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

*Гасанов Ю.Ч.*

# ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ІЗОФЕРМЕНТУ СИСТЕМИ ЦИТОХРОМУ Р450 2D6*4 НА ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТОПРОЛОЛА СУКЦИНАТУ У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НА ФОНІ ОЖИРІННЯ

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

*Хронічна серцева недостатність (ХСН) — часте і тяжке ускладнення серцево-судинних захворювань, одним із найперспективніших фармакотерапевтичних підходів до лікування якого є застосування бета-адреноблокаторів, зокрема, метопролола сукцинату. Проте, питання його ефективності за наявності у пацієнта ожиріння та урахуванням генетичного поліморфізма ізоферменту системи цитохрому Р450 CYP2D6*4, який бере участь у метаболізації цього препарату, вивчено недостатньо. З метою аналізу ефективності метопролола сукцинату у пацієнтів із ХСН на фоні ожиріння з урахуванням генетичного поліморфізму ізоферменту системи цитохрому Р450 CYP2D6*4 проведено проспективне дослідження за участю 89 пацієнтів обох статей з ХСН II–III стадій у віці 32–87 (61 [56; 68]) років, розподілених за індексом маси тіла (ІМТ), а також 21 практично здорова особа контрольної групи. Досліджували клінічні ознаки за шкалою оцінки клінічних симптомів, толерантність до фізичного навантаження у тесті 6-хвилинної ходи (Т6-ХХ), якість життя за Мінесотським опитувальником, центральну гемодинаміку допплер- та ехокардіографічним методом, варіабельність серцевого ритму — холтерівським моніторуванням. Дослідження алельного поліморфізму G1846A гену CYP2D6 проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в реальному часі. Встановлено тенденцію (p<0,10) до асоціації несприятливого алелю А олігонуклеотидного поліморфізму гена ізоферменту системи цитохрому Р450 2D6*4 у гетерозиготному генотипі GA зі збільшенням ваги тіла та наявності ХСН. Частота його склала 14 з 37 (38 %) серед пацієнтів з ХСН та ожирінням; 15 з 52 (29 %) серед хворих з ХСН та нормальною або надлишковою вагою тіла; 5 з 21 (24 %) — серед здорових осіб контролю. Показано, що застосування метопролола сукцинату в тривалій динаміці лікування пацієнтів із ХСН на фоні ожиріння під контролем параметрів кардіогемодинаміки й серцевого ритму характеризується відносно швидким та стабільним досягненням цільових клініко-функціональних показників, гарною переносимістю, низькою летальністю унаслідок прогресування ХСН, а також достовірно значущим підвищенням якості життя (ЯЖ) та прихильністю до лікування. Проте, у контингенті з гетерозиготним генотипом GA, порівняно з гомозиготним GG, встановлено менш виразну позитивну динаміку параметрів якості життя, клінічного статусу, показників гемодинаміки та ритму серця, сироваткового рівню NT-proBNP та маркерів інсулінорезистентності в процесі лікування. Перспективою подальших досліджень є клініко-статистичне обґрунтування протоколів застосування метопролола сукцинату у пацієнтів із ХСН на фоні ожиріння з урахуванням виявленої ролі поліморфізму гена ізоферменту системи цитохрому Р450 CYP2D6*4.*

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, ожиріння, лікування, метопролола сукцинат, ізофермент цитохрому Р450 2D6*4, генетичний поліморфізм, якість життя, варіабельність ритму, гемодинаміка.

*Робота є фрагментом НДР «Розробити методи профілактики несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності (ХСН) з урахуванням фармакогенетичного профілю хворих та супутньої патології», № держ. реєстрації 0116U003038.*

## Вступ

Хронічна серцева недостатність (ХСН) — одна з найактуальніших медико-соціальних проблем у світі, в тому числі і в Україні. Нині частота раптової смерті серед причин летальних наслідків хворих із застійною ХСН коливається від 45 до 90 %, тому в таких умовах задача зниження рівня смертності населення від ХСН стає однією з першочергових [1,2].

У етіології ХСН, окрім первинних захворювань серця, велику роль відіграє надмірна вага тіла [3]. Збільшена вага викликає закономірну відповідь організму, зокрема, серцево-судинної системи, що проявляється у збільшенні потреби у кисні та поживних речовинах, і реалізується, в першу чергу, у підвищенні насосної функції серця, його структурних та функціональних змінах.

В Україні, за даними досліджень, проведених нещодавно в ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» та ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска НАМН України», тільки 15 % хворих мають нормальну масу тіла, а 85 % — це особи з надмірною вагою або ожирінням. Також відомо, що зменшення ваги тіла за наявності ХСН зменшує тяжкість її перебігу [4], а розвиток таких провідних факторів ризику ХСН, як артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця (ІХС), цукровий діабет II типу (ЦД), прямо пов'язані із надлишковою вагою. Наведені дані констатують факт, що в Україні поширення ХСН відбувається на фоні пандемії ожиріння.

Попри титанічні зусилля світової кардіологічної спільноти щодо розробки патогенетичного лікування ХСН та постійне удосконалення стандартів лікування, довготерміновий прогноз для цієї категорії пацієнтів залишається несприятливим, а якість їх життя — незадовільною.

На сьогоднішній день багатоцентрові клінічні дослідження, що завершилися, дозволили чітко

визначити, що призначення бета-адреноблокаторів (БАБ) за ХСН достовірно знижує ризик смерті таких пацієнтів (особливо раптової — на 41–56 %), супроводжується зростанням фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), зниженням функціонального класу (ФК) ХСН і частоти госпіталізацій таких пацієнтів [5,7]. Усі наявні на даний момент рекомендації до числа базисних груп у лікуванні ХСН відносять БАБ, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ) та антагоністи мінерало-кортикоїдних рецепторів (АМР). Ці засоби мають найвищий клас рекомендацій та рівень доказовості [8,9].

Найбільш неоднорідною за своїми фармакологічними ефектами є група БАБ, але в багатьох великих рандомізованих клінічних дослідженнях (метопролола сукцинату (MERIT-HF), бісопрололу (CIBIS-II), карведилолу (COPERNICUS)) отримані незаперечні докази того, що ці препарати збільшують тривалість життя пацієнтів з ХСН, що є первинною кінцевою точкою, яка окреслює стратегію лікування на майбутнє. 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 [10].

Фармакологічними особливостями метопролола сукцинату, що вигідно відрізняють його від інших, є ліпофільність, кардіоселективність, відсутність внутрішньої симпатоміметичної активності, а також ретардна форма, що дозволяє одноразовий прийом препарату упродовж доби. Досить важливо, що у відомому дослідженні MERIT-HF (1999) доведена здатність метопролола сукцината 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 % — найвищий показник серед усіх існуючих на даний час БАБ [5].

Тим не менш, на теперішній час питання підвищення ефективності комплексної фармакотерапії ХСН із застосуванням метопролола сукцинату залишається відкритим. Зокрема, перспективним вважають урахування поліморфізму гена ізоферменту системи цитохрому P450 2D6*4, який бере участь у фармакокінетиці препарату [11,12,13,14,15,16,17,18,19].

### Мета дослідження

Визначення впливу поліморфізму гена ізоферменту системи цитохрому P450 2D6*4 на ефективність метопролола сукцинату у лікуванні пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю на фоні ожиріння шляхом оцінки психосоціальних аспектів (якості життя), клінічного стану, центральної гемодинаміки, показники інсулінорезистентності та варіабельності серцевого ритму протягом року лікування.

### Матеріали і методи дослідження

Протягом одного року на базі ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої» НАМНУ обстежено 89 осіб з ХСН II–III стадій 1-4 ФК за NYHA у віці 32–87 (61 [56; 68]) років, з них 63 чоловіка і 26 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 лівого шлуночка, що потребує застосування БАБ; відсутність протипоказань щодо їх призначення, запальних та неопластичних станів тощо, які б могли істотно вплинути на результати дослідження. Критерії виключення — небажання взяти чи продовжувати учать у дослідженні; наявність чи розвиток станів, які могли б викривити результати дослідження.

За індексом маси тіла нормальну вихідну вагу мали 22 (24,7 %) пацієнтів (група I), надмірну — 30 (33,7 %) хворих (група II), ожиріння 1 ступеня — 22 (24,7 %) учасників (група III), 2 ступеня — 12 (13,5 %) пацієнтів (група IV), 3 ступеня — 3 (3,4 %) особи (група V). Під час первинного включення учасників у дослідження, матеріал частково стратифікований за демографічними та нозологічними показниками. Усі виділені групи були зіставлювані за етіологічною структурою розвитку ХСН (частотою та тяжкістю артеріальної гіпертензії, стабільної стенокардії, дифузного та постінфарктного кардіосклерозу). Частота цукрового діабету 2 типу зростала зі збільшенням ІМТ.

Клінічним ознакам надано бальної оцінки за шкалою оцінки клінічних симптомів (ШОКС). З метою оцінки толерантності до фізичного навантаження проведено тест 6-хвилинної ходьби.

Центральну гемодинаміку досліджували доплер- та ехокардіографічним методом («Vivid 3», General Electric, США). Визначали величини кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка (КДР ЛШ), кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка (КСР ЛШ), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП), товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), 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).

Варіабельність серцевого ритму оцінювали за допомогою холтерівського моніторингу («Кардіосенс», ХАІ-Медика, Україна). Зокрема, вивчали наступні показники: стандартне відхилення середньої тривалості RR (SDNN); відсоток від загальної кількості послідовних пар RR-інтервалів, що різняться більш ніж на 50 мс (pNN 50); загальну потужність спектру (TP); міру потужності низькочастотних (0,04–0,15 Гц) впливів нейрогуморальної регуляції, яку пов'язують переважно із симпатичною і частково парасим-

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

В якості психосоціальних показників використовували результати анкетування за Мінесотським опитувальником.

Вміст інсуліну та NT-proBNP в сироватці крові оцінювали імуноферментним методом з використанням наборів реактивів Insulin ELISA (DRG Instruments GmbH, Німеччина) та «NTproBNP-ИФА-БЕСТ» (Вектор-Бест, РФ). Вимірювання оптичної щільності та розрахунок результатів проводили напівавтоматичним імуноферментним аналізатором «Immunochem-2100» (США) (зав. №501322057FSE, 2012 р.вип.). Вміст глюкози визначали глюкозоксидазним методом за допомогою реактивів «СпайнЛаб», Україна на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі CHEM-7, 2013 р. № 7913 (Erba Diagnostics Mannheim GmbH, Німеччина). Інсулінорезистентність характеризували за моделлю HOMA-IR = глюкоза (ммоль/л) × інсулін (мкОд/мл) / 22,5.

Дослідження алельного поліморфізму G1846A гену CYP2D6 проводили методом ПЛР в реальному часі з використанням наборів реактивів "Набор реагентов для определения полиморфима G1846A гена CYP2D6_4 rs 3892097" виробництва "СИНТОЛ" (РФ) (кат. NP_468_100_CFX-96). Ампліфікацію та алельну дискримінацію проводили з допомогою «Системи детекції продуктів ПЛР в реальному часі CFX96 Touch» (BioRad Laboratories Pte.Ltd., Сінгапур) (Зав. № CT 014010, 785 BR11304, 2015 р.вип.).

ДНК для молекулярно-генетичних досліджень виділяли з цільної крові за допомогою набору реактивів для виділення ДНК з клінічного матеріалу "ДНК-сорб-В" у відповідності до інструкції (Амплисенс, РФ).

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

Статистичний аналіз проведено за критичного рівня значимості 0,05. Попередня оцінка характеру розподілу показників візуальним методом та із застосуванням критерію Шапіро-Уілка (Shapiro-Wilk W test) виявила, що він істотно відрізняється від нормального; це спонукало в подальшому використовувати засоби непараметричної статистики. Під час аналізу кількісних показників для характеристики центральної закономірності та варіабельності ознак у групах обстежених осіб обчислювали медіану (Me) та міжквартильний інтервал із наведенням значень нижнього, 25 % квартиля (LQ) та верхнього, 75 % квартиля (UQ), результат для стислості виражали у вигляді Me [LQ; UQ]. Вірогідність відмінностей у незалежних групах оцінювали за допомогою U-критерія Манна-Уітні (Mann-Whitney), у залежних групах — Вілкоксона (Wilcoxon). Оцінку параметрів зв'язку показників проводили методом парної рангової кореляції за Спірменом (Spearman). Якісні показники описували у абсолютних та відносних (відсоткових) величинах. Порівняння двох груп за якісною ознакою проводилося шляхом кутового перетворення Фішера (Fisher) з наведенням величини емпіричного кута φ, більше двох груп — шляхом побудови таблиць зв'язування із наступним застосуванням метода максимальної правдоподібності критерію «хі-квадрат» ($\chi^2$). 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.

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

**Результати дослідження та їх обговорення**

За період спостереження частотний показник виживання пацієнтів склав 88 випадків з 89 (98,9 %).

Встановлено тенденцію (p<0,10) до асоціації несприятливого алелю A олігонуклеотидного поліморфізму гена ізоферменту системи цитохрому P450 2D6*4 у гетерозиготному генотипі GA зі збільшенням ваги тіла. Частота його склала 14 з 37 (38 %) серед пацієнтів з ХСН та ожирінням; 15 з 52 (29 %) серед хворих з ХСН та нормальною або надлишковою вагою тіла; 5 з 21 (24 %) — серед здорових осіб контролю.

Узагальнена частота клінічно значимих побічних ефектів метопролола сукцинату (брадикардії, запаморочення, слабкості тощо) становила 9 [6; 11] %, причому, якщо статистично вірогідних відмінностей частоти побічних ефектів у різних вагових групах не встановлено (φ <2,0), то в контингенті з генотипом GA виявлено тенденцію до клінічно гірших результатів (табл. 1).

Так, хоча клінічна характеристика за ШОКС демонструвала загалом суттєве покращення, за генотипу GA темпи покращення нижчі (4 [3; 6] балів за вихідних 6,5 [5; 8]) у порівнянні з генотипом GG (3 [3; 5] балів за вихідних 7 [6; 8], p=0,05).

Загалом зросло значення дистанції Т6-ХХ: за генотипу GG — з 240 [160; 320] м до 290 [238,5; 410] м; за генотипу GA — з 230 [180; 320] м до 430 [360; 450] м (p<0,05).

*Таблиця 1*

*Результати обстеження пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю в однорічній динаміці лікування метопролола сукцинатом з урахуванням поліморфізму гена ізоферменту системи цитохрому P450 2D6*4*

| Показники | I група, n=22 | | II група, n=30 | | III група, n=22 | | IV група, n=12 | | V група, n=3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Генотип GG, n=15 | Генотип GA, n=7 | Генотип GG, n=22 | Генотип GA, n=8 | Генотип GG, n=16 | Генотип GA, n=6 | Генотип GG, n=6 | Генотип GA, n=6 | Генотип GG, n=1 | Генотип GA, n=2 |
| Побічні ефекти, % | 6,7 | 14,3 | 12,5 | 27,3 | 12,5 | 16,7 | 16,7 | 50,0 | – | 50,0 |
| ШОКС (КТ1), балів | 6 [6; 8] | 6 [6; 7] | 7 [5; 9,5] | 6 [5; 8,5] | 6 [6; 8] | 7 [4; 8] | 7 [6; 9] | 9 [7; 12] | 8 [8; 8] | 5,5 [5; 6] |
| ШОКС (КТ2), балів | 5,5 [5; 6] | – | 3 [2; 4] | 4 [4; 4]* | 4 [3; 4] | – | 3 [2; 5] | 3 [3; 3] | – | 6 [6; 6] |
| Дистанція Т6-ХХ (КТ1), м | 180 [120; 200] | 200 [200; 210] | 300 [180; 360] | 265 [190; 415] | 250 [170; 330] | 193 [150; 300] | 214 [140; 224] | 310 [300; 320] | 121 [121; 121] | 190 [180; 200] |
| Дистанція Т6-ХХ (КТ2), м | 167 [165; 170] | – | 395 [301; 450] | 430 [430; 430] | 260 [247; 340] | – | 280 [140; 540] | 450 [450; 450] | – | 360 [360; 360] |
| ЯЖ (КТ1), балів | 52 [43; 78] | 58 [54; 66] | 38 [29; 50] | 50 [33,5; 65,5] | 56,5 [34; 74] | 50 [44; 60] | 65 [35; 78] | 58,5 [46; 64] | 71 [71; 71] | 26,5 [25; 28] |
| ЯЖ (КТ2), балів | 69,5 [56; 83] | – | 22 [16; 33] | 32 [32; 32]* | 60 [47; 65] | – | 49 [21; 51] | 48 [48; 48] | – | 16 [16; 16] |

*Примітка: * — відмінність відносно показника за генотипу GG того ж контингенту вірогідна за p<0,05.*

*Таблиця 2*

*Результати ехокардіографічного обстеження пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю в однорічній динаміці лікування метопролола сукцинатом з урахуванням поліморфізму гена ізоферменту системи цитохрому P450 2D6*4*

| Показники | I група, n=22 | | II група, n=30 | | III група, n=22 | | IV група, n=12 | | V група, n=3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Генотип GG, n=15 | Генотип GA, n=7 | Генотип GG, n=22 | Генотип GA, n=8 | Генотип GG, n=16 | Генотип GA, n=6 | Генотип GG, n=6 | Генотип GA, n=6 | Генотип GG, n=1 | Генотип GA, n=2 |
| КДР ЛШ (КТ1), см | 6,2 [5,0; 6,8] | 5,6 [5,0; 6,7] | 5,8 [5,2; 6,4] | 5,7 [5,3; 6,1] | 5,3 [5,2; 6,2] | 5,5 [5,2; 6,2] | 6,1 [5,6; 6,6] | 6,0 [5,0; 6,0] | 5,8 [5,8; 5,8] | 6,7 [6,0; 7,3] |
| КДР ЛШ (КТ2), см | 4,9 [4,9; 4,9] | – | 5,7 [5,7; 6,1] | 5,7 [5,7; 5,7] | 5,7 [5,6; 6,3] | – | 5,7 [4,8; 6,5] | 6,5 [6,5; 6,5]* | – | 5,7 [5,7; 5,7] |
| КСР ЛШ (КТ1), см | 5,0 [3,9; 5,7] | 4,4 [3,9; 5,5] | 4,4 [4,0; 5,4] | 4,3 [4,0; 4,7] | 4,1 [4,0; 5,0] | 4,6 [4,1; 5,3] | 4,8 [4,4; 5,5] | 4,8 [3,9; 5,0] | 4,6 [4,6; 4,6] | 5,5 [4,8; 6,2] |
| КСР ЛШ (КТ2), см | 3,6 [3,6; 3,6] | – | 4,5 [4,4; 5,0] | 4,4 [4,4; 4,4] | 4,4 [4,1; 5,1] | – | 4,6 [3,4; 5,0] | 4,9 [4,9; 4,9]* | – | 4,1 [4,1; 4,1] |
| ТМШП (КТ1), см | 1,2 [1,2; 1,4] | 1,2 [1,0; 1,3] | 1,2 [1,0; 1,3] | 1,2 [1,2; 1,3] | 1,2 [1,2; 1,3] | 1,2 [1,2; 1,3] | 1,2 [1,1; 1,3] | 1,4 [1,2; 1,5] | 1,3 [1,3; 1,3] | 1,2 [1,1; 1,2] |
| ТМШП (КТ2), см | 1,2 [1,2; 1,2] | – | 1,2 [0,9; 1,2] | 1,2 [1,2; 1,2] | 1,3 [0,9; 1,5] | – | 1,1 [1,1; 1,2] | 1,6 [1,6; 1,6]* | – | 1,2 [1,2; 1,2] |
| ТЗСЛШ (КТ1), см | 1,2 [1,1; 1,2] | 1,2 [1,0; 1,3] | 1,2 [1,0; 1,2] | 1,2 [1,1; 1,3] | 1,2 [1,2; 1,3] | 1,2 [1,2; 1,3] | 1,2 [1,2; 1,2] | 1,3 [1,2; 1,5] | 1,3 [1,3; 1,3] | 1,2 [1,2; 1,2] |
| ТЗСЛШ (КТ2), см | 1,2 [1,2; 1,2] | – | 1,2 [0,9; 1,2] | 1,2 [1,2; 1,2] | 1,2 [1,2; 1,3] | – | 1,2 [1,2; 1,2] | 1,6 [1,6; 1,6]* | – | 1,2 [1,2; 1,2] |
| ДЛП (КТ1), см | 4,6 [4,1; 4,9] | 4,0; [3,7; 4,3] | 4,3 [3,9; 4,8] | 4,5 [4,3; 4,6] | 4,3 [3,9; 4,4] | 4,6 [4,0; 4,8] | 4,5 [3,8; 5,0] | 4,4 [3,7; 4,6] | 4,2 [4,2; 4,2] | 4,9 [4,6; 5,3] |
| ДЛП (КТ2), см | 3,8 [3,8; 3,8] | – | 4,3 [4,2; 4,4] | 4,0 [4,0; 4,0]* | 4,3 [4,2; 4,4] | – | 4,2 [3,8; 4,4] | 4,4 [4,4; 4,4]* | – | 4,4 [4,4; 4,4] |
| ДПШ (КТ1), см | 2,6 [2,6; 3,4] | 2,8 [2,6; 3,0] | 2,7 [2,6; 3,0] | 2,8 [2,5; 3,0] | 2,7 [2,6; 3,0] | 3,0 [2,8; 3,3] | 3,1 [2,6; 3,5] | 2,8 [2,8; 3,0] | 2,6 [2,6; 2,6] | 3,5 [3,5; 3,5] |
| ДПШ (КТ2), см | 2,6 [2,6; 2,6] | – | 2,7 [2,6; 2,8] | 3,0 [3,0; 3,0]* | 2,7 [2,6; 3,0] | – | 2,6 [2,6; 3,0] | 3,0 [3,0; 3,0]* | – | 3,5 [3,5; 3,5] |
| ДПП (КТ1), см | 3,8 [3,5; 4,8] | 3,9 [3,6; 4,4] | 3,8 [3,4; 4,4] | 3,8 [3,5; 4,3] | 3,8 [3,5; 4,1] | 3,6 [3,3; 4,4] | 4,3 [3,5; 4,8] | 3,7 [3,4; 4,6] | 3,8 [3,8; 3,8] | 4,4 [4,4; 4,4] |
| ДПП (КТ2), см | 3,4 [3,4; 3,4] | – | 3,8 [3,3; 3,8] | 4,2 [4,2; 4,2]* | 3,8 [3,6; 4,0] | – | 3,8 [3,3; 4,6] | 4,6 [4,6; 4,6]* | – | 4,4 [4,4; 4,4] |
| ФВ ЛШ (КТ1), % | 39 [36; 42] | 41 [40; 43] | 42 [36; 44] | 42 [38; 45] | 44 [40; 45] | 43 [36; 44] | 37 [35; 43] | 43 [40; 44] | 41 [41; 41] | 35 [30; 40] |
| ФВ ЛШ (КТ2), % | 51 [51; 51] | – | 45 [45; 45] | 45 [45; 45] | 45 [38; 50] | – | 44 [39; 55] | 48 [48; 48]* | – | 53 [53; 53] |
| ММЛШ (КТ1), г | 183 [124; 217] | 155 [113; 215] | 157 [137; 227] | 160 [138; 172] | 142 [133; 182] | 169 [144; 191] | 186 [136; 228] | 255 [193; 287] | 170 [170; 170] | 176 [176; 176] |
| ММЛШ (КТ2), г | 120 [120; 120] | – | 161 [120; 172] | 157 [157; 157]* | 152 [152; 205] | – | 157 [115; 199] | 282 [282; 282]* | – | 160 [160; 160] |

*Примітка: * — відмінність відносно показника за генотипу GG того ж контингенту вірогідна за $p<0,05$*

*Таблиця 3*

*Результати оцінки варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю в однорічній динаміці лікування метопролола сукцинатом з урахуванням поліморфізму гена ізоферменту цитохрому P450 2D6*4*

| Показники | I група, n=22 | | II група, n=30 | | III група, n=22 | | IV група, n=12 | | V група, n=3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Генотип GG, n=15 | Генотип GA, n=7 | Генотип GG, n=22 | Генотип GA, n=8 | Генотип GG, n=16 | Генотип GA, n=6 | Генотип GG, n=6 | Генотип GA, n=6 | Генотип GG, n=1 | Генотип GA, n=2 |
| SDNN (КТ1), мс | 55,0 [37,0; 74,0] | 28,0 [12,5; 51,0] | 38,0 [27,0; 89,0] | 36,0 [29,0; 65,5] | 43,0 [33,0; 71,0] | 60 [36; 83] | 62,0 [38,0; 93,0] | 23,5 [17,0; 50,0] | 97 [97; 97] | 29 [29; 29] |
| SDNN (КТ2), мс | 94,0 [26,0; 162,0] | – | 46,0 [45,0; 58,0] | 30,0 [30,0; 30,0]* | 37,0 [31,0; 40,0] | – | 24,0 [6,0; 34,0] | 23,0 [23,0; 23,0] | – | – |
| pNN 50 (КТ1), % | 5,0 [3,0; 20,0] | 0,5 [0,0; 1,0] | 1,0 [0,0; 13,0] | 1,5 [0,5; 14,0] | 7,0 [2,0; 24,0] | 3,0 [2,0; 7,0] | 1,0 [1,0; 3,0] | 0,0 [0,0; 10,0] | 28 [28; 28] | 8 [8; 8] |
| pNN 50 (КТ2), % | 42,5 [1,0; 84,0] | – | 2,0 [1,0; 2,0] | – | 3,0 [1,0; 3,0] | – | 0,0 [0,0; 1,0] | – | – | – |
| TP (КТ1), мс$^2$ | 2481 [1477; 4436] | 808 [118; 2729] | 1080 [638; 2284] | 1134 [789; 2096] | 1029 [760; 2474] | 3365 [1278; 6218 ] | 3539 [1395; 8441] | 536 [290; 2406] | 2497 [2497; 249 7] | 2481 [2481; 2481] |
| TP (КТ2), мс$^2$ | 11277 [284; 22269] | – | 1987 [1944; 3299] | 913 [913; 913]* | 733 [713; 940] | – | 558[ 31; 974] | 510 [510; 510] | – | – |
| LF (КТ1), мс$^2$ | 378 [158; 493] | 101 [9; 189] | 199 [125; 411] | 218 [129,5; 723] | 193 [130; 883] | 416 [316; 802] | 419 [141; 702] | 103 [79; 424] | 860 [860; 860] | 153 [153; 153] |
| LF (КТ2), мс$^2$ | 1021 [34; 2008] | – | 299 [182; 438] | 68 [67; 68]* | 88 [79; 124] | – | 140 [3; 291] | 142 [142; 142] | – | – |
| HF (КТ1), мс$^2$ | 460 [154; 2285] | 63 [37; 106] | 92 [52; 448] | 140 [35; 407] | 239 [64; 500] | 359 [81; 1154] | 270 [145; 481] | 42 [11; 283] | 218 [218; 218] | 378 [378; 378] |
| HF (КТ2), мс$^2$ | 8700 [104; 17295] | – | 151 [121; 417] | 16 [15; 16]* | 334 [214; 398] | – | 61 [16; 125] | 39 [39; 39]* | – | – |
| LF/HF (КТ1) | 0,724 [0,525; 2,360] | 0,81 [0,249; 2,014] | 1,557 [0,675; 2,212] | 1,729 [1,3; 2,9] | 0,808 [0,510; 2,646] | 1,7 [0,75; 1,7] | 0,724 [0,269; 1,362] | 2,1[0,512; 7,421] | 3,9 [3,945; 3,94 5] | 0,40 [0,405; 0,405] |
| LF/HF (КТ2) | 0,221 [0,116; 0,326] | – | 1,203 [1,050; 2,2] | 4,3 [4,3; 4,3]* | 0,289 [0,207; 0,414] | – | 2,302 [0,197; 2,3] | 3,7 [3,669; 3,669]* | – | – |

*Примітка:* * *— відмінність відносно показника за генотипу GG того ж контингенту вірогідна за p<0,05.*

*Таблиця 4*

***Результати оцінки сироваткого рівню NT-proBNP та маркерів інсулінорезистентності у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю в однорічній динаміці лікування метопролола сукцинатом з урахуванням поліморфізму гена ізоферменту цитохрому P450 2D6*4***

| Показники | I група, n=22 | | II група, n=30 | | III група, n=22 | | IV група, n=12 | | V група, n=3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Генотип GG, n=15 | Генотип GA, n=7 | Генотип GG, n=22 | Генотип GA, n=8 | Генотип GG, n=16 | Генотип GA, n=6 | Генотип GG, n=6 | Генотип GA, n=6 | Генотип GG, n=1 | Генотип GA, n=2 |
| NT-proBNP (КТ1), пг/мл | 85,1 [71,0; 111,9] | 126,6 [88,7; 411,4] | 67,8 [50,4; 112,8] | 81,7 [74,7; 463,9] | 85,5 [60,1; 106,9] | 78,6 [58,1; 83,8] | 86,0 [68,4; 256,2] | 100,8 [66,5; 191,3] | 41,4 [41,4; 41,4] | 48,8 [38,3; 59,4] |
| NT-proBNP (КТ2), пг/мл | 165,0 [79,7; 250,2] | – | 72,1 [62,4; 103,0] | 39,4 [39,4; 39,4]* | 129,1 [80,6; 497,4] | – | 57,1 [35,2; 79,1] | 1402 [1402; 1402]* | – | 41,2 [41,2; 41,2] |
| Глюкоза (КТ1), ммоль/л | 4,3 [3,9; 5,2] | 4,3 [4,2; 5,9] | 4,4 [3,9; 5,2] | 6,0 [4,0; 7,9] | 4,7 [4,4; 6,0] | 8,1 [5,3; 8,2] | 5,6 [5,0; 6,6] | 4,1 [3,6; 5,0] | 7,5 [7,5; 7,5] | 7,4 [3,6; 11,2] |
| Глюкоза (КТ2), ммоль/л | 4,4 [4,4; 4,4] | – | 4,6 [4,3; 5,2] | 7,5 [7,5; 7,5]* | 6,7 [5,1; 7,9] | – | 6,1 [6,1; 6,1] | 5,0 [5,0; 5,0] | – | 4,0 [4,0; 4,0] |
| Інсулін (КТ1), мкОд/мл | 13,0 [12,2; 19,8] | 15,3 [7,1; 15,7] | 24,1 [15,7; 28,8] | 31,4 [24,6; 61,4] | 31,8 [22,2; 52,5] | 27,0 [14,3; 46,4] | 39,0 [13,7; 65,7] | 18,3 [13,4; 23,9]* | 161,7 [161,7; 161,7] | 29,4 [15,3; 43,5] |
| Інсулін (КТ2), мкОд/мл | 14,7 [7,1; 22,4] | – | 20,8 [14,5; 31,1] | 88,2 [88,2; 88,2]* | 25,6 [25,6; 28,4] | – | 17,9 [17,2; 28,8] | 24,8 [24,8; 24,8]* | – | 9,6 [9,6; 9,6] |
| HOMA-IR (КТ1) | 2,9 [1,6; 4,6] | 2,4 [1,4; 3,0] | 5,2 [3,1; 7,8] | 6,4 [4,4; 12,8] | 6,9 [4,2; 11,4] | 6,5 [1,8; 10,1] | 9,6 [3,1; 18,2] | 3,7 [3,1; 6,7] | 53,6 [53,6; 53,6] | 12,1 [2,4; 21,7] |
| HOMA-IR (КТ2) | 6,6 [4,0; 9,2] | – | 29,7 [17,3; 33,5] | 71,4 [71,4; 71,4]* | 36,8 [23,0; 45,3] | – | 21,0 [7,5; 66,2] | 53,3 [53,3; 53,3]* | – | 6,5 [6,5; 6,5] |

*Примітка: * — відмінність відносно показника за генотипу GG того ж контингенту вірогідна за p<0,05.*

Загальна оцінка ЯЖ за Мінесотським опитувальником мала протилежну динаміку залежно від досліджуваного генотипу. Якщо за генотипу GG спостерігалася тенденція до збільшення до 48 [21,5; 61,5] балів проти вихідних 45 [31; 64] балів, то у контингенті з генотипом GA — навпаки, зменшення: до 32 [16; 48] проти вихідних 54 [44; 64].

У процесі лікування загалом поліпшувалися кардіогемодинамічні показники (табл. 2). Звертає на себе увагу переважно менш сприятливий, а подекуди і діаметрально протилежний (негативний) характер динаміки за генотипу GA.

Динаміка показників серцевого ритму демонструвала оптимізацію параметрів вегетативного балансу у вигляді зниження частот високого й середнього ризику за величиною стандартного відхилення середньої тривалості RR (SDNN), впливу симпатичною ланки регуляції (LF), зниженню індексу ваго-симпатичного балансу (LF/HF) тощо (табл. 3).

Аналогічно, менш виразні позитивні, а подекуди й негативні ефекти терапії встановлено щодо сироваткового рівня NT-proBNP та маркерів інсулінорезистентності в процесі лікування метопролола сукцинатом у пацієнтів з ХСН на фоні ожиріння (табл. 4).

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

## Висновки

1. На ефективність застосування метопролола сукцинату в тривалій динаміці лікування пацієнтів із ХСН на фоні ожиріння впливає олігонуклеотидний поліморфізм гена ізоферменту системи цитохрому P450 2D6*4.

2. Несприятливий алель A олігонуклеотидного поліморфізму гена ізоферменту системи цитохрому P450 2D6*4 у гетерозиготному генотипі GA асоційований зі збільшенням ваги тіла.

3. У контингенті з гетерозиготним генотипом GA, порівняно з гомозиготним GG, менш виразна позитивна динаміка параметрів якості життя, клінічного статусу, показників гемодинаміки та ритму серця та маркерів інсулінорезистентності в процесі лікування метопролола сукцинатом у пацієнтів з ХСН на фоні ожиріння.

## Перспектива подальших досліджень

Продовження вивчення ролі поліморфізму гена ізоферменту системи цитохрому P450 CYP2D6 в аспекті ефективності застосування цього препарату у пацієнтів із ХСН на фоні ожиріння зі спостереженням якнайбільшої кількості випадків для досягнення належної статистичної потужності дослідження і обґрунтування протоколів застосування метопролола сукцинату у пацієнтів із ХСН на фоні ожиріння з урахуванням виявленої ролі поліморфізму гена ізоферменту системи цитохрому P450 CYP2D6*4.

## Література


1. Горбась І. М. Високий серцево-судинний ризик населення України: вирок чи точка відліку / І. М. Горбась // Львівський клінічний вісник. — 2013. — № 3. — С. 45–48.
2. Rogers C. Heart Failure: pathophysiology, diagnosis, medical treatment guidelines, and nursing management / C. Rogers, N. Bush // Nurs Clin North Am. — 2015. — Vol. 50, Issue 4. — P. 787–799.
3. Meyer K. Central hemodynamics in obesity / K. Meyer // Therapeutische Umschau. Revue thérapeutique. — 2013. — Vol. 70, № 2. — P. 77-80.
4. Sjoberg N. Moderate weight loss improves heart rate variability in overweight and obese adults with type 2 diabetes / N. Sjoberg, G. D. Brinkworth, T. P. Wycherley [et al.] // Journal of Applied Physiology. — 2011. — Vol. 110, № 4. — P. 1060-1064.
5. Фадєєнко Г. Д. Роль ожиріння та цукрового діабету 2 типу у виникненні атеротромботичного ризику при ішемічній хворобі серця / Г. Д. Фадєєнко, О. Є. Запровальна. // Український терапевтичний журнал. - 2014. - № 3-4. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UTJ_2014_3-4_5.
6. Воронков Л. Г. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / Л. Г. Воронков, К. М. Амосова, А. Е. Багрій [та ін.] // Серцева недостатність. — 2012. — № 3. — С. 60–96.
7. Тащук В. К. Нові підходи до діагностики та лікування серцевої недостатності / В. К. Тащук, О. С. Полянська, О. І. Гулага // Буковинський медичний вісник. — 2014. — Т. 18, № 2. — С. 159–161.
8. Yancy C. W. 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 / C. W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2013. — Vol. 62, Issue 16. — P. 147–239.
9. Çavuşoğlu Y. Practical approaches for the treatment of chronic heart failure: Frequently asked questions, overlooked points and controversial issues in current clinical practice / Y. Çavuşoğlu, H. Altay, A. Ekmekçi [et al.] // Anatol. J. Cardiol. — 2015. — Issue 15, Suppl. 2. — P. 1–60.
10. Вдовиченко В. І. Міжмедикаментозна конкуренція як одна з причин неефективності та побічної дії ліків / В. І. Вдовиченко, В. В. Кульчицький // Гепатологія. — 2015. — № 2.— С. 6–15.
11. Batty J. A. An investigation of CYP2D6 genotype and response to metoprolol CR/XL during dose titration in patients with heart failure: a MERIT-HF substudy / J. A. Batty, A. S. Hall, H. L. White [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. — 2014. — Vol. 95, № 3. — P. 321-330.
12. Sharp C. F. CYP2D6 genotype and its relationship with metoprolol dose, concentrations and effect in patients with systolic heart failure / C. F. Sharp, S. J. Gardiner, B. P. Jensen [et al.] // Pharmacogenomics J. — 2009. — Vol. 9, № 3. — P. 175-184.
13. Baudhuin L. M. Relation of ADRB1, CYP2D6, and UGT1A1 polymorphisms with dose of, and response to, carvedilol or metoprolol therapy in patients with chronic heart failure / L. M. Baudhuin, W. L. Miller, L. Train [et al.] // American Journal of Cardiology. — 2010. — Vol 106, № 3. — P. 402-408.
14. Lymperopoulos A. Impact of CYP2D6 Genetic Variation on the Response of the Cardiovascular Patient to Carvedilol and Metoprolol / A. Lymperopoulos, K. A. McCrink, A. Brill // Current Drug metabolism. — 2015. — Vol. 17, № 1. — P. 30-36.
15. Fukumoto K. Effect of amiodarone on the serum concentration/dose ratio of metoprolol in patients with cardiac arrhythmia / K. Fukumoto, T. Kobayashi, K. Tachibana [et al.] // Drug Metabolism and Pharmacokinetics. — 2006. — Vol. 21, № 6. — P. 501-505.
16. Frank D. Evaluation of probe drugs and pharmacokinetic metrics for CYP2D6 phenotyping / D. Frank, U. Jaehde, U. Fuhr [et al.] // European Journal of Clinical Pharmacology. — 2007. — Vol. 63, № 4. — P. 321-333.
17. Seeringer A. Enantiospecific pharmacokinetics of metoprolol in CYP2D6 ultra-rapid metabolizers and correlation with exercise-induced heart rate / A. Seeringer, J. Brockmöller, S. Bauer [et al.] // European Journal of Clinical Pharmacology. — 2008. — Vol. 64, № 9. — P. 883-888.
18. Jin S. K. Influence of CYP2D6*10 on the pharmacokinetics of metoprolol in healthy Korean volunteers / S. K. Jin, H. J. Chung, M. W. Chung [et al.] // Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. — 2008. — Vol. 33, № 5. — P. 567-573.
19. Aspromonte N. Modulation of cardiac cytochrome P450 in patients with heart failure / N. Aspromonte, F. Monitillo, A. Puzzovivo [et al.] // Expert opinion on drug metabolism & toxicology. — 2014. — Vol. 10, № 11. — P. 327-339.

## Реферат

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ИЗОФЕРМЕНТА СИСТЕМИ ЦИТОХРОМА Р450 2D6*4 НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОПРОЛОЛА СУКЦИНАТА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ

Гасанов Ю. Ч.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ожирение, лечение, метопролола сукцинат, изофермент цитохрома Р450 2D6*4, генетический полиморфизм, качество жизни, вариабельность ритма, гемодинамика.

Хроническая сердечная недостаточность — частое и тяжелое осложнение сердечно-сосудистых заболеваний, одним из наиболее перпективных фармакотерапевтических подходов к которому является применение бета-адреноблокаторов, в частности, метопролола сукцината, однако, вопросы эффективности его использования при наличии у пациента ожирения и с учетом генетического полиморфизма изофермента системе цитохрома Р450 CYP2D6*4, который принимает участие в метаболизации этого препарата, изучены недостаточно. С целью анализа эффективности метопролола сукцината у пациентов с ХСН на фоне ожирения с учетом генетического полиморфизма изофермента системы цитохрома Р450 CYP2D6*4 проведено проспективное исследование с участием 89 пациентов обоих полов с ХСН II-III стадий в возрасте 32–87 (61 [56; 68]) лет, 63 мужчины и 26 женщин, из которых по индексу массы тела нормальный исходный вес имели 22 (25 %) пациентов, избыточный — 30 (33 %) больных, ожирение 1 степени — 22 (25 %) участников, 2 степени — 12 (14 %) пациентов, 3 степени — 3 (3 %) человека, а также 21 практически здоровое лицо контрольной группы. Исследовали клинические признаки по шкале оценки клинических симптомов (ШОКС), толерантность к физической нагрузке в тесте 6-минутной ходьбы, качество жизни по Миннесотскому опроснику, центральную гемодинамику — допплер- и эхокардиографическим методом, вариабельность сердечного ритма — холтеровским мониторингом. Исследование аллельного полиморфизма G1846A гена CYP2D6 проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЛР) в реальном времени. Установлена тенденция ($p<0,10$) к ассоциации неблагоприятного аллеля А олигонуклеотидного полиморфизма гена изофермента системы цитохрома Р450 2D6*4 в гетерозиготном генотипе GA с нарастанием веса тела. Частота его составила 14 из 37 (38 %) среди пациентов с ХСН и ожирением; 15 из 52 (29 %) среди больных с ХСН и нормальным или чрезмерным весом тела; 5 из 21 (24 %) — среди здоровых лиц контроля. Показано, что применение метопролола сукцината в одногодичной динамике лечения пациентов с ХСН на фоне ожирения под контролем параметров кардиогемодинамики и сердечного ритма характеризуется относительно быстрым и стабильным достижением целевых клинико-функциональных показателей, хорошей переносимостью и низкой частотой летальных исходов вследствие прогрессирования ХСН, а также значимым повышением качества жизни и приверженности пациентов к лечению. Однако, в контингенте з гетерозиготным генотипом GA, в сравнении с гомозиготным GG, установлена менее выраженная положительная динамика параметров качества жизни, клинического статуса, показателей гемодинамики и ритма сердца, сывороточного уровня NT-proBNP и маркеров инсулинорезистентности в процессе лечения метопролола сукцинатом у пациентов с ХСН на фоне ожирения. Перспективой дальнейших исследований является логико-статистическое обоснование протоколов применения метопролола сукцината у пациентов с ХСН на фоне ожирения с учетом выявленной роли полиморфизма гена изофермента системы цитохрома Р450 CYP2D6*4.

## Summary

INFLUENCE OF ISOENZYME OF P450 2D6*4 CYTOCHROME SYSTEM GENE POLYMORPHISM ON METOPROLOL SUCCINATE EFFICACY IN TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE CONCOMITANT OBESITY

Gasanov Yu. Ch.

Key words: chronic heart failure, obesity, treatment, metoprolol succinate, isoenzyme of cytochrome P450 CYP2D6*4, gene polymorphism, quality of life, cardiac rhythm variability, hemodynamics.

Chronic heart failure is a common and severe complication of cardiovascular diseases, and the use of beta-blockers, particularly, metoprolol succinate is one of promising pharmacotherapeutic approaches to correct this condition. Nevertheless, using it in case of comorbid obesity and taking into account of isoenzyme of P450 2D6*4 cytochrome system gene polymorphism that is involved in metabolization of this medicament has not been studied enough well. In order to study the efficacy of metoprolol succinate in the therapy for patients with chronic heart failure and concomitant obesity taking into account of isoenzyme of P450 2D6*4 cytochrome system gene polymorphism this prospective research was carried out. It included 89 patients of both sex (63 males and 26 females) with chronic heart failure of II-III stages, aged 32–87 (61 [56; 68]) years. Normal body mass index and normal weight was detected in 22 (25 %) patients, 30 (33 %) patients were overweight, obesity of the 1st degree was diagnosed in 22 (25 %) participants, of the 2nd degree – in 12 (14 %) patients, and on the 3rd degree – in 3 (3 %) persons. Control group was made up of 21 healthy individuals. Clinical signs were evaluated with clinical symptoms estimation scale, exertion tolerance by the 6-minute walk test; health-related quality of life was assessed by using Minnesota questionnaire, central hemodynamics by doppler- and echocardiography method, cardiac rhythm variability with electrocardiographic monitoring. The research of allelic polymorphism G1846A of CYP2D6 gene was conducted by the

method of polymerase chain reaction (PCR) in real time. There was a tendency (p<0,10) towards the association between unfavourable allele A oligonucleotide polymorphism of cytochrome system P450 2D6*4 isoenzyme gene in heterozygous genotype GA and body weight. Its frequency made up 14 cases out of 37 (38 %) among the patients with chronic heart failure and obesity; 15 cases out of 52 (29 %) among patients with chronic heart failure and normal or excess weight; 5 cases of 21 (24 %) among healthy individuals of control group. It has been shown that one year dynamics of the treatment of obese patients with chronic heart failure by using metoprolol succinate under cardiac hemodynamics and rhythm control is characterized by relatively fast and stable reaching targeted clinical and functional parameters, good tolerance and low level of lethal outcomes caused by heart failure progression, and also by significant improvement of quality of life and patient's compliance to the treatment. While, in the cohort with heterozygous GA genotype, comparing with homozygous GG genotype, the positive dynamics was comparatively not so pronounced in the quality of life, clinical picture, parameters of hemodynamics and heart rhythm, serum level of NT-proBNP and insulin resistance markers during the treatment with metoprolol succinate in the patients with chronic heart failure and concomitant obesity. The further studies will deal with logic-statistical grounding of protocols for metoprolol succinate use in patients with chronic heart failure and concomitant obesity with taking into account the role of oligonucleotide polymorphism of cytochrome system P450 2D6*4 isoenzyme gene described in this article .

УДК159.923:616.89+616.12-008+615.851

***Герасименко Л.О., Ісаков Р.І., Гринь К.В.***

# ПРЕДИКТОРИ ФОРМУВАННЯ ПСИХОСОЦІАЛЬНОЇ ДЕЗАДАПТАЦІЇ У ЖІНОК З СОМАТО-ВЕГЕТАТИВНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Метою даного дослідження було встановити предиктори формування психосоціальної дезадаптації на підставі клініко-психопатологічних та патопсихологічних особливостей жінок з соматовегетативною дисфункцією серцево-судинної системи. Для реалізації мети і завдань дослідження було обстежено 87 осіб жіночої статі за допомогою клініко-психопатологічного, психометричного, психодіагностичного та статистичного методів. Встановлено, що клініко-психопатологічними предикторами розвитку психосоціальної дезадаптації у жінок із сомато-вегетативною дисфункцією серцево-судинної системи є астено-депресивний синдром (93,3±3,9%), психічна втомлюваність (93,3±1,5%) та емоційна лабільність (82,2±2,4%).*

Ключові слова: психосоціальна дезадаптація, сомато-вегетативна дисфункція.

*Робота є фрагментом НДР «Психосоціальна дезадаптація при невротичних розладах у жінок (клініко-психопатологічна характеристика, принципи реабілітації та профілактики)», державний реєстраційний номер 0115U004877.*

## Вступ

За поширеністю чільне місце серед психічних розладів посідає невротична патологія. Однією із головних причин формування таких тенденцій є постійне ускладнення функціонування в усіх аспектах людського життя – від екологічного до соціального і, звичайно, психологічного [1,2]. В умовах сучасного патоморфозу, серед невротичних розладів найчастіше зустрічаються форми, обтяжені соматичним і неврологічним фоном, стійкі до лікування стани, що призводять до інвалідизації хворих. Це надає даній проблемі не тільки медичного, але й надзвичайно важливого соціального значення. Зокрема, медико-соціальні наслідки невротичних розладів включають хронічний перебіг, вираженість соціального дистресу, зниження працездатності та порушення соціальної адаптації [3].

Незважаючи на визнаний взаємозв'язок формування станів дезадаптації із невротичними розладами, зокрема у жінок, системні дослідження даного напрямку є новими та вивченими недостатньо [4,5]. Невирішеність перелічених проблем суттєво утруднює своєчасну діагностику та профілактику формування психосоціальної дезадаптації у жінок із невротичними розладами [6,7].

Пріоритетним у даному напрямку є визначення типології неврозу у поєднанні з визначенням стану соціальної адаптації, стресдолаючої поведінки, впливу коморбідної патології на рівень постстресорного реагування, ризику розвитку постстресорної депресії, предикторів формування дезадаптивної поведінки (біологічних, психологічних та соціальних) [8,9].

## Мета роботи

Встановити предиктори формування психосоціальної дезадаптації на підставі клініко-психопатологічних та патопсихологічних особливостей жінок з сомато-вегетативною дисфункцією (СВД) серцево-судинної системи.

## Матеріал та методи дослідження

За умов інформованої згоди до дослідження залучено 87 осіб жіночої статі, які звертались за консультативною та лікувальною допомогою до співробітників кафедри психіатрії, наркології та