

СПОСОБ РАСЧЕТА ОПТИМАЛЬНОЙ СТАРТОВОЙ ДОЗЫ БИСОПРОЛОЛА БОЛЬНЫМ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИМ ИНФАРКТ МИОКАРДА С СОХРАНЕННЫМ СИНУСОВЫМ РИТМОМ

Замахина О.В.¹, Бунова С.С.², Николаев Н.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, e-mail: niknik.67@mail.ru;

²ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Медицинский институт, Белгород

Цель: разработать способ расчета оптимальной стартовой дозы бисопролола у больных стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) с сохраненным синусовым ритмом. В открытом сравнительном регистровом исследовании было обследовано 107 больных стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда с синусовым ритмом, в возрасте 35–65 лет (средний возраст $54,7 \pm 6,2$ года), всем пациентам подбиралась оптимальная максимально переносимая доза бисопролола. Больным оценивали общеклинические данные, в том числе тест с 6-минутной ходьбой (6МТХ), и проводили функциональные исследования (ЭхоКГ, ХМТ ЭКГ, 5-минутное исследование вариабельности ритма сердца (ВРС) в фоновой и активной ортостатической пробе). 46 пациентам (43%) удалось достигнуть целевой ЧСС (60 и менее в 1 минуту). У них в регрессионном анализе изучили влияние 234 факторов на суточную дозу бисопролола, которая была необходима для достижения целевой ЧСС. Основные результаты: с помощью множественной нелинейной регрессии рассчитано уравнение, с помощью которого можно с определенной долей вероятности рассчитать оптимальную стартовую дозу бисопролола для начала или продолжения титрации этого препарата, с целью максимально быстрого достижения целевой ЧСС. Большая стартовая доза бисопролола необходима пациентам с более высоким ФК стенокардии, с меньшими проявлениями ХСН (6МТХ), с большими размерами правого желудочка, отсутствием стентирования коронарных артерий в анамнезе, с высоким соотношением индексов напряженности в фоновой и ортостатической пробах ВРС и отсутствием отеков в анамнезе.

Ключевые слова: способ расчета, бисопролол, стабильная стенокардия, инфаркт миокарда, синусовый ритм.

A METHOD FOR CALCULATING THE BISOPROLOL OPTIMAL STARTING DOSE FOR PATIENTS WITH STABLE ANGINA AFTER MYOCARDIAL INFARCTION WITH SAVED SINUS RHYTHM

Zamakhina O.V.¹, Bunova S.S.², Nikolayev N.A.¹

¹Omsk State Medical University Russian Federation, Omsk, e-mail: niknik.67@mail.ru;

²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education Belgorod State National Research University, Belgorod

Objective: to develop a method for calculating the optimal starting dose of bisoprolol for patients with stable angina after myocardial infarction with saved sinus rhythm. In an open comparative register study, 107 patients with stable angina after myocardial infarction with a sinus rhythm, aged 35–65 years (mean age 54.7 ± 6.2 years) were examined, the optimal maximum tolerated dose of bisoprolol was selected for all patients. All patients underwent general clinical examination, including a 6-minute walk test (6MWT), and functional studies (EchoCG, 24-hour ECG monitoring, 5-minute study of heart rate variability (HRV) in the background and active orthostatic test). 46 patients (43%) managed to reach the target heart rate (60 or less in 1 minute). Their regression analysis examined the effect of 234 factors on the daily dose of bisoprolol, which was necessary to achieve the target heart rate. Using multiple nonlinear regression, an equation was calculated, with which it is possible, with a certain probability, to calculate the optimal starting dose of bisoprolol for starting or continuing the titration of this drug, with the aim of reaching the target heart rate as quickly as possible. A large starting dose of bisoprolol is necessary for patients with higher angina functional class (FC), less signs of chronic heart failure (CHF) (6MWT), larger sizes of the right ventricle, the lack of coronary artery stenting, a high ratio of tension indices in background and orthostatic HRV samples and the absence of edema in anamnesis.

Keywords: method for calculating, bisoprolol, stable angina, myocardial infarction, sinus rhythm.

Актуальность настоящего исследования определяется широкой распространенностью ИБС как основной причины утраты трудоспособности и преждевременной смерти больных

ССЗ. К категории высокого риска развития повторных сосудистых событий и внезапной смерти относятся больные, перенесшие ИМ. Причем пациенты с повторным ИМ больше подвержены риску смерти и более низкой выживаемости, чем пациенты с первичным ИМ. Поэтому профилактика повторных сосудистых событий у пациентов после ИМ особенно важна [1].

Одними из основных препаратов, улучшающих прогноз у пациентов, перенесших ИМ, являются β -адреноблокаторы (БАБ) [1]. Эффективность лечения селективными БАБ определяется не достижением целевых доз препаратов, а выраженностью блокады β 1-адренорецепторов (β 1-АР), критерием которой является степень снижения ЧСС. Бисопролол является одним из наиболее оправданных БАБ, рекомендованных к применению у пациентов, перенесших ИМ при отсутствии противопоказаний [2]. Известно, что эффективность антигипертензивного действия бисопролола имеет дозозависимый характер. Эффективность пульсурежающего и антиишемического действия также зависит от дозы бисопролола. [3]. Однако достижение оптимальной индивидуальной максимально переносимой дозы при назначении этого БАБ или замене на него другого БАБ требует длительного времени, которое с учетом национальных рекомендаций составляет около трех месяцев [4]. А индивидуальная чувствительность к нему широко варьирует и до настоящего времени мало изучена.

Показателем эффективности бисопролола у больных, перенесших ИМ, является достижение целевой ЧСС 55-60 в 1 минуту. Бисопролол, блокируя β 1-АР, снижает ЧСС, важным регулятором которой является симпатическая нервная система (СНС). Поэтому применение бисопролола у пациентов с повышенным тонусом СНС (симпатикотонией), перенесших ИМ, оправдано не только клинически, но и патогенетически. Показателем, оценивающим состояние СНС, является вариабельность сердечного ритма (ВСР). В этой связи представляет интерес выявление и анализ факторов (клинических, данных функциональных исследований, показателей ВСР), влияющих на выбор индивидуальной стартовой дозы бисопролола при его титрации, и разработка на основе полученного материала формулы расчета его прогнозируемой стартовой дозы у больных стабильной стенокардией, перенесших ИМ. В литературе известен способ выбора начальной дозы бисопролола при лечении больных гипертрофической кардиомиопатией [5]. Однако у больных стабильной стенокардией, перенесших ИМ, нет способа выбора или расчета начальной дозы бисопролола, который мог бы сократить сроки титрации этого препарата и уменьшить риск повторного сосудистого события.

Цель исследования: разработать способ расчета оптимальной стартовой дозы бисопролола у больных стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда с сохраненным синусовым ритмом.

Материал и методы исследования

В рамках открытого сравнительного, регистрового исследования обследовано 107 больных стабильной стенокардией, перенесших ИМ и имеющих синусовый ритм, в возрасте 35-65 лет (средний возраст $54,7 \pm 6,2$ года). Наблюдение за больными осуществляли на базе БУЗОО «Городская клиническая больница № 1 имени Кабанова А.Н.» (Омск). Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава РФ (Протокол № 63 от 09 октября 2014 года). Размер исследуемой общей выборки был рассчитан по номограмме Альтмана для мощности 80% и двустороннего уровня значимости 0,05. Критерии включения: возраст от 35 до 65 лет; перенесенный ИМ со стабильным течением ИБС не менее 6 месяцев до включения в исследование; устойчивый синусовый ритм; достаточная приверженность к лечению (3-4 балла по опроснику Мориски-Грина), прием подобранной максимально переносимой дозы бисопролола. Были сформированы 2 группы исследуемых: с достигнутой (I группа, n=46 (43%)) и недостигнутой (II группа, n=61 (57%)) целевой ЧСС. Диагноз ИБС устанавливали в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [6]. Группы достигших и не достигших целевой ЧСС пациентов были сопоставимы по клиническим (возраст, пол, коронарные вмешательства, ФК стенокардии, стадия и ФК ХСН, уровни систолического и диастолического АД) и антропометрическим данным; во всех случаях $p > 0,05$. Эффективность бисопролола в достижении целевой ЧСС оценивали по значению пульса 60 и менее в 1 минуту [7]. Всем респондентам выполняли общеклиническое (общий анализ крови, биохимический анализ крови, липидный спектр крови, эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ, тест с 6-минутной ходьбой (6МТХ)) и специальное (5-минутное исследование variability сердечного ритма (VSR) в фоновой пробе и активной ортостатической пробе (АОП)) обследование.

При проведении ЭхоЭКГ на аппарате «MayLab 20» определяли структурные и функциональные параметры левого желудочка (ЛЖ) согласно действующим рекомендациям. ХМТ ЭКГ проводилось с помощью компьютерной системы Labetecs (Meditecs, Венгрия) в двух отведениях. VSR исследовали для определения повышенной активности симпатической нервной системы путем регистрации коротких 5-минутных интервалов ЭКГ в покое (фоновая проба) и при быстром переходе пациентов в вертикальное положение в спокойном без движений и напряжения состоянии (АОП), с использованием аппаратно-программного комплекса «ВНС-микро» («НейроСофт», г. Иваново). Анализ VSR проводили на основе актуальных рекомендаций [8].

Все пациенты (согласно стандартам лечения и при отсутствии противопоказаний) получали бисопролол в оптимальной (максимально переносимой) дозе и сопутствующую терапию. Исследуемые группы были сопоставимы по дозам препаратов сопутствующей терапии ($p < 0,05$). В группе достигших целевой ЧСС средняя доза бисопролола составила $5,76 \pm 3,96$ мг, в группе не достигших целевой ЧСС - $4,55 \pm 3,15$ мг ($p = 0,16$). Далее мы исследовали возможное влияние различных факторов на дозу бисопролола у пациентов из группы достигших целевой ЧСС ($n = 46$). Именно в этой группе наблюдалось менее тяжелое и более контролируемое течение стабильной стенокардии, а также более высокие показатели качества жизни.

Расчеты и графический анализ данных проводились с использованием программы MS Excel 2010 и STATISTICA 6.0 (русифицированная версия). При статистической обработке уровнем значимости устанавливали вероятность α менее 0,05. Для построения аналитической зависимости дозы бисопролола от индивидуальных показателей пациента использован регрессионный анализ: множественная нелинейная регрессия. Параметры нелинейной регрессии оценивали с помощью метода наименьших квадратов (МН). В связи с неоднородностью данных была построена регрессионная модель с переменной структурой, учитывающей неоднородность данных. В модель были включены как количественные переменные, так и фиктивные (качественные признаки, преобразованные в количественные при помощи цифровых меток).

Результаты исследования и их обсуждение

Исследовалось влияние 234 факторов на результирующий показатель, задающих индивидуальные характеристики пациентов, перенесших ИМ и достигших целевой ЧСС. Данные факторы делятся на следующие группы: клиническая характеристика стенокардии и сопутствующей ХСН, морфометрические показатели, инструментальные данные (показатели ЭхоКГ и ХМТ ЭКГ и ВСР для уточнения вегетативного влияния). С применением метода наименьших квадратов построено уравнение регрессии для расчета стартовой оптимальной дозы бисопролола:

$$y = e^{0,666 \cdot x_1 + 0,003 \cdot x_2 - 0,435 \cdot x_3 + 0,495 \cdot x_4 - 0,0004 \cdot x_5 - 0,008 \cdot x_6 + 0,661 \cdot x_7 + 0,124 \cdot x_8 - 0,595 \cdot x_9 + 0,672 \cdot x_{10}}$$

где y – процент от максимальной дозы бисопролола (20 мг); e – основание натурального логарифма, $e = 2,72$; X_1 – ФК стенокардии; X_2 – дистанция ходьбы за 6 минут, м; X_3 – размер левого предсердия в см; X_4 – размер правого желудочка в см; X_5 – общая мощность спектра (TP, мс²) в фоновой пробе ВСР; X_6 – изменение разницы значений динамических рядов последовательных пар кардиоинтервалов (RMSSD) в АОП ВСР; X_7 –

наличие стентирования коронарных артерий в анамнезе (да - это 1, нет - это 2); X8 – соотношение ИН2/ИН1; X9 – наличие избыточной массы тела (да - это 1, нет - это 2); X10 – наличие отеков в анамнезе (да - это 1, нет - это 2). В уравнение вошли клинические факторы, показатели ЭхоКГ и ВСР, однако показатели ХМТ ЭКГ оказались незначимыми для расчета прогнозируемой стартовой дозы бисопролола. Статистические показатели уравнения регрессии приведены в таблице.

Статистические показатели уравнения регрессии для расчета стартовой оптимальной дозы бисопролола

Зависимая переменная: у.				
Метод построения уравнения: наименьших квадратов.				
Количество наблюдений: 44.				
переменная	коэффициент	стандартная ошибка	t- статистика	p- уровень
X ₁	0,665893	0,084562	7,874650	0,0000
X ₂	0,002651	0,000624	4,245266	0,0002
X ₃	0,434915	0,118769	3,661858	0,0009
X ₄	0,495341	0,175764	2,818221	0,0081
X ₅	0,000421	6,050000	6,958648	0,0000
X ₆	0,007917	0,001218	6,502066	0,0000
X ₇	0,660705	0,109667	6,024618	0,0000
X ₈	0,124119	0,048796	2,543608	0,0158
X ₉	0,594724	0,202899	2,931125	0,0061
X ₁₀	0,672951	0,125451	5,364269	0,0000
Коэффициент детерминации			0,8144	
Скорректированный коэффициент детерминации			0,7638	
Стандартная ошибка регрессионного уравнения			0,3207	
Сумма квадратов остатков			3,39	
F – критерий			231,6756	
P – уровень			0,00000	

Анализ показателей построенного по статистическим данным уравнения регрессии позволяет сделать вывод о его значимости. Как показано в таблице, коэффициент детерминации равен 0,8144, скорректированный коэффициент детерминации - 0,7638; то есть с помощью данного уравнения возможно с достаточной точностью прогнозировать пациентам, перенесшим инфаркт миокарда и имеющим синусовый ритм, оптимальную стартовую дозу бисопролола на этапе подбора этого препарата для более быстрого достижения целевых показателей ЧСС и эффективного лечения.

На момент поперечного среза в исследовании у 107 пациентов нами были оценены клинические данные, параметры ХМТ ЭКГ, ЭхоКГ, 5-минутной ВСП в фоновой и активной ортостатической пробах. Средний возраст респондентов составил $54,7 \pm 6,2$ года. Все больные регулярно получали бисопролол в подобранной оптимальной максимально переносимой дозе, прием других пульсурежающих препаратов был исключен. Несмотря на тщательный подбор и титрацию дозы бисопролола, лишь у 46 больных (43%) удалось достичь целевой ЧСС 60 и менее в 1 минуту, остальным респондентам либо была назначена максимальная терапевтическая доза, без должного эффекта, либо дозу повысить не удавалось из-за выраженного снижения АД, выраженной мышечной слабости, головокружения и синкопе. Низкая частота достижения целевой ЧСС при приеме БАБ отмечена также и в других российских и зарубежных регистрах; в среднем по Европе только 25% пациентов достигают целевого значения ЧСС [9; 10]. Это может быть связано с различной индивидуальной чувствительностью к БАБ.

На основании выполненных расчетов регрессионного анализа можно прогнозировать, 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 и активной ортостатической пробах ВСП и отсутствием отеков в анамнезе. Уменьшают прогнозируемую стартовую дозу бисопролола увеличение размеров левого предсердия в см, увеличение общей мощности спектра (TP), ms^2 в фоновой пробе ВСП, увеличение разницы значений RMSSD в фоновой и ортостатической пробах ВСП, отсутствие избыточной массы тела.

Логично предположить, что с увеличением тяжести ишемических проявлений болезни и увеличением ФК стенокардии требуется и большая доза антиишемического препарата – бисопролола, а пациентам с большими проявлениями ХСН – меньшие. Однако прогнозируемое увеличение дозы бисопролола при увеличении размеров правого желудочка сердца, в совокупности с остальными факторами, в литературе не описано и требует дальнейшего изучения. Стентирование коронарных артерий в анамнезе может оказывать

влияние на дозу бисопролола посредством уменьшения тонуса СНС. Так, доказано, что у пациентов, которым проведено стентирование после ИМ, менее выражены симпатические влияния и лучше вегетативный профиль [11].

Ремоделирование левого желудочка у пациентов, перенесших ИМ, приводит к изменению размеров левого предсердия и зависит от ЧСС и состояния ВНС. Так, увеличение ЧСС ухудшает показатели ремоделирования сердца, а дисбаланс вегетативной нервной системы с преобладанием активности симпатической нервной системы, приводящий к повышению ЧСС, является одним из факторов, форсирующих патологическое ремоделирование левого желудочка [12]. Также у пациентов, перенесших ИМ, происходит существенная перестройка автономной нервной системы сердца, что связано с анатомическими и функциональными сдвигами. Это ведет к нарушению как симпатических, так и парасимпатических регуляторных влияний, что связано со значительной структурной перестройкой миокарда. Это приводит к снижению вариабельности сердечного ритма и проявляется изменением временных параметров (уменьшение SDNN, RRNN, pNN50) и характеристик спектрального анализа (снижение общей спектральной мощности (TP), уменьшение высокочастотной (HF), увеличение низкочастотной составляющих спектра (LF) и изменение их соотношения) [13].

Избыточная масса тела является фактором риска ремоделирования сердца, в сочетании с сердечно-сосудистой патологией, а также приводит к гиперактивации СНС и в настоящее время является предметом активного изучения [14].

Выводы

1. С учетом данных клинического и функционального (ЭхоКГ, ВСП (фоновая и АОП), бМТХ) исследований разработан способ подбора оптимальной стартовой дозы бисопролола у больных стабильной стенокардией, перенесших ИМ и имеющих синусовый ритм.
2. Большая стартовая 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 и ортостатической пробах ВСП и отсутствием отеков в анамнезе.
3. Уменьшают дозу бисопролола увеличение размеров левого предсердия в см, увеличение общей мощности спектра (TP), ms^2 в фоновой пробе ВСП, увеличение разницы значений RMSSD в фоновой и активной ортостатической пробах ВСП, отсутствие избыточной массы тела.

Список литературы

1. Piepoli M.F., Corrà U., Adamopoulos S., Benzer W., Bjarnason-Wehrens B., Cupples M., Dendale P., Doherty P., Gaita D., Höfer S., McGee H., Mendes M., Niebauer J., Pogosova N., Garcia-Porrero E., Rauch B., Schmid J.P., Giannuzzi P. Secondary Prevention in the Clinical Management of Patients With Cardiovascular Diseases. Core Components, Standards and Outcome Measures for Referral and Delivery. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2014. vol. 21. no. 6. P. 664–681. DOI: 10.1177/2047487312449597.
2. Chen Y., Yang X., Nguyen Pham V., Huang S. Fu G., Chen X., Quang Truong B., Yang Y., Liu S., Chen X., Ma T., Kim D.S., Kim T.H. Heart rate control is associated with reduced cardiovascular events in Asian patients with coronary artery disease treated with bisoprolol (BISO-CAD): results from a multi-national, real-world experience. *Curr. Med. Res. Opin.* 2018. vol. 34. no. 2. P. 217-225. DOI: 10.1080/03007995.2017.1363729.
3. Семенов А.В., Сычев Д.А. Клиническая фармакология бисопролола // *Русский медицинский журнал*. 2006. №15. С.1090.
4. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Андриющенко А.В. Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 816 с.
5. Комиссарова С.М., Чакова Н.Н., Ниязова С.С., Крупнова Э.В., Михаленко Е.П., Чеботарева Н.В. Индивидуализация лечения β -адреноблокаторами пациентов с гипертрофической кардиомиопатией // *Достижения медицинской науки Беларуси*. 2014. №XIX. С. 28-29.
6. Members T.F., Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34. №38: 2949-3003. DOI: 10.1093 / eurheartj / eht296.
7. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011. №10. С. 2-64.
8. Crawford M.H., Bernstein S.J., Deedwania P.C., DiMarco J.P., Ferrick K.J., Garson A. Jr., Green L.A., Greene H.L., Silka M.J., Stone P.H., Tracy C.M., Gibbons R.J., Alpert J.S., Eagle K.A., Gardner T.J., Gregoratos G., Russell R.O., Ryan T.H., Smith S.C. Jr. ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). Developed in collaboration with the North American Society for Pacing and Electrophysiology. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999. Vol. 34. No. 3. P. 912–948.

9. Kalra P.R., Morley C., Barnes S., Menown I., Kassianos G., Padmanabhan S., Gupta S., Lang C.C. Discontinuation of beta-blockers in cardiovascular disease: UK primary care cohort study. *Int. J. Cardiol.* 2013. vol. 167. no. 6. P. 2695-2699. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.06.116.
10. Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Ефимова Е.В., Тукиш О.В. Медикаментозная терапия пациентов, перенесших инфаркт миокарда, как важнейшая составляющая поликлинического этапа кардиореабилитации // *CardioСоматика*. 2015. № 3. С. 22-26.
11. Чистякова Ю.В., Мишина И.Е., Архипова С.Л., Довгальук Ю.В. Влияние комплексной программы реабилитации на показатели вариабельности ритма сердца пациентов, перенесших острый коронарный синдром // *CardioСоматика*. 2017. № 1. С. 84.
12. Васюк Ю.А., Копеева М.В., Корнеева О.Н. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца // *Российский кардиологический журнал*. 2012. №3. С. 1-28.
13. Ахмедова Э.Б., Марданов Б.У., Мамедов М.Н. Определение нарушений вегетативной нервной системы в кардиологической практике: фокус на анализ вариабельности сердечного ритма // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015. № 4. С. 426-430.
14. Tadic M., Cuspidi C. Childhood obesity and cardiac remodeling: from cardiac structure to myocardial mechanics. *Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015. vol. 16. no 8. P. 538-46. DOI: 10.2459 / JCM.0000000000000261.