

Оцінка впливу метопрололу сукцинату на параметри якості життя, клінічний статус, показники гемодинаміки та ритму серця у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю на тлі ожиріння



**Ю.Ч. Гасанов,
Ю.С. Рудик,
Т.В. Лозік**

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

Мета роботи – визначення ефективності тривалого застосування метопрололу сукцинату в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) на тлі ожиріння шляхом оцінки психосоціальних аспектів (якості життя), клінічного стану, центральної гемодинаміки та варіабельності серцевого ритму.

Матеріали та методи. З метою аналізу ефективності метопрололу сукцинату в пацієнтів із ХСН на тлі ожиріння проведено проспективне дослідження за участю 55 пацієнтів обох статей з ХСН II–III стадії у віці 32–87 (60 [56; 75]) років, 41 чоловіка і 14 жінок, серед яких за індексом маси тіла (ІМТ) нормальну вихідну вагу мали 10 (18,2 %) пацієнтів, надмірну – 18 (32,7 %), ожиріння 1 ступеня – 18 (32,7 %), 2 ступеня – 7 (12,7 %), 3 ступеня – 2 (3,7 %). Досліджували клінічні ознаки за шкалою оцінки клінічних симптомів, толерантність до фізичного навантаження – у тесті з 6-хвилинною ходьбою (Т6-ХХ), якість життя (ЯЖ) – за Міннесотським опитувальником, центральну гемодинаміку – доплер- та ехокардіографічним методом, варіабельність серцевого ритму – холтеровським моніторингом.

Результати та обговорення. За період спостереження частотний показник виживання пацієнтів склав 98,2 %. Узагальнена частота клінічно значущих побічних ефектів метопрололу сукцинату (брадикардії, запаморочення, слабкості тощо) становила 9 %, причому статистично достовірних відмінностей частоти побічних ефектів у різних групах не встановлено. Клінічна характеристика за шкалою оцінки клінічних симптомів (ШОКС) демонструвала загалом суттєве покращення (4 [3; 6] бали проти вихідних 6 [5; 9] балів; $p = 0,01$). Підтверджене зростання значення дистанції Т6-ХХ (280 [247; 370] м проти 230 [160; 352] м; $p < 0,01$). Зазначено, що серед осіб з підвищеними значеннями ІМТ існує тенденція ($p \approx 0,15$) до прогресивного зменшення рівня толерантності до фізичного навантаження по мірі збільшення вагової категорії, причому як за вихідного стану, так і після лікування. Усі кардіогемодинамічні показники поліпшувалися, вірогідних змін сягали фракція викиду лівого шлуночка, кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка, кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка тощо. Виявлені певні відмінності у профілях динаміки показників варіабельності серцевого ритму у кожній групі.

Висновки. Ефективність застосування метопрололу сукцинату в комплексному лікуванні пацієнтів із ХСН є неоднорідною за клінічними, психосоціальними, гемодинамічними та ритмографічними характеристиками залежно від вагової категорії хворих: поряд з покращенням клініко-функціональних показників, доброю переносимістю і низькою частотою легальних випадків унаслідок прогресування ХСН у всіх вагових групах, отримано суперечливі дані при оцінці ЯЖ хворих, функціональних тестів, показників ритмографії.

Ключові слова:

хронічна серцева недостатність, ожиріння, лікування, метопрололу сукцинат, якість життя, варіабельність ритму, гемодинаміка.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Гасанов Юрій Чингізович
мол. наук. співр. відділу клінічної фармакології та фармакотерапії

61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а
Тел. (066) 988-90-84
E-mail: gy_c@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
26 січня 2016 р.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) — одна з найактуальніших медико-соціальних проблем у світі, в тому числі в Україні. За даними досліджень європейських країн, показник поширеності ХСН неухильно прогресує і становить серед дорослого населення від 1,5 до 5,5 % та зростає пропорційно віку, а в осіб віком понад 70 років цей показник сягає 10–15 %. Смертність від прогресування ХСН порівнянна із смертністю від злоякісних новоутворень: приблизно 60 % хворих помирають протягом перших 5 років після встановлення діагнозу. Нині частота раптової смерті серед причин летальних наслідків хворих із застійною серцевою недостатністю (СН) коливається від 45 до 90 %, тому завдання зниження рівня смертності населення від ХСН є одним з першочергових в таких умовах [4, 15].

Незважаючи на дуже пильну увагу світової кардіологічної спільноти до розробки патогенетичного лікування ХСН, постійне вдосконалення стандартів лікування, довготерміновий прогноз для цієї категорії хворих лишається несприятливим, а якість їх життя — незадовільною.

Доведений фактор ризику розвитку ХСН — ожиріння. На сучасному рівні жирова тканина розглядається як орган, що продукує цілу низку речовин, гормонів, прозапальних цитокінів та ін., що впливають на перебіг патологічних процесів, патофізіологічно пов'язаних із ХСН, поширеність якої при ожирінні в 9–12 разів вище, ніж у пацієнтів з нормальним індексом маси тіла (ІМТ). Результати численних епідеміологічних досліджень свідчать про те, що підвищення серцевого викиду при ожирінні фізіологічно пов'язане 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 кінцеводіастолічного тиску ЛШ [5, 6]. Наростають процеси кардіального фіброзу під впливом підвищених рівнів кортизолу й альдостерону з поступовим зростанням жорсткості міокарда ЛШ і формуванням ХСН. Підтвердженням тому є достовірне покращення фракції викиду (ФВ) унаслідок баріатричних втручань, проведених на групі пацієнтів із ХСН на тлі ожиріння з ІМТ > 40,0 кг/м² у порівнянні з контрольною групою [16, 17].

Аналіз зрізового обстеження популяції пацієнтів із ХСН будь-якої етіології в Україні (2789 хворих) показав, що надмірну масу тіла й ожиріння зафіксовано у 85,6 % обстежених, що безумовно підтверджує тісний патофізіологічний зв'язок цих нозологій, їх імовірну роль у формуванні

патологічних процесів, взаємно обтяжуючих перебіг один одного. У багатьох країнах світу, в тому числі в Україні, загальна кількість пацієнтів з надмірною вагою перевищує 50 % [3].

За даними досліджень, проведених нещодавно в ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» та ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска НАМН України», тільки 15 % хворих мають нормальну масу тіла, а 85 % — це особи з надмірною вагою або ожирінням. Також відомо, що розвиток таких провідних факторів ризику ХСН, як артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця (ІХС), цукровий діабет 2 типу (ЦД), прямо пов'язані з надлишковою вагою [9]. Наведені дані констатують факт, що в Україні поширення ХСН відбувається на тлі пандемії ожиріння.

Упродовж останніх 20–25 років в європейських країнах, США та Канаді поширеність ХСН постійно зростає, у тому числі за рахунок зростання середньої тривалості життя пацієнтів із ХСН. Останнє пов'язують, насамперед, із впровадженням у практику сучасних, заснованих на доказових даних, стандартів її лікування. На сьогодні завершені багатоцентрові клінічні дослідження дозволили чітко визначити, що призначення β-адреноблокаторів (БАБ) при ХСН достовірно знижує ризик смерті таких пацієнтів (особливо раптової — на 41–56 %), супроводжується зростанням ФВ ЛШ, зниженням функціонального класу (ФК) ХСН і частоти госпіталізації таких пацієнтів [2, 8].

Усі наявні на даний момент рекомендації до числа базових груп у лікуванні ХСН відносять БАБ, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ) та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР). Ці засоби мають найвищі клас рекомендацій та рівень доказовості [11, 18].

Найбільш неоднорідну за своїми фармакологічними ефектами групу препаратів становлять БАБ, але в багатьох великих рандомізованих клінічних дослідженнях (метопрололу сукцинату (MERIT-HF), бісопрололу (SIBIS-II), карведилолу (COPERNICUS)) отримані незаперечні докази того, що БАБ збільшують тривалість життя, що є первинною кінцевою точкою, яка окреслює стратегію лікування на майбутнє. Це пов'язано з тим, що їх дія на організм пацієнта із ХСН значною мірою викликана усуненням патогенетичних механізмів формування ХСН. І хоча їх ефективність підтверджена в мультицентрових контрольованих дослідженнях, проведених відповідно до методології доказової медицини, проблема безпеки та переносимості при проведенні фармакотерапії даними лікарськими засобами (ЛЗ) далека від досконалості [1].

Фармакологічними особливостями метопрололу сукцинату, що вигідно відрізняють його від інших, є ліпофільність, кардіоселективність, відсутність внутрішньої симпатоміметичної активності, а також ретардна форма, що дозволяє одноразовий прийом препарату впродовж доби. Досить важливо, що у відомому дослідженні MERIT-HF (1999) доведено здатність метопрололу сукцинату запобігати прогресуванню ХСН до термінальної стадії у широкій когорті пацієнтів від II до IV ФК ХСН, а зниження рівня смертності внаслідок прогресування ХСН дорівнює 49 %. Це найвищий показник серед усіх сучасних БАБ [2]. Тим не менш, на сьогодні питання підвищення ефективності комплексної фармакотерапії ХСН із застосуванням метопрололу сукцинату залишається відкритим.

Мета роботи — визначення ефективності застосування метопрололу сукцинату в пацієнтів із ХСН на тлі ожиріння шляхом оцінки психосоціальних аспектів (якості життя), клінічного стану, центральної гемодинаміки та варіабельності серцевого ритму протягом року лікування.

Матеріали та методи

У динаміці одного року на базі ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» обстежено 55 осіб з ХСН II–III стадії I–IV ФК за NYHA у віці 32–87 (60 [56; 75]) років, з яких 41 чоловік та 14 жінок.

Критеріями включення осіб у дослідження були: вік старше 18 років; наявність ХСН II–III стадії ішемічного або гіпертензивного генезу із синусовим ритмом та прогресуючою систолічною дисфункцією ЛШ, що потребує застосування БАБ; відсутність протипоказань щодо призначення БАБ, запальних та неопластичних станів тощо, які могли б істотно вплинути на результати дослідження. Критерії виключення — небажання брати чи продовжувати брати участь у дослідженні; наявність чи розвиток станів, що могли б викривити результати дослідження.

За ІМТ нормальну вихідну вагу мали 10 (18,2 %) пацієнтів (група I), надмірну — 18 (32,7 %) (група II), ожиріння 1 ступеня — 18 (32,7 %) (група III), 2 ступеня — 7 (12,7 %) (група IV), 3 ступеня — 2 (3,7%) (група V). Під час первинного включення учасників у дослідження матеріал частково стратифікований за демографічними та нозологічними показниками. Усі виділені групи були порівнянні за етіологічною структурою розвитку ХСН (частотою та тяжкістю АГ, стабільної стенокардії, дифузного та постінфарктного кардіосклерозу) щодо ЦД 2 типу, його частота зростала із збільшенням ІМТ.

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

З метою оцінки толерантності до фізичного навантаження проведено тест з 6-хвилинною ходьбою (Т6-ХХ).

Центральну гемодинаміку досліджували доплер- та ехокардіографічним методом (Vivid 3, General Electric, США). Визначали величини кінцевого діастолічного розміру ЛШ (КДРЛШ), кінцевого систолічного розміру ЛШ (КСРЛШ), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП), товщину задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ), діаметри лівого передсердя (ДЛП), правого шлуночка (ДПШ), правого передсердя (ДПП), максимальну швидкість раннього (Е) та пізнього (А) діастолічного наповнення, ФВ ЛШ; розраховували масу міокарда ЛШ (ММЛШ).

Варіабельність серцевого ритму оцінювали за допомогою холтеровського моніторингу («Кардіосенс», ХАІ-Медика, Україна). Зокрема, вивчали наступні показники: стандартне відхилення середньої тривалості RR (SDNN); відсоток загальної кількості послідовних пар RR-інтервалів, що різняться більш ніж на 50 мс (pNN 50); загальну потужність спектра (TP); міру потужності низькочастотних (0,04–0,15 Гц) впливів нейрогуморальної регуляції, яку пов'язують переважно із симпатичною і частково парасимпатичною ланкою регуляції (LF); міру потужності високочастотних (0,15–0,40 Гц) впливів нейрогуморальної регуляції, яку пов'язують переважно з парасимпатичною ланкою регуляції (HF); індекс вагосимпатичної взаємодії LF/HF [10].

Як психосоціальні показники використовували результати анкетування за Міннесотським опитувальником.

Метопрололу сукцинат призначали за стандартною схемою із титруванням дози кожні 2 тиж з 12,5 мг до 100–200 мг. Дизайн передбачав дві контрольні точки (КТ): КТ1 — перед початком застосування метопрололу сукцинату, КТ2 — через рік регулярного вживання препарату в цільовій дозі. Крім цього препарату, пацієнти в складі комплексного лікування ХСН отримували іАПФ, блокатори рецепторів до ангіотензину II, антагоністи альдостерону, петльові та тіазидні діуретики тощо; за структурою терапії, що проводилась, усі групи були порівнянними.

Статистичний аналіз проведено за критичного рівня значимості 0,05. 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 надалі використовувати засоби непараметричної статистики. Ведення банку даних дослідження,

Таблиця 1. Результати обстеження пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю в однорічній динаміці лікування метопрололом сукцинатом

Показник	I група (n = 10)	II група (n = 18)	III група (n = 18)	IV група (n = 7)	V група (n = 2)
Побічні ефекти, %	10,0	33,3	11,1	28,6	50,0
ШОКС (КТ1), балів	6 [6; 8]	7 [6; 8]	7 [6; 8]	10 [6; 12]	7 [6; 8]
ШОКС (КТ2), балів	6 [5; 6]	5 [4; 6]*	5 [4; 6]*	4 [3; 5]*	6 [6; 6]
Дистанція Т6-XX (КТ1), м	180 [100; 200]	325 [230; 400]	240 [170; 330]	224 [140; 360]	151 [121; 180]
Дистанція Т6-XX (КТ2), м	168 [165; 170]	400 [301; 450]*	253 [247; 260]*	210 [140; 280]	360 [360; 360]*
ЯЖ (КТ1), балів	62 [53; 81]	38 [28; 50]	60 [45; 73]	65 [44; 78]	50 [28; 71]
ЯЖ (КТ2), балів	70 [56; 83]*	31 [16; 33]	69 [60; 77]	50 [49; 51]*	16 [16; 16]*

Примітка. * Відмінність відносно показника у КТ1 тієї ж групи вірогідна за $p < 0,05$.

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.

Результати та обговорення

За період спостереження частотний показник виживання пацієнтів склав 98,2 %. Узагальнена частота клінічно значимих побічних ефектів метопрололу сукцинату (брадикардії, запаморочення, слабкості тощо) становила 9 % [7, 10], причому статистично вірогідних відмінностей частоти побічних ефектів у різних групах не встановлено ($\phi < 2,0$), можливо, через недостатню кількість спостережень у деяких групах (табл. 1).

Клінічна характеристика за ШОКС демонструвала загалом суттєве покращення (4 [3; 6] балів проти вихідних 6 [5; 9] балів; $p = 0,01$). Звертає на себе увагу (табл. 1) вихідне відносно високе ($p \approx 0,10$) значення показника ШОКС серед пацієнтів IV групи (з ожирінням 2 ступеня) у першій контрольній точці і його 60 % поліпшення ($p < 0,01$) у динаміці лікування. Слід зазначити, що в II групі (серед осіб з надлишковою вагою тіла) зниження параметра ШОКС хоча й не досягло статистично значимого рівня (через невелику кількість спостережень), проте характеризується відповідною вираженою тенденцією ($p = 0,059$).

Загалом зросло значення дистанції Т6-XX (280 [247; 370] м проти 230 [160; 352] м; $p < 0,01$). Окрім даних, наведених у табл. 1, слід зазначити, що серед осіб з підвищеними значеннями ІМТ існує тенденція ($p \approx 0,15$) до прогресивного зменшення рівня толерантності до фізичного навантаження по мірі збільшення вагової категорії (табл. 1), причому як за вихідного стану, так і після лікування (останнє — за винятком V групи). Зниження дистанції Т6-XX у I та IV групах (яке, до того ж, немає статистично значимого рівня) ми схильні інтерпретувати, як випадкове явище.

Загальна оцінка якості життя (ЯЖ) за Міннесотським опитувальником істотно зменшила-

ся (до 49 [29; 60] балів проти 53 [36; 67] балів; $p = 0,049$ (табл. 1)).

Усі кардіогемодинамічні показники поліпшувалися, вірогідних змін сягали ФВ ЛШ, КДРЛШ, КСРЛШ тощо (табл. 2).

Виходячи з наведених даних, стає очевидною відома рекомендація щодо доцільності інтегральної оцінки центральної кардіогемодинаміки у пацієнтів із ХСН, не обмежуючись однією ФВ [12].

Динаміка показників серцевого ритму демонструвала його стабілізацію із зниженням частот високого й середнього ризику за величиною стандартного відхилення середньої тривалості R—R, впливу симпатичної ланки регуляції (LF), оптимізації параметрів вегетативного балансу, зниження індексу вагосимпатичного балансу (LF/HF) тощо (табл. 3).

Для наочності представлення динаміки показників у різних групах розраховано відсоткову питому вагу отриманого результату за рік (обчислено відношення результуючого значення до вихідного і помножено на 100) (рисунок).

Звертають на себе увагу відмінності у профілях динаміки показників варіабельності серцевого ритму у кожній групі. Так, у I групі істотного збільшення зазнали показники рNN 50, TP, LF і зменшився HF; у II групі тенденцію до зростання продемонстрували рNN 50 і TP; у III групі збільшилася медіана переважно рNN 50, TP і HF, знизилася величина LF і LF/HF; у IV групі усі величини зменшувалися, сягаючи достовірної відмінності за параметрами SDNN, TP і меншою мірою рNN 50 та HF; у V групі значного розмаху величин не спостерігалось, найбільше зросли рNN 50 та TP, зменшився LF.

Виявлено особливості кореляційних структур досліджених кількісних показників у кожній з груп спостереження. Характер кореляції не змінювався, але сила зв'язку та p -рівень статистично значимо знижувалися, що може свідчити про нівелювання патогенетичної ролі відповідних функціональних зв'язків у перебігу захворювання в динаміці лікування.

Таблиця 2. Результати ехокардіографічного обстеження пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю в однорічній динаміці лікування метопрололом сукцинатом

Показник	I група (n = 10)	II група (n = 18)	III група (n = 18)	IV група (n = 7)	V група (n = 2)
КДР ЛШ (КТ1), см	6,1 [5,0; 6,8]	5,9 [5,3; 6,4]	6,0 [5,3; 6,6]	6,2 [5,7; 6,6]	5,9 [5,8; 6,0]
КДР ЛШ (КТ2), см	4,9 [4,9; 4,9]*	5,7 [5,7; 5,7]	5,3 [5,2; 6,3]*	5,3 [4,8; 5,7]*	5,7 [5,7; 5,7]
КСР ЛШ (КТ1), см	4,9 [3,9; 5,5]	4,5 [4,3; 5,4]	4,7 [3,9; 5,4]	5,0 [4,5; 5,5]	4,7 [4,6; 4,8]
КСР ЛШ (КТ2), см	3,6 [3,6; 3,6]*	4,4 [4,4; 4,5]	4,2 [4,0; 5,1]*	4,0 [3,4; 4,6]*	4,1 [4,1; 4,1]*
ТМШП (КТ1), см	1,2 [1,2; 1,2]	1,2 [1,0; 1,2]	1,2 [1,2; 1,3]	1,2 [1,1; 1,2]	1,2 [1,2; 1,3]
ТМШП (КТ2), см	1,2 [1,2; 1,2]	1,2 [1,2; 1,2]	1,2 [0,8; 1,5]	1,2 [1,1; 1,2]	1,2 [1,2; 1,2]
ТЗСЛШ (КТ1), см	1,2 [1,1; 1,2]	1,18 [1,0; 1,2]	1,2 [1,2; 1,2]	1,2 [1,1; 1,2]	1,2 [1,2; 1,3]
ТЗСЛШ (КТ2), см	1,2 [1,1; 1,2]	1,2 [0,9; 1,2]	1,3 [1,2; 1,3]	1,2 [1,2; 1,2]	1,2 [1,2; 1,2]
ДЛП (КТ1), см	4,3 [4,0; 4,8]	4,4 [4,0; 4,6]	4,3 [4,0; 4,4]	4,6 [4,2; 5,0]	4,4 [4,2; 4,6]
ДЛП (КТ2), см	3,8 [3,8; 3,8]*	4,3 [4,0; 4,4]	4,3 [4,2; 4,4]	4,0 [3,8; 4,2]*	4,4 [4,4; 4,4]
ДПШ (КТ1), см	2,8 [2,6; 3,3]	2,7 [2,5; 3,0]	2,8 [2,6; 3,2]	2,6 [2,6; 3,5]	3,0 [2,6; 3,5]
ДПШ (КТ2), см	2,6 [2,6; 2,6]	2,7 [2,6; 3,0]	2,8 [2,6; 3,0]	2,6 [2,6; 2,6]	3,5 [3,5; 3,5]
ДПП (КТ1), см	3,9 [3,6; 4,8]	3,8 [3,4; 4,4]	3,6 [3,5; 4,3]	4,3 [3,6; 4,8]	4,1 [3,8; 4,4]
ДПП (КТ2), см	3,4 [3,4; 3,4]*	3,8 [3,8; 4,2]	3,8 [3,6; 4,0]	3,6 [3,3; 3,8]*	4,4 [4,4; 4,4]
ФВ ЛШ (КТ1), %	41 [36; 44]	43 [40; 45]	43 [35; 51]	39 [35; 43]	41 [40; 41]
ФВ ЛШ (КТ2), %	51 [51; 51]*	45 [45; 45]	44 [38; 45]	47 [39; 55]*	53 [53; 53]*
ММЛШ (КТ1), г	175 [124; 211]	157 [137; 180]	179 [152; 205]	159 [157; 215]	173 [170; 176]
ММЛШ (КТ2), г	120 [120; 120]*	157 [157; 165]	139 [133; 184]*	136 [115; 157]*	160 [160; 160]

Примітка. *Відмінність відносно показника у КТ1 тієї ж групи вірогідна за $p < 0,05$.

Таблиця 3. Результати оцінки варіабельності серцевого ритму у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю в однорічній динаміці лікування метопрололом сукцинатом

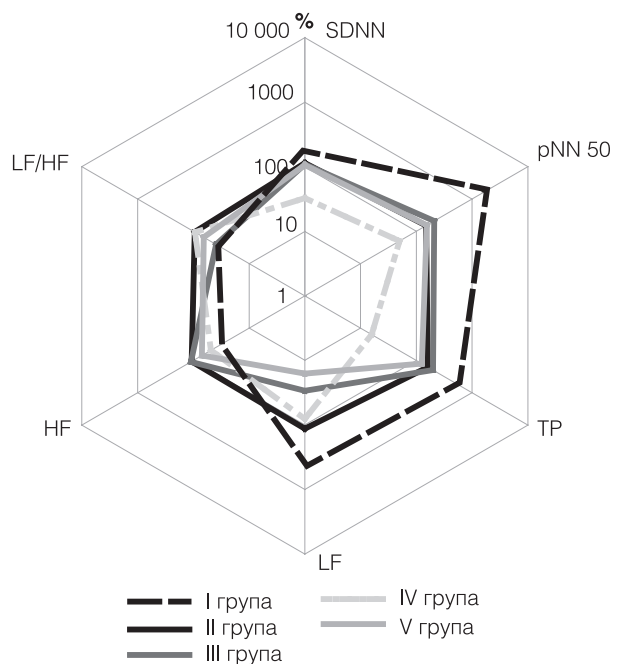
Показник	Величина (n = 55)
SDNN (КТ1), мс	49,0 [33,0; 74,0]
SDNN (КТ2), мс	39,5 [29,0; 65,5]
pNN 50 (КТ1), %	3,0 [1,0; 18,0]
pNN 50 (КТ2), %	1,0 [0,5; 7,5]
TP (КТ1), мс ²	1477 [827; 3954]
TP (КТ2), мс ²	1500 [823; 3860]
LF (КТ1), мс ²	250 [141; 655]
LF (КТ2), мс ²	166 [73; 368]
HF (КТ1), мс ²	218 [77; 652]
HF (КТ2), мс ²	123 [70; 213]
LF/HF (КТ1)	1,156 [0,5246; 2,250]
LF/HF (КТ2)	0,732 [0,1981; 2,235]

Примітка. *Відмінність відносно показника у КТ1 тієї ж групи вірогідна за $p < 0,05$.

Загалом, отримані дані носять попередній характер і потребують подальшого доповнення й уточнення, насамперед із збільшенням контингенту обстежених, що дозволить підвищити статистичну потужність дослідження і виявити достовірні закономірності, які наразі мають характер тенденції.

Висновки

1. Застосування метопрололу сукцинату в тривалій динаміці лікування пацієнтів із ХСН на тлі ожиріння під контролем параметрів кардіогемодинаміки й серцевого ритму характеризується

**Рисунок.** Профілі відсоткової питомої ваги показників варіабельності серцевого ритму у пацієнтів із ХСН на тлі ожиріння в однорічній динаміці застосування метопрололу сукцинату

Примітка. Ізолінія розташована на рівні 100 %, положення маркера на більших значеннях означає зростання показника після лікування, на менших — зниження.

ся відносно швидким та стабільним покращенням клініко-функціональних показників, доброю переносимістю і низькою частотою летальних випадків унаслідок прогресування ХСН, а також значимим підвищенням ЯЖ хворих.

2. Ефективність застосування метопрололу сукцинату в комплексному лікуванні пацієнтів із ХСН є неоднорідною за клінічними, психосоціальними, гемодинамічними та ритмографічними характеристиками залежно від вагової категорії хворих, стратифікованої за ІМТ: поряд з позитивними змінами показників кардіогемодинаміки в усіх вагових групах отримано суперечливі дані при оцінці ЯЖ хворих, функціональних тестів, показників ритмографії.

3. Поліпшення ехокардіографічних показників у динаміці лікування пацієнтів із ХСН із засто-

суванням метопрололу сукцинату полягає в зростанні фракції викиду, кінцевого діастолічного та кінцевого систолічного розмірів ЛШ, маси міокарда, а також діаметрів лівого й правого передсердь.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення ролі поліморфізму генів білків, що беруть участь у метаболізмі метопрололу сукцинату, зокрема ізоферменту системи цитохрому P450 CYP2D6 [10], в аспекті ефективності застосування цього препарату у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю на тлі ожиріння.

Список літератури

1. Вдовиченко В.І., Кульчицький В.В. Міжмедикаментозна конкуренція як одна з причин неефективності та побічної дії ліків // Гепатологія.— 2015.— № 2.— С. 6—15.
2. Воронков Л.Г., Амосова К.М., Багрий А.Е. та ін. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності // Серцева недостатність.— 2012.— № 3.— С. 60—96.
3. Воронков Л.Г. Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз усієї популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS // Серцева недостатність.— 2012.— № 1.— С. 8—13.
4. Горбась І.М. Високий серцево-судинний ризик населення України: вирок чи точка відліку // Львівський клінічний вісник.— 2013.— № 3.— С. 45—48.
5. Коломицева І.М., Волков Д.Є., Лопін Д.О., Яблучанський М.І. Функціональний клас хронічної серцевої недостатності та параметри електрокардіостимуляторів у ранньому післяімплантаційному періоді // Одеський мед. журн.— 2015.— № 3.— С. 39—41.
6. Нетяженко В.З., Бідзіля П.П. Функціональний стан міокарда при хронічній серцевій недостатності із супутнім ожирінням // Патологія.— 2014.— № 1.— С. 8—11.
7. Рудик Ю.С., Опарін О.Л., Овчаренко І.Е. Порівняння прогностичних властивостей показників варіабельності серцевого ритму у пацієнтів після гострого інфаркту міокарда // Системи обробки інформації. Невизначеність вимірювань: наукові, нормативні, прикладні та методичні аспекти.— 2007.— Вип. 6 (64).— С. 80—81.
8. Ташук В.К., Полянська О.С., Гулага О.І. Нові підходи до діагностики та лікування серцевої недостатності // Буковинський мед. вісник.— 2014.— Т. 18.— № 2.— С. 159—161.
9. Фадєєнко Г.Д., Запровальна О.Є. Роль ожиріння та цукрового діабету 2 типу у виникненні атеротромботичного ризику при ішемічній хворобі серця // Укр. терапев. журн.— 2014.— № 3—4.— С. 28—36.
10. Batty J.A., Hall A.S., White H.L. An investigation of CYP2D6 genotype and response to metoprolol CR/XL during dose titration in patients with heart failure: a MERIT-HF substudy // Clin. Pharmacol. Ther.— 2014.— Vol. 95 (3).— P. 321—330.
11. Çavuşoğlu Y., Altay H., Ekmekçi A. 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.— N 15 (2).— P. 1—60.
12. Esposito R., Sorrentino R., Galderisi M. The use of transthoracic echocardiography for the assessment of left ventricular systolic and diastolic function in patients with suspected or ascertained chronic heart failure // Expert Rev. Cardiovasc. Ther.— 2015.— N 11.— P. 1—14.
13. Hulkower S., Aiken B., Stigleman S. Clinical inquiry: what is the best beta-blocker for systolic heart failure? // J. Fam. Pract.— 2015.— Vol. 64 (2).— P. 122—123.
14. Patel K., Fonarow G.C., Ekundayo O.J. Beta-blockers in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: class, dosage, and outcomes // Int. J. Cardiol.— 2014.— Vol. 173 (3).— P. 393—401.
15. Rogers C., Bush N. Heart Failure: pathophysiology, diagnosis, medical treatment guidelines, and nursing management // Nurs. Clin. North Am.— 2015.— Vol. 50 (4).— P. 787—799.
16. Vest A.R., Heneghan H.M., Agarwal S. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes: a systematic review // Heart.— 2012.— Vol. 98, N 24.— P. 1763—1777.
17. Vest A.R., Wu Y., Hachamovitch R. et al. The heart failure overweight/obesity survival paradox: the missing sex link // JACC Heart Fail.— 2015.— Vol. 3 (11).— P. 917—926.
18. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. 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.— Vol. 62 (16).— P. e147—e239.

Ю.Ч. Гасанов, Ю.С. Рудик, Т.В. Лозик

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Оценка влияния метопролола сукцината на параметры качества жизни, клинический статус, показатели гемодинамики и ритма сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне ожирения

Цель работы — определение эффективности длительного применения метопролола сукцината у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне ожирения путем оценки психосоциальных аспектов (качества жизни), клинического состояния, показателей центральной гемодинамики и вариабельности сердечного ритма.

Материалы и методы. С целью анализа эффективности метопролола сукцината у пациентов с ХСН на фоне ожирения проведено проспективное исследование при участии 55 пациентов обоих полов с ХСН II—III стадии в возрасте 32—87 (60 [56; 75]) лет, 41 мужчины и 14 женщин, из которых по индексу массы тела (ИМТ) нормальный исходный вес имели 10 (18,2 %) пациентов, избыточный — 18 (32,7 %), ожирение 1 степени — 18 (32,7 %), 2 степени — 7 (12,7 %), 3 степени — 2 (3,7 %). Исследовали клинические признаки по шкале оценки клинических симптомов (ШОКС), толерантность к физической нагрузке — в тесте с 6-минутной ходьбой (Т6-МХ), качество

жизни (КЖ) — по Миннесотскому опроснику, центральную гемодинамику — доплер- и эхокардиографическим методом, вариабельность сердечного ритма — холтеровским мониторингом ЭКГ.

Результаты и обсуждение. За период наблюдения частотный показатель выживаемости составил 98,2 %. Обобщенная частота клинически значимых побочных эффектов метопролола сукцината (брадикардии, головокружения, слабости и т.п.) составляла 9 %, причем статистически достоверных различий частоты побочных эффектов в различных группах не установлено. Клиническая характеристика по шкале оценки клинических симптомов демонстрировала в целом существенное улучшение (4 [3, 6] баллов против исходных 6 [5, 9] баллов; $p = 0,01$). Подтвержден рост дистанции Т6-МХ (280 [247; 370] м против 230 [160 352] м; $p < 0,01$). Отмечено, что у лиц с повышенными значениями ИМТ существует тенденция ($p \approx 0,15$) к прогрессивному снижению толерантности к физической нагрузке по мере увеличения весовой категории, причем как по исходному состоянию, так и после лечения. Все кардиогемодинамические показатели улучшались, достоверных изменений достигали фракция выброса левого желудочка, конечный диастолический размер левого желудочка, конечный систолический размер левого желудочка. Выявлены определенные различия в профилях динамики показателей вариабельности сердечного ритма у каждой из групп.

Выводы. Эффективность применения метопролола сукцината в комплексном лечении пациентов с ХСН является неоднородной по клиническим, психосоциальным, гемодинамическим и ритмографическим характеристикам в зависимости от весовой категории больных: наряду с улучшением клинико-функциональных показателей, хорошей переносимостью и низкой частотой летальных исходов вследствие прогрессирования ХСН во всех весовых группах получены противоречивые данные при оценке КЖ больных, функциональных тестов, показателей ритмографии.

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

Yu.Ch. Gasanov, Yu.S. Rudyk, T.V. Lozyk

SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Evaluation of effects of metoprolol succinate on the parameters of quality of life, clinical status, indices of hemodynamics and heart rhythm in patients with chronic heart failure against the background of obesity

Objective — to determine efficacy of the longterm use of metoprolol succinate in patients with chronic heart failure (CHF) against the background of obesity on the basis of assessment of psychosocial aspects (quality of life), the clinical condition, central hemodynamics and heart rate variability.

Materials and methods. The prospective study has been performed to analyze efficacy of metoprolol succinate in CHF patients against the background of obesity, which involved 55 patients of both genders with II–III stages CHF, aged 32–87 (60 [56; 75]) years, 41 males and 14 females). From them 10 (18.2 %) patients had initially normal weight as per body mass index, 18 (32.7 %) patients had excessive body mass, and obesity of the 1st degree was defined in 18 (32.7 %) participants, of the 2nd degree — in 7 (12.7 %) patients, the 3rd degree — in 2 (3.7 %) subjects. Clinical signs were evaluated with the use of clinical symptoms estimation scale, exertion tolerance was assessed in 6minutes walk test, quality of life was evaluated with Minnesota questionnaire. Doppler and echocardiographic investigations were used to assess central hemodynamics, Holter ECG monitoring to define the cardiac rhythm variability.

Results and discussion. During observations' period, the frequency of survival rate was 98.2 %. Generalized incidence of clinically significant side effects of metoprolol succinate (bradycardia, dizziness, weakness, and the like) was 9 %, with a statistically significant difference in the rate of side effects in the different groups has been established. Clinical characteristics of clinical symptoms estimation scale showed overall significant improvement (4 [3, 6] points against the output 6 [5, 9] points, $p = 0.01$). The increase of the distance in 6minutes walk test was confirmed (280 [247; 370] m vs. 230 [160 352] m, $p < 0.01$). It has been noted that individuals with the higher BMI values had a tendency ($r \approx 0.15$) to the progressive reduction of tolerance to physical activity with increasing of weight category, both for the initial state and after treatment. All cardio hemodynamic parameters were improved, with significant changes gained in left ventricular (LV) ejection fraction, LV end-diastolic volume, LV end-systolic volume. Definite differences in the profiles of the dynamics of the cardiac rhythm variability have been revealed in each group.

Conclusions. The efficacy of metoprolol succinate in the complex treatment of patients with heart failure was not homogeneous in terms of clinical, psychosocial, hemodynamic and rhythmographic characteristics. It depended on the categories of patients' weight: in addition to the improvement of clinical and functional parameters, good tolerance and low incidence of deaths due to progression of heart failure in all weight groups, the contradictory information was obtained in the assessment the quality of life, functional tests, and indices of rhythmography.

Key words: chronic heart failure, obesity, treatment, metoprolol succinate, quality of life, cardiac rhythm variability, hemodynamics.