

На правах рукописи

Замахина Ольга Владимировна

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ И ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ В ОЦЕНКЕ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ БИСОПРОЛОЛОМ БОЛЬНЫХ
СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПЕРЕНЕСШИХ
ИНФАРКТ МИОКАРДА**

14.01.04 – внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Омск – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель – Бунова Светлана Сергеевна, доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Недогода Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Куимов Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации

Защита состоится «17» декабря 2019 года в 10⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 208.065.04 при ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России по адресу: 644099, г. Омск, Ленина, 12; тел. (3812) 23-32-89.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Омского государственного медицинского университета и на сайте <http://omsk-osma.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.м.н., доцент

Корпачева Ольга Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – ведущая причина смертности и экономических потерь как в Российской Федерации (РФ), так и во всем мире (Townsend N. et al., 2016; Бойцов С.А. и соавт., 2017; Самородская И.В. и соавт., 2018). Особого внимания в связи с высокой распространенностью, высокими показателями смертности и инвалидности заслуживает проблема заболеваемости инфарктом миокарда (ИМ) среди взрослого населения (Самородская И.В. и соавт., 2017; Turk-Adawi K. et al., 2017). В последние годы в РФ наблюдается положительная динамика (снижение) заболеваемости ИМ, однако показатель смертности от повторного ИМ остается высоким (Самородская И.В. и соавт., 2017). Профилактика повторных сосудистых событий у пациентов, перенесших ИМ, является одной из главных задач для врачей-терапевтов, кардиологов, а также врачей общей практики (Бойцов С.А. и Чучалин А.Г., 2014). Одной из основных групп препаратов, улучшающих прогноз после ИМ, являются бета-адреноблокаторы (БАБ). При их применении максимальный эффект обеспечивается достижением частоты сердечных сокращений (ЧСС) 50-60 уд/мин (Кукес, Д.А. и соавт., 2017), поэтому снижение ЧСС до 55-60 уд/мин является важной целью в лечении стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) после перенесенного ИМ (ESC, 2014). Однако в клинической практике этого не всегда удается добиться (Balode I. et al., 2014).

Уровень снижения ЧСС определяется выраженностью блокады β -адренорецепторов и связан с их чувствительностью к различным БАБ, которая в популяции неодинакова (White H.L et al., 2003). На ЧСС может оказывать влияние ко- и полиморбидная патология, одним из проявлений которой является синусовая тахикардия (Тарловская Е.И. и соавт., 2016). Обсуждается также возможное влияние полиморфизмов гена, кодирующего синтез β 1-адренорецептора (Gly49Ser и Arg389Gly), на степень снижения ЧСС при терапии бисопрололом (Кукес В.Г. и соавт., 2017).

Известно, что бисопролол, являясь одним из наиболее оправданных и часто назначаемых высокоселективных БАБ, рекомендован к применению у пациентов стабильной ИБС, перенесших ИМ, при отсутствии противопоказаний (Бойцов С.А., Чучалин А.Г., 2014).

Согласно актуальным клиническим рекомендациям (РКО, 2014), следует начинать подбор дозы бисопролола у больных стабильной ИБС с 2,5 мг с последующим увеличением до максимальных доз. Однако в ранее выполненных рандомизированных клинических исследованиях с использованием бисопролола не определены сроки подбора эффективной его дозы. В некоторых современных исследованиях показано преимущество назначения индивидуальных доз бета-адреноблокаторов, обеспечивающих оптимальное преимущество применения этих препаратов (Goldberger J.J. et al., 2015; Allen J.E. et al., 2017; Sorbets E. et al., 2018), что особенно важно в условиях полиморбидности.

Выделение категории больных, у которых применение бисопролола будет наиболее эффективным, а также поиск способов более быстрого подбора дозы этого препарата дает возможность улучшить результаты лечения больных стабильной ИБС, перенесших ИМ (Кулешова Э.В. и соавт., 2000).

Степень разработанности темы исследования. Вопросы влияния различной ко- и полиморбидной патологии на течение ИБС и прогноз после перенесенного ИМ достаточно освещены в публикациях последних лет (Белоусова Н.С., 2012; Осипова О.А.,

2013; Schinner S. et al., 2015; Mamas M.A. et al., 2016; Герцев А.В., 2016; Сумин А.Н. и соавт., 2017; Галкина М.В. и соавт., 2018; Meyer M.L., 2019). Однако проблема подбора терапии бета-блокаторами, в том числе и бисопрололом, у постинфарктных больных с учетом влияния ко- и полиморбидной патологии, оказывающей влияние на ЧСС, ранее не изучалась.

Вопросам повышения эффективности лечения бисопрололом пациентов с различными ССЗ с учетом полиморфизмов гена β 1-адренорецепторов (ADRB1) в последние годы посвящены работы как зарубежных, так и российских авторов. С.Н. Комиссарова (2015) и Н. Вгуск и соавторы (2006) утверждают, что его эффективность зависит от полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1, и показывают, что при отсутствии полиморфного аллеля Gly389 и генотипе Arg389Arg бисопролол работает лучше, тогда как Н.У. Lee и соавторы (2016), напротив, выявили больший отклик на бисопролол при наличии в генотипе полиморфного аллеля Gly389, чем в случае носительства генотипа Arg389Arg. Б.А. Аляви с соавторами (2014) обнаружил тот же эффект при носительстве полиморфного аллеля другого полиморфизма – Ser49Gly. Однако Р. De Groote с соавторами (2005), а также Т. Rau с соавторами (2012) продемонстрировали отсутствие связи эффективности бисопролола с полиморфизмом Arg389Gly. С.М. Комиссарова (2015) и Х. Gao с соавторами (2017) не обнаружили связи эффективности бисопролола с полиморфизмом Ser49Gly. Существуют единичные исследования по влиянию указанных полиморфизмов на эффективность бета-адреноблокаторов у больных после ИМ (Jaillon P. et al., 2007; Солодун М.В., 2016), но ни в одном из них не изучался бисопролол.

Исследований, изучающих антиангинальную и пульсурежающую эффективность бисопролола с учетом ко- и полиморбидной патологии, состояния вегетативной нервной системы, а также индивидуальных генетических особенностей у больных стабильной ИБС, перенесших ИМ, ранее не проводилось.

Изложенное обосновывает актуальность выявления и анализа факторов, влияющих на эффективность бисопролола, и разработки на основе полученных данных решений, индивидуализирующих его прием.

Цель исследования. Определить диагностическую и прогностическую значимость клинико-лабораторных критериев в подборе терапии бисопрололом больным стабильной ИБС, перенесшим инфаркт миокарда.

Задачи исследования:

1. Оценить клиническую эффективность бисопролола у больных стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда, в условиях полиморбидности.

2. Оценить эффективность терапии бисопрололом больных стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда, при наличии или отсутствии у них полиморфизмов Gly49Ser и Gly389Arg гена ADRB1.

3. Определить клинико-лабораторные предикторы для расчета прогнозируемой эффективности лечения бисопрололом в достижении оптимальной ЧСС у больных стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда.

4. Разработать методику индивидуального подбора терапии бисопрололом, позволяющую рассчитать его стартовую эффективную дозу у больных стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда.

Научная новизна. Определены статистически значимые клинические факторы, влияющие на повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов со стабильной ИБС, перенесших ИМ, и получающих бисопролол в индивидуальных

максимально-переносимых дозах. Показаны статистически значимые клинические особенности у таких больных при недостижении оптимальной ЧСС: возраст, табакокурение, более тяжелые клинические проявления стенокардии, ко- и полиморбидная патология (хроническая сердечная недостаточность II Б стадии и III функционального класса, сахарный диабет 2-го типа и нарушенная гликемия натощак, анемия и латентный дефицит железа, дыхательная недостаточность 2-й степени, высокая ситуативная и личностная тревожность), большее количество «единиц» этой патологии, приходящееся на одного пациента, более высокий индекс общей коморбидности Charlson. Установлено, что среди клинических показателей максимально значимы табакокурение, клинические проявления стенокардии, высокая личностная тревожность.

Определены статистически значимые показатели лабораторных и функциональных методов исследования, влияющие на повышение ЧСС: более высокие показатели гликированного гемоглобина и глюкозы плазмы натощак; большее количество баллов по шкале ситуативной тревожности; более низкие показатели функций внешнего дыхания; более высокие показатели среднесуточной и минимальной ЧСС; большая частота эпизодов ишемии миокарда и большее количество желудочковых экстрасистол по данным суточного мониторирования ЭКГ; более высокие значения ЧСС по данным 5-минутной вариабельности сердечного ритма (BCP); чаще регистрируемая гиперсимпатикотония, выявленная по показателям BCP; реже регистрируемое носительство полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1.

Раскрыты закономерности и ассоциативные взаимосвязи достижения оптимальной ЧСС у пациентов со стабильной ИБС, перенесших ИМ, с детерминантами более высокого качества жизни.

Выявлены не изученные ранее взаимосвязи между факторами, определяющими прогноз эффективности бисопролола у пациентов со стабильной ИБС, перенесших ИМ. Новыми являются данные о значимости определения комплексов предикторов достижения оптимальной ЧСС при терапии бисопрололом таких пациентов.

Установлена зависимость дозы бисопролола от анамнестических данных и клинико-функциональных показателей: наличия в анамнезе стентирования коронарных артерий и периферических отеков, функционального класса стенокардии, наличия избыточной массы тела, дистанции ходьбы за 6 минут, конечных диастолических размеров левого предсердия и правого желудочка по данным эхокардиографии, показателей 5-минутной вариабельности сердечного ритма – общей мощности спектра (TP) в фоновой пробе, разницы значений временного показателя парасимпатической регуляции (RMSSD) и соотношения индексов напряжения (ИН2/ИН1) в фоновой и активной ортостатической пробах.

Теоретическая и практическая значимость работы. Создан алгоритм подбора терапии бисопрололом пациентам со стабильной ИБС, перенесшим ИМ, с учетом прогноза его эффективности и способа расчета оптимальной стартовой дозы. Разработана модель прогнозирования, позволяющая с большой долей вероятности предсказать эффективность бисопролола в достижении оптимальной ЧСС. Результаты исследования показывают возможность подбора индивидуальной эффективной дозы бисопролола при выявленной прогнозируемой его эффективности.

Полученные в исследовании новые данные позволили сформулировать дополнение к существующей гипотезе влияния коморбидности кардио-метаболических нарушений на симпатическую нервную систему и установить синергичность влияния этих факторов на формирование величины ЧСС. Обосновано внимание к ранней коррекции недостаточной

эффективности бисопролола с учетом катализирующей роли повышения ЧСС более 60 уд/мин в прогрессировании сердечно-сосудистого континуума.

Методология и методы исследования. Всем больным провели оценку клинических показателей, характеризующих ко- и полиморбидную патологию, пациентам, включенным в исследование поперечного среза дополнительно исследование полиморфизмов гена *ADRB1*, показателей ВСП, показателей эхокардиографии и суточного мониторирования электрокардиографии по Холтеру (ХМТ ЭКГ), с последующей разработкой и обоснованием алгоритма подбора дозы бисопролола для терапии больных стабильной ИБС, перенесших ИМ, проверку полученных результатов провели в проспективном обсервационном испытании и внедрили результаты исследования в клиническую практику.

Для решения поставленных задач на базе ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава РФ в рамках государственного задания Минздрава России «Внедрение технологии пациентоориентированного лечения больных с хроническими заболеваниями внутренних органов, ассоциированными с метаболическим синдромом» (регистрационный номер № ГР АААА-А18-118011190076-1) было выполнено открытое, одноцентровое, когортное, сравнительное исследование с элементами поперечного среза. Объект исследования: больные стабильной ИБС, перенесшие ИМ. Предмет исследования: предикторы эффективности терапии бисопрололом. Гипотеза исследования: эффективность терапии бисопрололом в достижении оптимальной ЧСС 55-60 уд/мин зависит от исходных клинических данных, наличия ко- и полиморбидной патологии, генетических полиморфизмов гена *ADRB1* и может быть повышена на основе индивидуализации подбора дозы бисопролола. Результаты исследования стали основой разработки персонализированного подхода к подбору дозы бисопролола у исследуемых больных.

Примененные статистические методы включали в себя процедуры описательной статистики и непараметрической аналитической статистики. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием программных пакетов Microsoft Excel, STATISTICA v.6.0 (русифицированная версия). Для выявления значимых факторов, влияющих на достижение оптимальной ЧСС у пациентов, перенесших ИМ и получающих бисопролол, применен метод деревьев решений с использованием аналитической программы Deductor Studio (www.basegroup.ru). Для прогнозирования расчетной дозы бисопролола и построения аналитической зависимости дозы бисопролола от индивидуальных показателей пациента использован многофакторный логистический регрессионный анализ. Статистическая обработка данных проведена при консультативной помощи ведущего научного сотрудника ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, кандидата технических наук, доцента О.М. Куликовой.

Положения, выносимые на защиту:

1. Лечение бисопрололом больных стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда, может быть недостаточно эффективным при увеличении возраста пациента, табакокурении и скрытом злоупотреблении алкоголем, наличии ко- и полиморбидной патологии: нарушений углеводного обмена, застойной сердечной недостаточности, анемии, латентного дефицита железа, дыхательной недостаточности, повышенной ситуативной и личностной тревожности, отсутствии полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1*.

2. Клинические и патофизиологические проявления у больных стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда, позволяют рассчитать прогноз эффективности терапии бисопрололом в достижении оптимальной ЧСС. Математическая модель, разработанная на основе комплексного анализа клинических и патофизиологических предикторов эффективности бисопролола у больных стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда, позволяет рассчитать эффективную стартовую дозу бисопролола для максимально быстрого подбора индивидуальной эффективной дозы.

Степень достоверности результатов. Достоверность диссертационного исследования подтверждают: достаточный объём выборки; адекватный поставленным задачам спектр клинических и инструментальных исследований; многоуровневый статистический анализ соответствия и статистической значимости всех результатов исследования; автоматизированная обработка наиболее значимых данных альтернативными статистическими пакетами; положительное решение по результатам экспертизы программного продукта результатов исследования с выдачей свидетельства о государственной регистрации базы данных (№ 2018621261); публикация всех основных результатов исследования в рецензируемых научных изданиях, в том числе включенных в международную базу цитирования «Scopus». Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Апробация материалов диссертации. Материалы и основные положения диссертации доложены и представлены на III Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Москва, 2015), XLI Международной научно-практической конференции «Современная медицина: актуальные вопросы» (Новосибирск, 2015), VI Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно с X Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXII ежегодной Научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии» (Тюмень, 2015), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2015), IV Съезде терапевтов Северо-Кавказского Федерального округа (Ставрополь, 2018).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 научных трудов, из них 6 в изданиях, рекомендуемых ВАК и 2 (свидетельства о государственной регистрации базы данных и регистрации электронного образовательного ресурса ОФЭРНиО), к ним приравненных.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 167 страницах машинописного текста. Она состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трёх глав собственных наблюдений, главы с обсуждением результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, иллюстрирована 37 таблицами и 9 рисунками. Список литературы включает 117 источников отечественных авторов и 113 иностранных.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации.

Автором осуществлен выбор направления исследования, анализ данных литературы, определены цель и задачи, разработан дизайн и структура исследования, сформирован протокол исследования, осуществлен набор материала, статистический анализ, интерпретация и обобщение полученных результатов, создана электронная база данных, подготовлены к публикации статьи, в том числе вышедшие в соавторстве. Основные клинические исследования, включая функциональные, выполнены автором лично. Исследование полиморфизмов генов, создание электронного ресурса проводилось специалистами при включенном участии автора.

Внедрение результатов исследования в практику. Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в учебный процесс на кафедрах терапевтического профиля ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (г. Омск), в клиническую практику БУЗОО Городская клиническая больница № 1 им. Кабанова А.Н. (г. Омск) и БУЗОО Городская поликлиника № 4 (г. Омск).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач выполнено открытое, одноцентровое, когортное, сравнительное исследование с элементом поперечного среза. Структура исследования представлена на рисунке 1.

Критерии включения пациентов в исследование: подписанное информированное согласие на участие в исследовании, возраст 18 лет и старше, стабильная ИБС и перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, устойчивый синусовый ритм, регулярный прием бисопролола; дополнительные критерии при отборе в поперечную выборку – отсутствие значимой ко- и полиморбидной патологии в повышении ЧСС, возраст не старше 65 лет, отсутствие кровных родственников в исследовании и европеоидная раса.

Критерии исключения: абсолютные противопоказания к назначению бисопролола, прием других пульсурежающих препаратов (кроме бисопролола); перенесенные эпизоды нестабильной стенокардии; инфаркт миокарда; чрезкожное коронарное вмешательство или аорто-коронарное шунтирование ранее 6 месяцев, предшествующих точке включения; тяжелая сопутствующая патология, имеющая самостоятельное негативное влияние на прогноз (декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность III степени, печеночная, почечная недостаточность (ХБП III и более стадий)); острые заболевания на момент включения в исследование; злоупотребление наркотическими средствами; низкая приверженность к лечению (менее 3-х баллов по опроснику Мориски-Грина).

На момент включения в исследование все пациенты получали бисопролол, доза которого подбиралась до оптимальной максимально переносимой. Медиана времени подбора такой дозы составила 7,5 (2,5;10,0) недель и колебалась в диапазоне от 2 до 15 недель. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями лечение β -адреноблокаторами, в том числе и бисопрололом, принято расценивать как наиболее эффективное при стойком достижении ЧСС покоя 55-60 уд/мин (МЗ РФ, 2016), поэтому для оценки достаточной эффективности лечения бисопрололом на первом этапе были сформированы 2 группы: пациенты, достигшие ЧСС 60 и менее уд/мин (n=141), и пациенты с ЧСС более 60 уд/мин (n=179).

На первом этапе в изучаемых группах были проанализированы клинические данные, активно выявлялась ко- и полиморбидная патология, которая могла стать причиной синусовой тахикардии. Для этого изучены анамнестические данные, опросники ситуативной и личностной тревожности, опросник депрессии Цунга, анкеты-опросники выявления скрытого злоупотребления алкоголем «CAGE», проведено физикальное обследование, тест с 6-минутной ходьбой (6МХТ), спирометрия, исследованы лабораторные показатели: гликемия плазмы натощак (ГПН), гликированный гемоглобин (HbA1c), проведен пероральный тест толерантности к глюкозе, уровень гемоглобина в общем анализе крови, уровень сывороточного железа и общей железосвязывающей способности сыворотки крови (ОЖСС), уровень тиреотропного гормона (ТТГ) и

свободного тироксина (Т4). Общая тяжесть коморбидной патологии оценивалась по индексу Charlson (РКО, 2018).

Клиническая характеристика больных, вошедших в исследование, представлена в таблице 1. Среди них было 255 (79,7 %) мужчин и 65 (20,3 %) женщин. Медиана возраста пациентов составила 57 (53; 61) лет. Доля пациентов с ЧСС более 60 уд/мин на фоне приема индивидуальных оптимальных максимально переносимых доз бисопролола составила 55,9 %. Эту группу составили пациенты более старшего возраста ($p=0,048$), и среди них была большая доля курильщиков на момент исследования ($p=0,002$) (таблица 1), причем по индексу курящего человека и индексу курильщика различий найдено не было ($p=0,40$ и $p=0,83$).

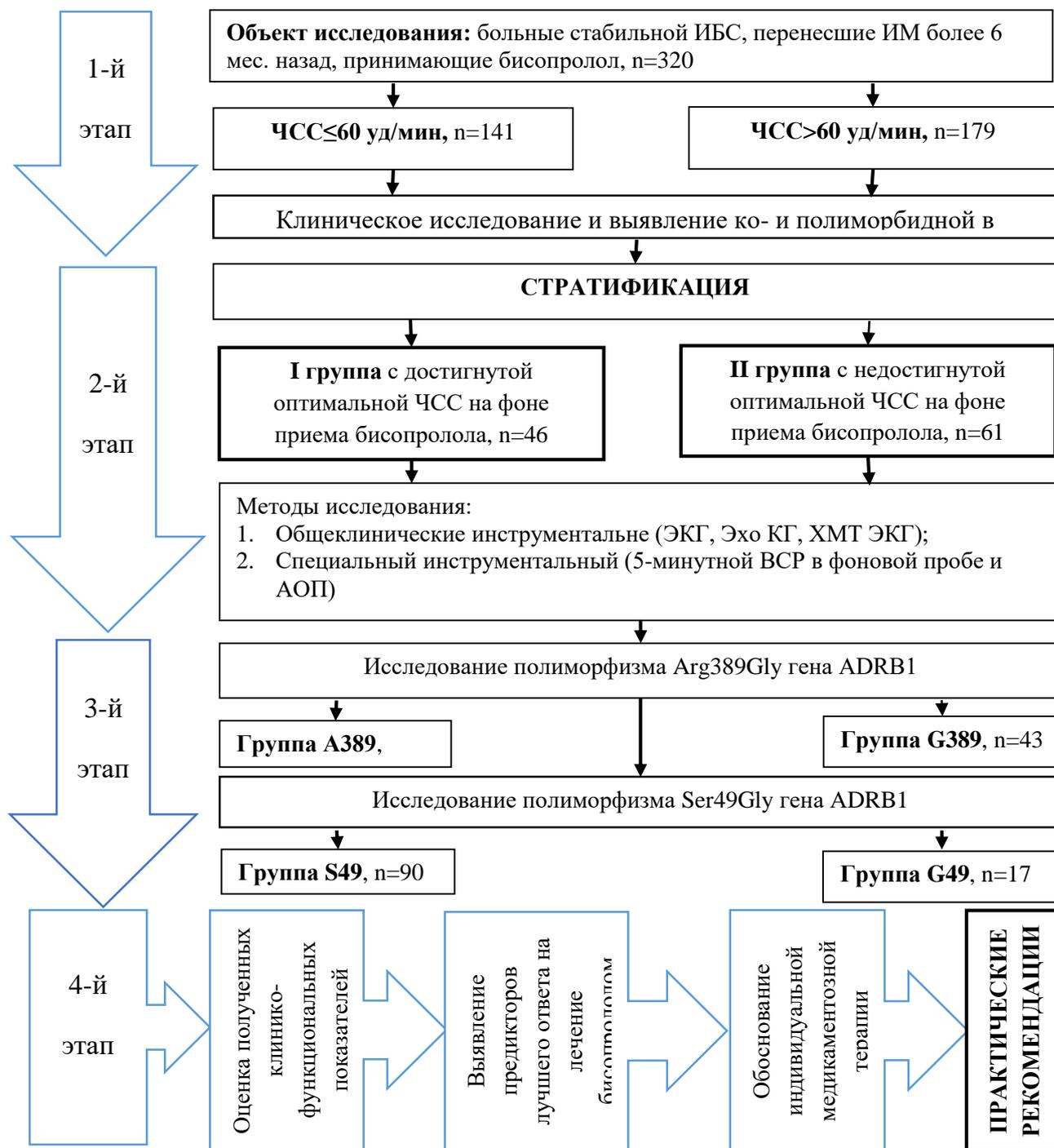


Рисунок 1 – Структура исследования

Таблица 1 – Клиническая характеристика и коморбидность у больных стабильной ИБС, перенесших ИМ, в зависимости от ЧСС

Показатель	ЧСС≤60, n=141	ЧСС>60, n=179	p
Количество мужчин/женщин, n (%)	116 (82,3) / 25(17,7)	139 (77,7) / 40(22,4)	0,30*
Возраст больных, лет Me (V0,25;V0,75)	57 (52;60)	58 (54;61)	0,048**
ЧСС покоя, в минуту Me (V0,25;V0,75)	58 (57;60)	67 (64;70)	<0,001* *
Доза бисопролола, мг, Me(V25;V75)	5 (2,5;7,5)	7,5 (5;10)	0,0003¹
Количество пациентов, принимающих бисопролол в суточной дозе 10 мг и более, n (%)	38 (30)	74 (41,3)	0,008*
Количество пациентов с эпизодами стенокардии, n (%)	111 (78,7)	145 (81)	0,61*
Потребность в нитратах короткого действия в неделю, Me (V0,25;V0,75)	1 (0,5;2)	1 (0,5;2)	0,75**
Количество пациентов с жалобами на сердцебиение и перебои в работе сердца, n (%)	57 (40,4)	137 (76,5)	<0,001*
Количество больных с АКШ в анамнезе, n (%)	18 (12,8)	31 (17,3)	0,26*
Количество больных со стентированием в анамнезе, n (%)	54 (38,3)	59 (33)	0,30*
Давность последнего инфаркта миокарда, лет, Me (V0,25;V0,75)	2 (1;3)	2 (1;3)	0,81**
Количество больных с ФК стенокардии I/II/III, n (%)	40(28,4)/75(53,2) /26(18,4)	45(25,1)/101(56,4))/33(18,4)	0,52/0,5 6/0,88*
Количество больных со стадией ХСН I/ IIА/ IIБ, n (%)	25(17,7)/ 15(81,6)/1(0,7)	34(19)/ 134(74,9)/11(6)	0,77/0,3 4/ 0,01*
Количество больных с ФК ХСН 1/2/3 и более, n (%)	22 (15,6)/ 97 (68,8)/ 22 (15,6)	21 (11,7)/ 110 (61,5)/ 48 (26,8)	0,31/0,1 7/ 0,02*
Количество человек со степенью ожирения: I/II/III, n (%)	45 (31,9)/ 10 (7,1)/ 1 (0,7)	48 (26,8)/ 19 (10,6)/6 (3,4)	0,32/ 0,28/ 0,11*
Количество курильщиков, n (%)	7 (4,9)	29 (16,2)	0,002*
Количество человек со скрытым злоупотреблением алкоголем, n (%)	7 (4,9)	22 (12,3)	0,024*
Количество человек с высокой ситуативной тревожностью, n (%)	3 (2,1)	16 (8,9)	0,01*
Количество человек с высокой личностной тревожностью, n (%)	10 (7,1)	31 (17,3)	0,007*

Продолжение таблицы 1.

Показатель	ЧСС \leq 60, n=141	ЧСС $>$ 60, n=179	p
Количество человек с ХОБЛ 1/2/3 ст, n (%)	32(22,7)/ 5 (3,6)/-	42(23,5)/ 14(7,8)/ 1(0,6)	0,87/0,1 1/0,38*
Количество человек с ДН 1/2 степени, n (%)	10 (7,1)/2 (1,4)	3 (1,7)/15 (8,4)	0,95/ 0,01*
Количество человек с анемиями / латентным дефицитом железа , n (%)	6 (4,3)/ 1 (0,7)	19 (10,6)/ 11 (6,2)	0,04/ 0,02*
Количество человек с нарушениями углеводного обмена/ СД2/ НГН , n (%)	29(20,6)/13(9,2)/ 10 (7,1)	60(33,5)/31(17,3) / 27 (15,1)	0,01/ ,03/ 0,03*
Количество человек с тиреотоксикозом (манифестным и субклиническим), n (%)	-	5 (2,8)	0,12*
Индекс коморбидности Charlson	3,48(2,64;4,65)	6,86(3,82;7,65)	<0,0001**
Примечание: р* – достоверность различий между группами χ^2 , р** – достоверность различий между группами Mann-Whitney, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ФК – функциональный класс, ДН – дыхательная недостаточность, СД2 – сахарный диабет 2-го типа, НГН – нарушенная гликемия натощак.			

Недостижение оптимальной ЧСС не зависело от суточной дозы бисопролола, которая была достоверно выше в группе с ЧСС $>$ 60 уд/мин (таблица 1), что связано с попыткой достижения целевой ЧСС и более агрессивной терапией в этой группе. В группе с ЧСС более 60 уд/мин достоверно больше был возраст пациентов и чаще встречалась ко- и полиморбидная в повышении ЧСС патология: табакокурение (p=0,002), скрытое злоупотребление алкоголем (p=0,024), нарушения углеводного обмена (p=0,01), застойная сердечная недостаточность (p=0,01) с функциональным классом 3 и более (p=0,02), анемии (p=0,04) и латентный дефицит железа (p=0,02), дыхательная недостаточность 2-й степени (p=0,03), высокая ситуативная (p=0,01) и высокая личностная тревожность (p=0,007). Статистически значимо различались в группах и показатели инструментального и лабораторного обследования, характеризующие выявленную патологию: в группе с ЧСС \leq 60 уд/мин были выше ОФВ1% и ОФВ1/ФЖЕЛ% по данным спирографии (p=0,04 и p=0,0006) и ниже показатели углеводного обмена – ГПН, ммоль/л и HbA1c, % (p=0,009 и p=0,001). Достоверных различий в изучаемых группах по количеству пациентов с тиреотоксикозом найдено не было, что, возможно, связано с небольшим количеством лиц женского пола в исследовании и более редкой встречаемостью данной патологии. В группе с ЧСС \leq 60 уд/мин выявлено достоверно большее количество «единиц» этой патологии, приходящееся на одного пациента (сочетание трех (p=0,008), четырех и более (p<0,001) состояний и заболеваний), а также более высокий индекс общей коморбидности Charlson (p<0,0001).

На втором этапе с целью дальнейшего изучения причин недостаточной эффективности терапии бисопрололом на фоне приема подобранных максимально-переносимых доз провели поперечный срез в исследовании. Все исследуемые были

стратифицированы, и часть пациентов (без значимой ко- и полиморбидной патологии, европеоидной расы, не состоящих в кровном родстве, в возрасте от 18 до 65 лет, получающие лечение бисопрололом, согласные на дальнейшее исследование) были включены в исследование поперечного среза с разделением на группы: I группа – с достигнутой оптимальной ЧСС ($n=46$) и II группа – с недостигнутой оптимальной ЧСС ($n=61$). В этих группах провели дополнительно анализ ЭхоКГ и ХМТ ЭКГ, а также 5-минутное исследование ВСП в фоновой и ортостатической пробах на аппарате ВНС-Микро.

На третьем этапе для определения связи эффективности терапии бисопрололом с наличием или отсутствием у изучаемых пациентов полиморфизмов Gly49Ser и Gly389Arg гена ADRB1 у пациентов I и II групп были изучены генотипы и аллели полиморфизмов гена ADRB1. Исследование указанных полиморфизмов проводилось на базе лаборатории фармакогеномики ФГБУ «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН (Новосибирск). Выявлено достоверно большее количество носителей полиморфного аллеля Gly полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 среди пациентов, достигших целевой ЧСС на фоне приема бисопролола ($p=0,0001$), и достоверно меньшее количество носительства полиморфного аллеля Gly полиморфизма Ser49Gly в этой же группе ($p=0,03$). Для выявления различий в ответе на лечение бисопрололом в зависимости от генетических полиморфизмов пациенты, получающие бисопролол ($n=107$), дополнительно были разделены сначала на 2 группы по носительству полиморфного аллеля Gly полиморфизма Arg389Gly (группа G389, $n=43$ и группа A389, $n=64$), а затем на 2 группы по носительству полиморфного аллеля Gly полиморфизма Ser49Gly (группа S49, $n=90$ и группа G49, $n=17$). В этих группах были проанализированы ЧСС покоя, показатели ХМТ ЭКГ и ВСП.

На четвертом этапе проводили анализ предикторов эффективности бисопролола у больных стабильной ИБС, перенесших ИМ, основанный на оценке клинических данных, результатах фармакогенетического анализа и оценке ВСП с разработкой на основе полученного материала решений, позволяющих индивидуализировать медикаментозную терапию бисопрололом. При включении в исследовательские выборки пациентам разъясняли цель и задачи исследования, проверяли соответствие критериям включения и исключения, получали письменное информированное согласие.

Изучение на 2-м этапе клинических данных пациентов методом поперечного среза показало сопоставимость I и II групп по полу ($p=0,24$), возрасту ($p=0,61$) и средней суточной дозе бисопролола ($p=0,23$), медиана которой составила в I группе 5 мг (2,5мг;7,5мг), а во II группе 5мг (2,5мг;5,0мг), тогда как медиана ЧСС покоя была достоверно ниже в I группе (59 (51;59) уд/мин по сравнению с медианой ЧСС II группы – 68 (65;72) уд/мин, $p<0,001$), что свидетельствовало о влиянии на эффективность пульсурежающего действия бисопролола не только его дозы, но и других факторов.

Было показано достоверное преобладание во II группе, по сравнению с I, количества больных с III ФК стенокардии ($p=0,02$), тогда как доля пациентов с I и II ФК стенокардии не различалась в обеих группах. В I группе было достоверно меньше пациентов с ежедневными приступами стенокардии ($p=0,02$) и больше с редкими приступами (реже 1 раза в месяц) стенокардии ($p<0,0001$). У пациентов I группы, достигших целевой ЧСС, меньше ($p=0,03$) была и потребность в коротких нитратах, они реже ($p=0,001$) предъявляли жалобы на сердцебиение и перебои в работе сердца. Анализ данных анамнеза исследуемых показал, что пациенты I группы реже вызывали скорую медицинскую помощь ($p=0,04$) и реже обращались в поликлинику по поводу ухудшения

течения ИБС ($p=0,001$). Таким образом, в группе больных с недостигнутой оптимальной ЧСС покоя выявлено более тяжелое и менее контролируемое течение стабильной ИБС, что влияло на качество жизни пациентов – в I группе качество жизни по опросникам SF-36 и SAQ было выше по всем шкалам ($p<0,05$).

Для дополнительной оценки эффективности бисопролола в лечении стабильной ИБС в исследуемых группах были проанализированы результаты ХМТ ЭКГ на момент поперечного среза в исследовании. Выявлено, что у больных I группы значимо меньше средняя ($p=0,009$) и минимальная ($p=0,004$) суточная ЧСС (в I группе $68,7\pm 7,4$ и $50,2\pm 5,9$ соответственно; во II группе – $72,9\pm 8,8$ и $53,8\pm 6,3$ соответственно). Имелась тенденция и к меньшей максимальной суточной ЧСС (в I группе – $112,2\pm 17,5$, во II группе – $118,2\pm 17,9$; $p=0,09$). Также в I группе было меньшее количество больных, имеющих эпизоды ишемии миокарда: в I группе – 6 человек (13%), во II группе – 23 человека (37,7%); $p=0,005$. Эпизоды ишемии миокарда в группах различались только по глубине депрессии сегмента ST, причем в I группе она была значимо меньше: в I группе – 1,4 (1;2,2) мм, во II группе – 2,2 (1,8;2,6) мм ($p=0,02$). Также у пациентов I группы наблюдалось меньшее количество желудочковых экстрасистол за сутки: в I группе их было 10 (3;94), тогда как во II группе – 48 (9;523); $p=0,01$. Учитывая полученные при ХМТ ЭКГ данные, можно предположить, что с достижением ЧСС ≤ 60 уд/мин антиангинальный и антиаритмический эффекты бисопролола были выражены в большей степени.

Особенности вариабельности сердечного ритма

Для определения прогностической ценности ВСР в контроле эффективности лечения бисопрололом оценили вегетативный баланс у исследуемых пациентов поперечного среза, сравнили в I и II группах временные и частотные показатели, а также показатели вариационной пульсометрии по Р.М. Баевскому в фоновой пробе и вегетативную реактивность в активной ортостатической пробе (АОП) 5-минутной ВСР.

Выявленное в обеих группах сравнительно одинаковое снижение общей мощности спектра ВСР и преобладание в спектре очень низких частот (VLF, %) указывает на повышение нейрогуморальных влияний у всех больных со стабильной ИБС, перенесших ИМ, и развитие у них автономной кардионейропатии (Сафронова Э.А., 2013). Следовательно, у данной категории пациентов в регуляции сердечного ритма в большей мере участвует центральный контур регуляции, деятельность которого реализуется преимущественно с помощью симпатoadреналовых влияний на ритм сердца (Баевский Р.М., 2001; Михайлов В.М., 2002). Однако в I группе пациентов симпатические влияния, выявленные в фоновой пробе, были менее выражены, что отражают достоверно более низкие значения LF norm, n.u. ($p=0,02$) и LF/HF ($p=0,01$); а парасимпатические влияния в этой группе достоверно выше как в фоновой пробе – HF, mc^2 ($p=0,02$), так и в АОП – HF, mc^2 ($p=0,03$). Достоверно более высокие значения рNN50, % в фоновой пробе ($p=0,02$) у пациентов I группы также свидетельствуют о преобладании в покое активности парасимпатической нервной системы. II группа отличалась значимо более низкой реактивностью парасимпатического отдела при выполнении АОП – K30/15 ($p=0,03$). Показатели вариационной пульсометрии ВСР по Р.М. Баевскому подтверждают данные временного и частотного анализ: в I группе достоверно более низкие значения параметров, отражающих активность симпатического отдела ВНС как в фоновой пробе (Амо, ИВР, ВПР, ИН, $p<0,05$ во всех случаях), так и в АОП (ИВР, ВПР, ИН, $p<0,05$ во всех случаях), и достоверно более высокий показатель парасимпатической активности – ВР ($p=0,02$). Превышение определенных границ некоторых показателей ВСР в фоновой пробе (LF, n.u. более 58; LF/HF > 2; Амо более 50%; ИВР более 350; ИН более 150)

свидетельствовало о наличии гиперсимпатикотонии. Количество пациентов с гиперсимпатикотонией по таким показателям в I группе было достоверно меньше, чем во II ($p < 0,05$ во всех случаях).

Таким образом, анализ ВСП исследуемых I и II групп поперечного среза в целом показал, что у пациентов с ЧСС более 60 уд/мин активность симпатического отдела нервной системы выше и, как следствие, бисопролол у них менее эффективен.

Полиморфизмы Arg389Gly и Ser49Gly гена ADRB1

После изучения клинических данных у исследуемых методом поперечного среза на 3-м этапе было проведено молекулярно-генетическое исследование наиболее значимых полиморфизмов Arg389Gly и Ser49Gly гена, кодирующего синтез $\beta 1$ -адренорецепторов (ADRB1). Гомо- и гетерозиготное носительство полиморфного аллеля Gly полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 имели 41,2% исследуемых пациентов, тогда как носительство полиморфного аллеля Gly полиморфизма Ser49Gly встречалось у 15,9%. С целью оценки возможного влияния носительства данных полиморфизмов на эффективность лечения бисопрололом было изучено распределение частот их генотипов и аллелей в I и II группах пациентов. В I группе пациентов, достигших оптимальной ЧСС, выявлено достоверно большее количество носителей полиморфизма Arg389Gly ($p = 0,0001$) и меньшее количество носителей полиморфизма Ser49Gly ($p = 0,03$). Для оценки клинической эффективности бисопролола в зависимости от наличия или отсутствия данных полиморфизмов все пациенты были разделены сначала на 2 подгруппы в зависимости от носительства полиморфизма Arg389Gly (группа A389 и группа G389), а затем на 2 подгруппы в зависимости от носительства полиморфизма Ser49Gly (группа S49 и группа G49). Группу A389 составили носители гомозиготного генотипа Arg389Arg (63 человека), у которых отсутствовал аллель Gly. В группу G389 вошли пациенты, у которых в генотипе присутствовал аллель Gly в гомо- или гетерозиготной форме (44 человека – 39 гетерозигот Arg389Gly и 5 гомозигот Gly389Gly). В группу S49 вошли пациенты без аллеля Gly, носители гомозиготного генотипа Ser49Ser (90 человек). Группу G49 представляли пациенты, у которых в генотипе присутствовал аллель Gly в гомо- или гетерозиготной форме (17 человек – 15 гетерозигот Ser49Gly и 2 гомозиготы Gly49Gly). Группы A389 и G389 были сопоставимы по полу ($p = 0,45$), возрасту ($p = 0,69$) и дозам принимаемого бисопролола ($p = 0,81$); группы S49 и G49 также были сопоставимы по полу ($p = 0,54$), возрасту ($p = 0,17$) и дозам принимаемого бисопролола ($p = 0,55$). В каждой группе были определены различия в ответе на лечение бисопрололом, для чего были исследованы ЧСС покоя, показатели ХМТ ЭКГ и ВСП сначала в группах A389 и G389, а затем в группах S49 и G49 (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели, характеризующие эффективность бисопролола в зависимости от наличия полиморфизмов Arg389Gly и Ser49Gly гена ADRB1

Показатели	Arg389Gly		Ser49Gly		p^1	p^2
	Группа A389, n=64	Группа G389, n=43	Группа S49, n=90	Группа G49, n=17		
ЧСС покоя, уд/мин, Ме (P25;75)	60	60	64	68	0,002	0,13
Количество человек с достигнутой целевой ЧСС покоя (55-60 уд/мин), n (%)	17(26,9)	29 (65,9)	42 (46,7)	4 (23,5)	0,0001	0,08
Количество человек с достигнутой целевой ЧСС покоя (55-60 уд/мин), n (%)	17(26,9)	29 (65,9)	42 (46,7)	4 (23,5)	0,0001	0,08
Количество человек с эпизодами ишемии по ХМТ ЭКГ, n (%)	23 (36,5)	6(13,6)	24 (26,7)	5 (29,4)	0,009	0,63
Количество эпизодов ишемии по ХМТ ЭКГ, Ме (P25;75)	3 (1;3)	1(1;2)	2 (1;3)	1 (1;3)	0,07	0,19
ЧСС минимальная по ХМТ ЭКГ, уд/мин, Ме (P25;75)	53 (48;57)	51 (48,5;54,5)	51 (48;56)	54 (51;58)	0,38	0,15
ЧСС максимальная по ХМТ ЭКГ, уд/мин, Ме (P25;75)	115 (103;125)	115 (104;128,5)	113,5 (104;128)	116 (101;121)	0,99	0,97
ЧСС среднее по ХМТ ЭКГ, уд/мин, Ме (P25;75)	73 (66;80)	70 (65,5;73)	70 (75;76)	73 (69;80)	0,06	0,16
Количество человек с пароксизмами СВТ, n (%)	9 (14,3)	13 (29,6)	20 (22,2)	2 (14,8)	0,06	0,33
Количество ЖЭ по ХМТ ЭКГ, Ме (P25;75)	88 (10;523)	11,5 (3;94)	34,5 (3;284)	18 (8;382)	0,007	0,86
Количество человек с ЧСС=55-60 в фоновой пробе ВСП, n (%)	18 (29,7)	22 (48,8)	37 (41,1)	3 (17,6)	0,03	0,07
<i>Примечание:</i> p^1 – достоверность различий (Mann–Whitney и χ^2) между A389 и G389; p^2 – достоверность различий (Mann–Whitney и χ^2) между S49 и G49.						

В группе G389 ЧСС покоя была статистически значимо ниже, чем в группе A389, достоверно чаще достигался оптимальный ее уровень как в покое, так и в фоновой пробе ВСП, наблюдалась тенденция ($p=0,06$) к более низкой среднесуточной ЧСС по ХМТ ЭКГ. Следовательно, носительство полиморфного аллеля Gly полиморфизма Arg389Gly может рассматриваться как благоприятный прогностический признак в достижении оптимальной ЧСС при приеме бисопролола. Однако носительство полиморфного аллеля Gly полиморфизма Ser49Gly достоверно не оказывало влияния на показатели эффективности бисопролола в зависимости от достижения оптимальной ЧСС. Следовательно, эффективность пульсурежающего действия бисопролола у исследуемых пациентов не зависела от полиморфизма Ser49Gly.

Обоснование лечебно-диагностической тактики у больных стабильной ИБС, перенесших ИМ и получающих бисопролол

С учетом общеклинических данных, полиморфизмов гена ADRB1, а также значимых показателей ВСП, выявленных на предыдущем этапе анализа, были проведены расчеты, в результате которых построено дерево решений для результирующей переменной (процент нераспознанных профилей пациентов – 4, точность моделирования составила 0,96). Анализ построенного дерева решений (рисунок 2) позволил выявить следующие предикторы эффективности бисопролола в достижении оптимальной ЧСС у пациентов со стабильной ИБС, перенесших ИМ: ИН<104,5 у.е. в фоновой пробе 5-минутной ВСП, присутствие полиморфного аллеля Gly полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1, возраст менее 46 лет и общая мощность спектра в фоновой пробе ВСП более 1309 мс. Выявленные маркеры позволяют прогнозировать эффект бисопролола в достижении оптимальной ЧСС следующим образом: прогноз положительный при ИН<104,5 у.е. в фоновой пробе ВСП, при ИН≥104,5 у.е. необходимо исследование полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1. В присутствии аллеля Gly прогноз положительный; при отсутствии аллеля Gly и возрасте пациента на момент исследования ≥46 лет прогноз отрицательный, если пациент моложе 46 лет, то необходимо оценить показатель TP ВСП в фоновой пробе, при величине TP≥1309 мс прогноз положительный, при TP<1309 мс прогноз отрицательный.

С целью определения факторов, влияющих на выбор исходной дозы бисопролола, был проведен регрессионный анализ данных в группе пациентов с ЧСС≤60 уд/мин, что позволило определить формулу для индивидуального расчета исходной дозы препарата. Исследовалось влияние на результирующий показатель 234 факторов, задающих индивидуальные характеристики пациентов, перенесших ИМ и достигших целевой ЧСС. Данные факторы делились на следующие группы: клиническая характеристика стенокардии и сопутствующей ХСН, морфометрические показатели, инструментальные данные (показатели ЭхоКГ и ХМТ ЭКГ и ВСП), полиморфизмы Arg389Gly и Ser49Gly гена ADRB1. В расчетах была использована множественная нелинейная регрессия, построено уравнение регрессии для расчета оптимальной стартовой дозы бисопролола:

$$y = e^{0,666*x1+0,003*x2-0,435*x3+0,495*x4-0,0004*x5-0,008*x6+0,661*x7+0,124*x8-0,595*x9+0,672*x10}$$

где y – процент от максимальной дозы бисопролола (20 мг); e – основание натурального логарифма, $e=2,72$; $X1$ – ФК стенокардии; $X2$ – дистанция ходьбы за 6 минут, м; $X3$ – размер левого предсердия, см; $X4$ – размер правого желудочка, см; $X5$ – общая мощность спектра (TP, мс²) в фоновой пробе ВСП; $X6$ – разница значений RMSSD в фоновой пробе и АОП ВСП; $X7$ – наличие стентирования коронарных артерий в анамнезе (да – 1, нет – 2); $X8$ – соотношение ИН2/ИН1; $X9$ – наличие избыточной массы тела (да – 1, нет – 2); $X10$ – наличие отеков в анамнезе (да – 1, нет – 2).

На основании выполненных расчетов выявлено, что большая доза бисопролола необходима пациентам с более высоким ФК стенокардии, с меньшими проявлениями ХСН (большей дистанцией ходьбы за 6 минут), с большими размерами правого желудочка, отсутствием стентирования коронарных артерий в анамнезе, с высоким соотношением индексов напряженности в фоновой пробе и АОП ВСП и отсутствием отеков в анамнезе. Уменьшают дозу бисопролола при увеличении размеров левого предсердия, увеличении общей мощности спектра (TP) фоновой пробы ВСП, увеличении разницы значений RMSSD в фоновой пробе и АОП ВСП, отсутствии избыточной массы тела. С учетом результатов исследования был составлен алгоритм подбора дозы бисопролола на амбулаторном приеме у врача терапевта пациентам со стабильной стенокардией, перенесшим инфаркт миокарда (рисунок 2).



Рисунок 2 – Алгоритм индивидуального подбора дозы бисопролола больным стабильной ИБС, перенесшим инфаркт миокарда

Эффективность алгоритма индивидуального подбора дозы бисопролола больным стабильной ИБС, перенесшим ИМ, проверена в observationalном испытании у 20 больных на базе БУЗОО «Городская поликлиника №4» и БУЗОО «Поликлиника городской клинической больницы №1 им. Кабанова А.Н.» (Омск). Показано, что частота достижения оптимальной ЧСС была достоверно выше, а время подбора эффективной дозы бисопролола сократилось более чем в 2 раза ($p=0,03$).

ВЫВОДЫ

1. У больных стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда, более чем в 50% случаев не удается достигнуть оптимальной ЧСС (55-60 уд/мин) на фоне подобранных максимально-переносимых доз бисопролола, что обуславливает более тяжелое течение стенокардии и снижение качества жизни. Недостижение оптимальной ЧСС проявляется недостаточным подавлением активности симпатической нервной системы и связано с более старшим возрастом, табакокурением, скрытым злоупотреблением алкоголем, наличием ко- и полиморбидной патологии: нарушений углеводного обмена, застойной сердечной недостаточности, анемии, латентного дефицита железа, дыхательной недостаточности, повышенной ситуативной и личностной тревожности.

2. Бисопролол более эффективен в лечении больных стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда, при наличии полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1. Достоверных различий в эффективности лечения бисопрололом при наличии полиморфизма Ser49Gly гена ADRB1 не выявлено.

3. Клинико-лабораторными предикторами, позволяющими рассчитать прогнозируемую эффективность бисопролола в достижении оптимальной ЧСС у больных стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда, являются: индекс напряжения и общая мощность спектра в фоновой пробе 5-минутной вариабельности сердечного ритма, возраст и полиморфизм Arg389Gly гена ADRB1.

4. Клинико-патофизиологическими предикторами, позволяющими при положительном прогнозе рассчитать эффективную стартовую дозу бисопролола и сократить сроки его титрации более чем в 2 раза у больных стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда, являются: избыточная масса тела, функциональный класс стенокардии, дистанция ходьбы за 6 минут, конечные диастолические размеры левого предсердия и правого желудочка по данным эхокардиографии, показатели 5-минутной вариабельности сердечного ритма (общая мощность спектра в фоновой пробе, разница значений временного показателя парасимпатической регуляции (RMSSD) и соотношение индексов напряжения (ИН2/ИН1) в фоновой и активной ортостатической пробах), стентирование коронарных артерий и периферические отеки в анамнезе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При недостижении больными стабильной ИБС, перенесшими ИМ, оптимальной ЧСС ≤ 60 уд/мин на фоне приема подобранной максимально-переносимой дозы бисопролола следует оценить приверженность к лечению, выявить и оценить тяжесть ко- и полиморбидной патологии (табакокурение, скрытая алкогольная зависимость, дыхательная недостаточность, ХСН, нарушения углеводного обмена, анемии и железодефицитные состояния), провести возможную коррекцию этих состояний. В план обследования для оценки прогноза эффективности бисопролола следует включить 5-

минутное исследование ВСП, в отдельных оговоренных случаях – определение полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1.

2. Больным стабильной ИБС, перенесшим ИМ, принимающим бисопролол или планирующим его прием, следует оценить предикторы эффективности этого препарата. При $ИН < 104,5$ у.е. в фоновой пробе ВСП прогноз положительный, генетическое исследование проводить не требуется. Если $ИН \geq 104,5$, целесообразно оценить полиморфизм гена ADRB1. В случае носительства аллеля Gly полиморфизма Arg389Gly прогноз положительный, при отсутствии аллеля Gly учитывают возраст пациента. У пациентов 46 лет и старше прогноз отрицательный. У пациентов моложе 46 лет оценивают ТР ВСП в фоновой пробе – прогноз положительный при значениях ТР=1309 мс или более.

3. При положительном прогнозе достаточной эффективности бисопролола следует рассчитать его стартовую дозу по разработанной формуле.

4. При отрицательном прогнозе достаточной эффективности бисопролола следует рассмотреть альтернативные схемы лечения с использованием других пульсурежающих препаратов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук

1. Оценка эффективности бисопролола с учетом вариабельности сердечного ритма и генетического полиморфизма ADRB1 Gly389Arg / С.С. Бунова [и соавт.] // Кардиология. – 2017. – Т. 57. – № 3. – С. 20-24. (*№596 в пер. ВАК – между. Реф. Базы данных: Scopus, WoS; от 19.06.2017*)

2. Замахина, О.В. Способ расчета оптимальной стартовой дозы бисопролола больным стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда с сохраненным синусовым ритмом / О.В. Замахина, С.С. Бунова, Н.А. Николаев // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28232> (дата обращения: 27.11.2018). (*№1888, в пер. ВАК с 05.12.2018*)

3. Влияние полиморфизмов Arg389Gly и Ser49Gly гена ADRB1 на эффективность лечения бисопрололом у больных стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда / О.В. Замахина., С.С. Бунова, Н.А. Николаев, А.В. Нелидова // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018. – № 11. – С. 30-34. (*№1751, в пер. ВАК с 05.12.2018*)

4. Предикторы эффективности бисопролола у больных стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда / О.В. Замахина [и соавт.] // Медицинский совет. – 2019. – № 5. – С. 68-73. (*№1233, в пер. ВАК с 05.12.2018*)

5. Полиморбидность и эффективность лечения бета-адреноблокаторами стабильной ишемической болезни сердца в постинфарктном периоде / О.В. Замахина [и соавт.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2019. – Т. 42. № 3. – С. 180-193. (*№ 1365, в пер. ВАК с 05.12.2018*)

6. Замахина, О.В. Эффективность терапии бисопрололом больных стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда, с учетом прогноза его эффективности и расчетом индивидуальной стартовой дозы: результаты проспективного observationalного испытания / О.В. Замахина, С.С. Бунова, Н.А. Николаев // Современные

проблемы науки и образования. – 2019. – № 4. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=29070> (дата обращения: 01.08.2019). (№1888, в пер. ВАК с 05.12.2018)

Материалы в прочих изданиях

7. Влияние генетического полиморфизма ADRB1 Gly389Arg на вариабельность сердечного ритма у пациентов с коронарным атеросклерозом / С.С. Бунова, Е.В. Усачева, О.В. Замахина, А.В. Нелидова // Тезисы докладов VI Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с X Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXII ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии» (20-22 мая 2015, Тюмень). 2015. – С. 46-47.

8. Особенности гемодинамики и вегетативного статуса у больных с коронарным атеросклерозом в зависимости от наличия ожирения / О.В. Замахина [и соавт.] // Сборник материалов «Российского национального конгресса кардиологов» (22-25 сентября 2015, Москва). 2015. – С. 270.

9. Замахина, О.В. Выбор дозы бисопролола у пациентов, перенесших инфаркт миокарда / О.В. Замахина, С.С. Бунова, Н.А. Николаев // Сборник тезисов IV съезда терапевтов Северо-Кавказского Федерального округа (17-18 мая 2018, Ставрополь). 2018. – С. 58.

Авторские свидетельства и патенты

10. Свидетельство № 2018621261 Рос. Федерация. Регистр пациентов со стабильной стенокардией напряжения, перенесших инфаркт миокарда, для определения факторов недостаточной прогнозируемой эффективности бисопролола в достижении целевой ЧСС и расчета его оптимальной индивидуальной дозы (НАБИС) ; свидетельство об офиц. регистрации базы данных / О.В. Замахина [и соавт.]; заявит. и правообл. Федер. гос. образоват. учреждение Омск. гос. мед. ун-т. – № 2018620844 ; заявл. 22.06.2018; зарегистрировано в реестре баз данных 10.08.2018. – [1] с.

11. Свидетельство о регистрации электронного ресурса № 23781. ИУО РАО ОФЭРНиО. Медицинский интернет-портал для подбора врачами лечения бисопрололом у больных стабильной стенокардией напряжения, перенесших инфаркт миокарда / О.В. Замахина [и соавт.] // Хроники объединенного фонда электронных ресурсов Наука и образование. – 2018. – Т. 112, № 9. – С. 25.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ADRB1	–	ген, кодирующий синтез β 1-адренорецептора
ESC	–	Европейское общество кардиологов
АОП	–	активная ортостатическая проба
БАБ	–	β -адреноблокаторы
ВНС	–	вегетативная нервная система
BCP	–	вариабельность сердечного ритма
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца
ИМ	–	инфаркт миокарда
ИН	–	индекс напряжения
РКО	–	Российское кардиологическое общество
СНС	–	симпатическая нервная система
ССЗ	–	сердечно-сосудистые заболевания
TP BCP	–	общая мощность спектра в 5-минутной BCP
ХМТ ЭКГ	–	мониторирование электрокардиографии по Холтеру
ХСН	–	хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	–	частота сердечных сокращений
ЭхоКГ	–	эхокардиография

Замахина Ольга Владимировна

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ И ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ В ОЦЕНКЕ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ БИСОПРОЛОЛОМ БОЛЬНЫХ
СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПЕРЕНЕСШИХ
ИНФАРКТ МИОКАРДА**

14.01.04 – внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Омск – 2019

Подписано в печать 07.10.19

Формат 60×84/16

П.л. – 1,0

Способ печати – оперативный

Тираж 100 экз.

Издательско-полиграфический центр ОмГМУ
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12; тел. (3812) 23-05-98