із застосуванням прогностичного протоколу оцінки прогнозу успішності застосування метопролола сукцинату у лікуванні пацієнтів з ожирінням та СН [19] оцінка параметрів прогностичної цінності протоколу показала наступні значення: чутливості – 93,5%, специфічності – 81,7%, позитивної передбачувальної цінності – 82,4%, негативної передбачувальної цінності – 94,3%.

Таким чином, застосування математичних моделей продемонструвало наступні результати в аспекті клінічної діагностичної ефективності.

У моделі прогнозування максимально можливої дози метопролола сукцинату для початку терапії серцевої недостатності у пацієнтів з ожирінням [19] величини показників прогностичної цінності були наступними: чутливість – 62,5%, специфічність – 97,1%, позитивної передбачувальної цінності – 83,3%, негативної передбачувальної цінності – 91,7%.

У моделі прогнозування максимально переносимої дози метопролола сукцинату, яка має бути досягнута в комплексній фармакотерапії СН у пацієнтів з ожирінням [19], показники прогностичної ефективності становили: чутливість – 96,0%, специфічність – 93,1%, позитивної передбачувальної цінності – 77,4%, негативної передбачувальної цінності – 99,0%.

У моделі прогнозування подальшої можливості титрування дози метопролола сукцинату у лікуванні пацієнтів з ожирінням та серцевою недостатністю [19] оцінені величини показників прогностичної цінності були наступними: чутливість – 87,5%, специфічність – 88,4%, позитивної передбачувальної цінності – 51,9%, негативної передбачувальної цінності – 98,0%.

Висновки

1. Розроблений алгоритм та математичні моделі персоналізованого призначення метопролола сукцинату на основі оцінки клініко-патогенетичних складових, що обумовлюють варіабельність відповіді на лікування бета-блокатором у хворих з СН зі зниженою фракцією викиду та ожирінням (ІМТ, поліморфізм 1846G/A гена CYP2D6, КДР та КСР ЛШ, ФВ ЛШ, рівень NT-proBNP, дистанція тесту 6-хвилинної ходи, тривалість анамнезу серцевої недостатності), дозволяють оптимізувати ефективність та переносимість застосування метопролола сукцинату у цієї категорії пацієнтів.
2. Величини показників передбачувальної цінності в усіх розроблених прогностичних засобах є прийнятними для клінічного застосування.

Перспективою подальших досліджень стане продовження динамічного спостереження за обстеженим контингентом пацієнтів зі зрізовою оцінкою розроблених засобів для оцінки ефективності метопролола сукцинату в комплексному лікуванні пацієнтів із ХСН та ожирінням.

References

1. Agra RM, Gago-Dominguez M, Paradela-Dobarro B, Torres-Español M, Alvarez L, Fernandez-Trasancos A, et al. Obesity-related genetic determinants of heart failure prognosis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019 Jun 17. PMID: 31209632. doi: 10.1007/s10557-019-06888-8
2. Carbone S, Lavie CJ, Arena R. Obesity and heart failure: focus on the obesity paradox. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92(2): 266–79. PMID: 28109619. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.11.001
3. Horbas IM. Vysokyi sertsevo-sudynnyi ryzyk naselennya Ukrainy: vyrok chy tochka vidliku [High cardiovascular risk of the population of Ukraine: a verdict or a reference point]. *Lvivskyi klinichnyi visnyk*. 2013; 3: 45–8. [Ukrainian] doi: 10.25040/lkv2013.03.045
4. Rogers C, Bush N. Heart Failure: pathophysiology, diagnosis, medical treatment guidelines, and nursing management. *Nurs Clin North Am*. 2015; 50(4): 787–99. PMID: 26596665. DOI: 10.1016/j.cnur.2015.07.012

5. Kolomytseva IM, Volkov DYe, Lopin DO, Yabluchanskyi MI. Funktsionalnyi klas khronichnoi sertsevoi nedostatnosti ta parametry elektrokardiostymulyatoriv u rannomu pislyaimplantatsiynomu periodi [Functional Class of Chronic Heart Failure and Pacing Parameters in the Early Post-Implantation Period]. *Odeskyi medychnyi zhurnal*. 2015; 3: 39–41. [Ukrainian]
6. Netyazhenko VZ, Bidzilya PP. Funktsionalnyi stan miokarda pry khronichniy sertseviy nedostatnosti iz suputnim ozhyrinnyam [Functional state of myocardium in chronic heart failure with concomitant obesity]. *Patolohiya*. 2014; 1: 8–11. [Ukrainian]
7. Vest AR, Heneghan HM, Agarwal S, Schauer PR, Young JB. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Heart*. 2012; 98(24): 1763–77. PMID: 23077152. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-301778
8. Vest AR, Wu Y, Hachamovitch R, Young JB, Cho L. The heart failure overweight/obesity survival paradox: the missing sex link. *JACC Heart Fail*. 2015; 3(11): 917–26. PMID: 26454846. DOI:10.1016/j.jchf.2015.06.009
9. Voronkov LH. Patsiyent iz KhSN v Ukraini: analiz usiyeyi populyatsiyi patsiyentiv, obstezhenykh u ramkakh pershoho natsionalnoho zrizovoho doslidzhennya UNIVERS [Patient with chronic heart failure in Ukraine: analysis of the entire population of patients examined in the framework of the first national study UNIVERS]. *Sertseva nedostatnist*. 2012; 1: 8–13. [Ukrainian]
10. Fadyeyenko HD, Zaprovalna OYe. Rol ozhyrinnya ta tsukrovoho diabetu 2 typu u vynyknenni aterotrombotychnoho ryzyku pry ishemichniy khvorobi sertsya [The role of obesity and type 2 diabetes in the onset of atherothrombotic risk in coronary heart disease]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*. 2014; 3–4. [Ukrainian]
11. Rudyk YuS, Oparin OL, Ovcharenko IE. Porivnyannya prohnostychnykh vlastyvostey pokaznykiv variabelnosti sertsevoho rytmu u patsiyentiv pislya hostroho infarktu miokarda [Comparison of prognostic properties of cardiac rhythm variability in patients after acute myocardial infarction]. *Systemy obrobky informatsiyi. Nevyznachenist vymiryuvan: naukovi, normatyvni, prykladni ta metodychni aspekty*. 2007; 6(64): 80-1. [Ukrainian]
12. Voronkov LH, Amosova KM, Bahriy AE, ta in. Rekomendatsiyi z diahnostyky ta likuvannya khronichnoi sertsevoi nedostatnosti [Recommendations for the diagnosis and treatment of chronic heart failure]. *Sertseva nedostatnist*. 2012; 3: 60–96. [Ukrainian]
13. Tashchuk VK, Polyanska OS, Hulaha OI. Novi pidkhody do diahnostyky ta likuvannya sertsevoi nedostatnosti [New approaches to the diagnosis and treatment of heart failure]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk*. 2014; 18(2): 159–61. [Ukrainian]
14. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(16): e147–e239. PMID: 23747642. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019
15. Çavuşoğlu Y, Altay H, Ekmekçi A, Eren M, Küçükoğlu MS, Nalbantgil S, et al. Practical approaches for the treatment of chronic heart failure: Frequently asked questions, overlooked points and controversial issues in current clinical practice. *Anatol J Cardiol*. 2015; 15(2): 1–60. PMID: 26574641. DOI: 10.5152/AnatolJCardiol.2015.6767
16. Vdovychenko VI, Kulchytskyi VV. Mizhmedykamentozna konkurentsiya yak odna z prychyn neefektyvnosti ta pobichnoi diyi likiv [Intermediatric competition as one of the causes of inefficiency and side effects of drugs]. *Hepatolohiya*. 2015; 2: 6–15. [Ukrainian]
17. Lang TA, Sesik M. *Kak opisyvat statistiku v meditsine* [How to describe statistics in medicine]. Per s angl. Ed by VP Leonov. M: Prakticheskaya meditsina; 2011. 480 p. [Russian]
18. Hasanov YuCh. Kliniko-patohenetychni aspekty uspishnosti zastosuvannya metoprololu suktsynatu u likuvanni patsiyentiv z khronichnoyu sertsevoyu nedostatnistyu na foni ozhyrinnya [Clinical and pathogenetic aspects of the success of metoprolol succinate in the treatment of patients with chronic heart failure on the background of obesity]. *Eksperymentalna i klinichna medytsyna*. 2018; 4: 32–8. [Ukrainian]
19. Hasanov YuCh, Bondar TM, Chenchik TO. Prohnostychni aspekty uspishnosti zastosuvannya metoprololu suktsynatu u likuvanni patsiyentiv z khronichnoyu sertsevoyu nedostatnistyu na foni ozhyrinnya [Prognostic aspects of the success of metoprolol succinate in the treatment of patients with chronic heart failure on the background of obesity]. *Medytsyna sohodni i zavtra*. 2018; 1: 37–45. [Ukrainian]

УДК 616.12-008.46-085.616.379-008.64:575.191

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННАЯ ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОПРОЛОЛА СУКЦИНАТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТНОСТЬЮ И ОЖИРЕНИЕМ

Гасанов Ю. Ч., Рудик Ю. С., Меденцева О. О.

Резюме. Краеугольным камнем современной медицины в целом, терапии и кардиологии в частности, становится проблема коморбидной патологии, одной из самых распространенных из которых является сочетание сердечной недостаточности, частого и тяжелого осложнения многих сердечно-сосудистых болезней, с ожирением, которое в современных условиях урбанизации общества стремительно набирает распространенность. Применение бета-адреноблокаторов, в частности, метопролола сукцината, является одним из самых перспективных фармакотерапевтических подходов к лечению сердечной

недостаточности. Однако вопрос его эффективности при наличии у пациента ожирения изучен недостаточно, а аспект персонификации, учета при фармакотерапии индивидуальных особенностей пациента вообще зачастую и вовсе не освещается. С целью персонификации прогностической оценки эффективности метопролола сукцината в комплексном лечении пациентов с сердечной недостаточностью и ожирением проведения проспективное исследование с участием 127 пациентов обоих полов с сердечной недостаточностью II–III стадий в возрасте 32–87 (61 [57; 65]) лет, 93 мужчины и 34 женщины. Основную группу составили 73 пациента с ожирением I степени и выше, группу сравнения 54 больных без ожирения, в группу контроля привлечён 21 практически здоровый человек. Обследование включало определение толерантности к физической нагрузке, качества жизни, центральной гемодинамики, вариабельности сердечного ритма, сывороточного уровня инсулина и NT-proBNP, полиморфизма G1846A гена CYP2D6*4. Метопролола сукцинат назначали по стандартной схеме с титрованием дозы каждые 2 недели с 12,5 мг до 100–200 мг. Разработаны средства персонификации фармакотерапии метопролола сукцинатом пациентов с ожирением и сердечной недостаточностью прогностический протокол на основе последовательного анализа Вальда, который позволяет предсказать эффективность препарата, и дискриминантные модели, позволяющие объективизировать критерии определения максимальной начальной, максимальной конечной доз, а также оценить целесообразность дальнейшего пошагового увеличения дозы. Величины показателей предсказывающей ценности во всех разработанных прогностических средствах приемлемы для клинического применения.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ожирение, лечение, бета-блокатор, метопролол сукцинат, генетика.

UDC 616.12-008.46-085.616.379-008.64: 575.191

Personalized Prognostic Evaluation of the Effectiveness of Metoprolol Succinate in the Complex Treatment of Patients with Heart Failure and Obesity

Hasanov Yu. Ch., Rudik Yu. S., Medentseva O. O.

Abstract. The cornerstone of modern medicine in general, therapy and cardiology in particular, is the problem of comorbid pathology. The most common of it is the combination of heart failure which is a frequent and severe complication of many cardiovascular diseases, and obesity, which is rapidly spreading in modern society. The use of beta-blockers, in particular, metoprolol succinate, is one of the most promising pharmacotherapeutic approaches to the treatment of heart failure. However, the question of its effectiveness in the presence of obesity in a patient is not well understood, and the aspect of personification, taking into account the individual characteristics for the pharmacotherapy of a patient is generally open.

The purpose of the study was to personify algorithms for using metoprolol succinate in complex pharmacotherapy in patients with chronic heart failure and obesity.

Material and methods. In order to personalize the prognostic evaluation of the effectiveness of metoprolol succinate in the complex treatment of patients with heart failure and obesity, we performed a prospective study involving 127 patients of both genders with heart failure of the 2nd–3rd stages aged 32–87 (61 [57; 65]) years, 93 men and 34 women.

Results and discussion. The main group consisted of 73 patients with obesity of the 1st degree and above; the comparison group included 54 patients without obesity; there were also 21 practically healthy volunteers. The survey included determination of exercise tolerance, quality of life, central hemodynamics, heart rate variability, serum insulin levels and NT-proBNP, G1846A polymorphism of the CYP2D6*4 gene. Metoprolol succinate was administered according to a standard regimen with the dose titration every 2 weeks with 12.5 mg up to 100–200 mg. We developed a prognostic protocol based on Wald's sequential analysis by means of personifying pharmacotherapy with metoprolol succinate in patients with obesity and heart failure. This protocol can predict the effectiveness of the drug, and discriminant models that allow objectifying the criteria for determining the maximum initial, maximum final dose, and also assess the feasibility of further incremental dose increase. The values of the predictive value indicators in all developed prognostic tools are acceptable for clinical use.

The prospect of further research should be in continuation of the dynamic observation of the examined patients with a cross-sectional assessment of the developed means for assessing the effectiveness of metoprolol succinate in the complex treatment of patients with chronic heart failure and obesity.

Keywords: chronic heart failure, obesity, treatment, beta blocker, metoprolol succinate, genetics.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 01.06.2019 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування