

Предикторы эффективности бисопролола

У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

О.В. ЗАМАХИНА¹, С.С. БУНОВА², Е.В. УСАЧЕВА¹, О.М. КУЛИКОВА³, Е.Г. ПОМОРГАЙЛО¹, Н.А. НИКОЛАЕВ¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 644043, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

² Медицинский институт Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»: 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

³ Федеральное бюджетное учреждение науки «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: 7630108, Россия, г. Новосибирск, ул. Пархоменко, д. 7

Информация об авторах:

Замахина Ольга Владимировна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (913) 156-05-25; e-mail: ozamakhina@yandex.ru

Бунова Светлана Сергеевна – д.м.н., профессор кафедры семейной медицины Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; тел.: +7 (913) 968-02-73; e-mail: ssbunova@mail.ru

Усачева Елена Владимировна – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (905) 941-97-67; e-mail: elenav.usacheva@yandex.ru

Куликова Оксана Михайловна – к.т.н., доцент, ведущий научный сотрудник Федерального бюджетного учреждения науки «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: +7 (913) 614-43-95; e-mail: ya.aaaaa11@yandex.ru

Поморгайло Елена Геннадьевна – д.б.н., профессор кафедры патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (913) 974-16-83; e-mail: elenapom@bk.ru

Николаев Николай Анатольевич – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (913) 678-25-66; e-mail: niknik67@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель: выявить предикторы эффективности бисопролола у больных стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда. **Материал и методы:** в открытом сравнительном регистровом исследовании обследовано 107 больных стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда в возрасте 35–65 лет (средний возраст 54,7 ± 6,2 года), из которых были сформированы выборки с достигнутой и недостигнутой целевой частотой сердечных сокращений (ЧСС) (60 и менее в минуту). Дополнительно респондентов стратифицировали в подвыборки по наличию полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1. Всем больным выполняли 5-минутное исследование вариабельности ритма сердца (ВРС) в фоновой и активной ортостатической пробе, а также определяли полиморфизм гена ADRB1 (Arg389Gly, rs1801253) методом полимеразно-цепной реакции. Все пациенты получали бисопролол в подобранной оптимальной максимально переносимой дозе.

Основные результаты: не достигшие целевой ЧСС респонденты значимо чаще предъявляли жалобы на сердцебиение и перебои в работе сердца ($p = 0,003$), повышенную частоту эпизодов кардиальной боли ($p = 0,02$), отмечали большую потребность в нитратах ($p = 0,03$) и значимо чаще обращались за медицинской помощью. У респондентов с достигнутой ЧСС симпатические влияния были менее выражены по результатам ВРС в фоновой пробе при значимо большей выраженности парасимпатических влияний. Количество пациентов с симпатикотонией по показателям ВРС в покое оказалось значимо большим среди респондентов с недостигнутой ЧСС. При сравнении частот аллелей у респондентов с достигнутой целевой ЧСС выявлено значимое ($p = 0,0001$) преобладание носителей аллеля Gly полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1. У носителей аллеля Gly в гомо- или гетерозиготной форме ЧСС была значимо ниже, чем у носителей гомозиготного генотипа Arg389Arg.

Заключение: предикторами эффективности бисопролола в достижении целевой ЧСС у больных стабильной стенокардией, перенесших ИМ, являются: индекс напряжения менее 104,5 у.е. в фоновой пробе 5-минутной ВРС, присутствие полиморфного аллеля Gly полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1, возраст моложе 46 лет и общая мощность спектра в фоновой пробе ВРС более 1309 мс.

Ключевые слова: бисопролол, β -адреноблокаторы, инфаркт миокарда, ADRB1

Для цитирования: Замахина О.В., Бунова С.С., Усачева Е.В., Куликова О.М., Поморгайло Е.Г., Николаев Н.А. Предикторы эффективности бисопролола у больных стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда. *Медицинский совет*. 2019; 5: 68-73. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-68-73>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The bisoprolol efficiency predictors

IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

Olga V. ZAMAKHINA¹, Svetlana S. BUNOVA², Elena V. USACHEVA¹, Oksana M. KULIKOVA³, Elena G. POMORGAILO¹, Nikolai A. NIKOLAYEV¹

¹ Omsk State Medical University Russian Federation: 644043, Russia, Omsk, Lenina St., 12

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education «Belgorod State National Research University»: 308015, Russia, Belgorod, Pobedy St., 85

³ Federal Budget Research Institution «Novosibirsk Scientific Research Institute of Hygiene» of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare Russian Federation: 7630108, Russia, Novosibirsk, Parkhomenko St., 7

Author credentials:

Zamakhina Olga Vladimirovna – Assistant Professor of Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (913) 156-05-25; e-mail: ozamakhina@yandex.ru

Bunova Svetlana Sergeevna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair of Family Medicine, Medical Institute of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Belgorod State National Research University»; tel.: +7 (913) 968-02-73; e-mail: ssbunova@mail.ru

Usacheva Elena Vladimirovna – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (905) 941-97-67; e-mail: elenav.usacheva@yandex.ru

Kulikova Oksana Mikhailovna – Cand. of Sci. (Eng.), Associate Professor, leading researcher of Federal Budget Research Institution «Novosibirsk Scientific Research Institute of Hygiene» of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare Russian Federation, tel. +7 (913) 614-43-95; e-mail: ya.aaaaa11@yandex.ru

Pomorgailo Elena Gennadievna – Dr. of Sci. (Bio.), Professor of Chair of Pathologic Anatomy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (913) 974-16-83; e-mail: elenapom@bk.ru

Nikolayev Nikolai Anatolievich – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair of Intermediate Level Therapy and Occupational Diseases Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (913) 678-25-66; e-mail: niknik67@mail.ru

ABSTRACT

Objective: to identify the of bisoprolol effectiveness predictors in patients with stable angina after myocardial infarction.

Materials and methods: 107 patients with stable angina who underwent myocardial infarction aged 35–65 years (mean age 54,7 ± 6,2 years) were examined in an open, comparative, register study, of which groups were generated: with the achieved and unachieved target heart rate (60 or less in 1 minute). Additionally, the respondents were stratified into subsamples by the presence of ADRB1 gene Arg389Gly polymorphism. All patients underwent a 5-minute study of heart rate variability (HRV) in the background sample and in active orthostasis and the determination of the ADRB1 gene polymorphism (Arg389Gly, rs1801253) by PCR. All patients received bisoprolol in the selected optimal maximum-tolerated dose.

The main results: respondents who did not reach the target heart rate significantly more often complained about heartbeat and heart rhythm interruptions ($p = 0,003$), increased incidence of cardiac pain episodes ($p = 0,02$), noted a high demand for nitrates ($p = 0,03$) and significantly more often sought medical help. In respondents with the achieved target heart rate, sympathetic influences were less expressed in the background HRV sample with significantly higher parasympathetic influences expression by contrast. The number of sympathicotonic in terms of HRV at rest was significantly higher among respondents with unachieved heart rate. When comparing the frequencies of alleles in respondents with the achieved target heart rate, a significant ($p = 0.0001$) prevalence of carriers of the Gly allele of the ADRB1 gene Arg389Gly polymorphism was revealed. The heart rate in carriers of the Gly allele in homo- or heterozygous form was significantly lower than in carriers of the homozygous genotype Arg389Arg.

Conclusion: The predictors of the bisoprolol effectiveness in achieving the target heart rate in patients with stable angina after MI are: a stress index less than 104.5 cu. in the background sample of a 5-minute HRV, the presence of the polymorphic Gly allele of the ADRB1 gene Arg389Gly polymorphism, the age of less than 46 years, and the total spectrum power in the background HRV sample of more than 1309 ms.

Keywords: bisoprolol, beta-blockers, myocardial infarction, ADRB1

For citing: Zamakhina O.V., Bunova S.S., Usacheva E.V., Kulikova O.M., Pomorgailo E.G., Nikolayev N.A. The bisoprolol efficiency predictors in patients with stable angina after myocardial infarction. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 5: 68-73. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-68-73>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Пациенты, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ), при отсутствии противопоказаний должны получать β-адреноблокаторы (БАБ) [1]. В РФ для вторичной кардиоваскулярной профилактики одним из наиболее предпочтительных БАБ по критериям доказанной антиангинальной эффективности является бисопролол. Профиль переносимости, минимальное количество побочных эффектов и противопоказаний делают возможным его применение у больных с сопутствующей патологией, включая хроническую обструктивную болезнь легких [2].

Пульсурежающее и антиишемическое действие бисопролола дозозависимо. Однако индивидуальная чувствительность к нему широко варьирует и до настоящего времени мало изучена. На индивидуальную фармакодинамику БАБ могут влиять мутации генов, отвечающих за синтез молекул-рецепторов этой группы. Существуют полиморфные варианты генов-β-адренорецепторов (β-AP), в частности гена ADRB1. Полиморфизм Arg389Gly этого гена представляет наибольший интерес, т. к. находится в его кодирующем регионе [3]. Однако единого мнения о степени влияния этого полиморфизма на актив-

ность БАБ пока нет. Существуют лишь единичные исследования по влиянию Arg389Gly полиморфизма гена ADRB1 на применение БАБ после перенесенного ИМ [4, 5].

Показателем эффективности бисопролола у перенесших ИМ больных стабильной стенокардией является достижение целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое 55–60 в минуту. Бисопролол, блокируя β 1-АР, снижает ЧСС, важным регулятором которой является симпатическая нервная система (СНС). Ее базальная активность определяется генетическими факторами, физической активностью и особенностями терапии [6]. Маркером состояния СНС является вариабельность сердечного ритма (ВСР). Больные со сниженной ВСР ограничены в возможности противодействовать симпатической активации путем вагусных механизмов [7]. Таким образом, применение бисопролола у пациентов с повышенным тонусом СНС (симпатикотонией), перенесших ИМ, оправдано не только клинически, но и патогенетически.

Все это сформировало интерес авторов к выявлению и анализу факторов, влияющих на эффективность лечения бисопрололом, и разработке на основе полученного материала решений, индивидуализирующих прием бисопролола и применимых в условиях реальной врачебной практики.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить предикторы эффективности бисопролола у больных стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках открытого сравнительного регистрового исследования обследовано 107 этнически однородных, перенесших ИМ больных стабильной стенокардией европеоидной расы, не состоящих в кровном родстве, 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 А.Н. Кабанова» (Омск). Исследование было выполнено в рамках государственного задания №ГР АААА-А18-118011190076-1 от 11.01.2018 г. в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава РФ (Протокол №63 от 09 октября 2014 г.). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Размер исследуемой общей выборки был рассчитан по номограмме Альтмана для мощности 80% и двустороннего уровня значимости 0,05. Количество мужчин было значительно больше, чем женщин ($p < 0,001$), т. к. их заболеваемость ИМ значительно выше [1]. 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 поперечные выборки респондентов с достигнутой (I группа, $n = 46$) и недостигнутой (II группа, $n = 61$) целевой ЧСС. Дополнительно респондентов стратифицировали в подвыборки по наличию полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1: имеющие в генотипе полиморфный аллель Gly в гомо- и гетерозиготной форме ($n = 44$) и не имеющие его ($n = 63$). Диагноз ИБС установлен и рубрифицирован в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [8].

В выборке преобладали больные стабильной стенокардией с ФК II (45,8%) и III (33,6%). Группы достигших и не достигших целевой частоты сердечных сокращений (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 [1]. Всем респондентам выполняли клинический и биохимический анализ крови (включая оценку липидного спектра), ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ (ХМТ ЭКГ). Исследуемые группы респондентов были сопоставимы по показателям липидного обмена и по всем показателям ЭхоКГ (Mann – Whitney U test, $p > 0,05$).

Специальные методы исследования – исследование вариабельности ритма сердца (ВСР) для определения симпатикотонии как маркера недостаточной эффективности бисопролола и определение полиморфизма гена ADRB1 (Arg389Gly, rs1801253).

ВСР исследовали 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 (активная ортостатическая проба – АОП) с использованием аппаратно-программного комплекса «ВНС-микро» («НейроСофт», г. Иваново). Анализ ВСР проводили на основе актуальных рекомендаций [9]. Полиморфизм гена ADRB1 (Arg389Gly, rs1801253) выявляли методом ПЦР в режиме реального времени.

Все пациенты (согласно стандартам лечения и при отсутствии противопоказаний) получали бисопролол в оптимальной (максимально переносимой) дозе и сопутствующую терапию. Выборки были сопоставимы по дозам ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, диуретиков, статинов и антиагрегантов ($p < 0,05$). В выборке I средняя доза бисопролола составила $5,76 \pm 3,96$ мг, в выборке II – $4,55 \pm 3,15$ мг ($p = 0,16$).

При статистической обработке уровнем значимости устанавливали вероятность α менее 0,05. Примененные методы включали процедуры непараметрической (Mann – Whitney, Pearson) статистики. Обработка материала выполнена в сертифицированном программном пакете Stat Soft Statistica 6.13 for Windows. Для выявления факторов, влияющих на достижение целевой ЧСС, использовали метод дерева решений (алгоритм C4.5) в

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Не достигшие целевой ЧСС респонденты чаще предъявляли жалобы на сердцебиение и перебои в работе сердца: 15 человек (32,6%) в выборке I и 38 (62,3%) в выборке II ($p = 0,003$) и частоту эпизодов кардиальной боли: 1 пациент (2,2%) с ежедневными эпизодами стабильной стенокардии в выборке I и 10 (16,4%) в выборке II ($p = 0,02$). Также пациенты выборки II отмечали большую потребность в нитратах: в выборке I – 0,08 (0,02; 1,0) дозы в неделю, в выборке II – 0,5 (0,02; 2,0) дозы в неделю ($p = 0,03$) и значимо чаще ($p = 0,001$) обращались за медицинской помощью по поводу ухудшения течения ИБС: в выборке I – 2 (1,4) обращения за год, в выборке II – 4 (3;6). Среди респондентов II выборки с недостигнутой целевой ЧСС чаще регистрировали III ФК стенокардии (в I выборке – 10 человек (21,8%), во II выборке – 26 человек (42,6%) ($p = 0,02$), что может быть связано с более тяжелым течением ИБС при более высоких показателях ЧСС, тогда как доли пациентов с I и II ФК значимо не различались в I и II выборках ($p = 0,22$ и $0,25$ соответственно). Количество человек, имеющих зарегистрированные при суточном мониторинге ЭКГ (ХМТ ЭКГ) эпизоды ишемии миокарда, во II выборке было значимо большим (в выборке I – 6 (13%), в выборке II – 23 (37,7%) ($p = 0,005$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ВСР

Изучение параметров ВСР показало снижение общей мощности ее спектра в обеих выборках респондентов с преобладанием в спектре очень низких частот (%VLF), что свидетельствует о повышении нейрогуморальных влияний у больных стабильной стенокардией, перенесших ИМ (табл. 1).

Как видно из результатов спектрального анализа ВСР, отраженных в таблице 1, у респондентов I выборки симпатические влияния по ВСР были менее выражены в фоновой пробе: значения LF norm, п.у. и LF/HF значимо ниже, $p = 0,02$ и $p = 0,01$, а парасимпатические влияния, напротив, достоверно выше: HF, $мс^2$ в фоновой пробе, $p = 0,02$, и HF, $мс^2$ в ортостатической пробе, $p = 0,03$. Значимо более высокие значения временного параметра рNN50,% ($p = 0,02$) в фоновой пробе у респондентов I выборки свидетельствуют о преобладании у них активности парасимпатической нервной системы. RRNN также была значимо выше в фоновой ($p < 0,0001$) и АОП ($p < 0,0001$) пробах именно у респондентов с достигнутой целевой ЧСС, что подтверждает лучший профиль вегетативного тонуса у этих пациентов (табл. 1). Изучение вегетативной реактивности в АОП ВСР показало, что исследуемые выборки значимо не различались по временным и спектральным показателям ВСР, в обоих случаях наблюдалось одинаковое снижение мощностей всех компонентов спектра и повышение LF/HF и RRNN в вертикальном положении, что указывает на увеличение симпатических

влияний на нагрузку и снижение адаптационных резервов, вне зависимости от достижения целевой ЧСС. Однако анализ вариационной пульсометрии ВСР по Баевскому выявил у респондентов I выборки с достигнутой целевой ЧСС на приеме более низкие значения параметров, отражающих активность СНС как в фоновой пробе (АМо, ИВР, ВПР, ИН), так и в АОП (ИВР, ВПР, ИН). Количество пациентов с относительным преобладанием СНС над парасимпатической нервной системой (ПНС) по отдельным показателям фоновой пробы ВСР (LF п.у. > 58 , LF/HF > 2 , АМо $> 50\%$, ИВР $> 350\%$) было значимо большим во II выборке (табл. 2).

Таким образом, в результате сравнительного анализа ВСР у пациентов, достигших и не достигших целевой ЧСС, по суммарному значению всех показателей в 5-минутной ВСР можно предположить, что благоприятным маркером

● **Таблица 1.** Характеристика значимых временных и частотных показателей, показателей вариационной пульсометрии ВСР в фоновой пробе и АОП у пациентов, перенесших ИМ в зависимости от достижения целевой ЧСС

● **Table 1.** Assessment of significant time and frequency domain parameters, variation pulsometry parameters of HRV against the background recording and active orthostatic test in patients, who underwent myocardial infarction depending on the achievement of the target heart rate

Значимые показатели ВСР в фоновой (фон) и АОП (орто) пробах	Выборка I (достигшие целевой ЧСС), n = 46	Выборка II (не достигшие целевой ЧСС), n = 61	p – Mann – Whitney
RRNN, мс, фон	1056 (1001; 1133)	906 (866; 952)	<0,00
рNN50%, фон	3,7 (0,4; 13,3)	1,4 (0,3; 4,7)	0,02
HF, $мс^2$, фон	167,5 (68,9; 313)	83,8 (39,5; 177)	0,02
LF norm, п.у., фон	54,6 (42,9; 64)	64,9 (47,1; 76)	0,02
HF norm, п.у., фон	44,9 (35; 57,1)	34,8 (23,8; 51,6)	0,01
LF/HF, фон	1,2 (0,8; 1,9)	1,9 (0,9; 3,2)	0,01
%HF, фон	22,3 (12,4; 29,5)	13,5 (8,5; 24,6)	0,02
RRNN, мс, орто	913 (801; 984)	797 (750; 853)	<0,00
HF, $мс^2$, орто	92,7 (30,6; 226)	37,7 (18,4; 139)	0,03
АМо, фон%	56,2 (46,0; 67,4)	66,2 (52,1; 76,6)	0,01
ИВР, у.е., фон	342,5 (200; 545)	527 (329; 705)	0,01
ВПР, у.е., фон	6,02 (3,75; 7,7)	8,68 (6,09; 11,5)	<0,00
ИН, у.е., фон	165,0 (87,9; 245,0)	283 (184; 394)	<0,00
ИВР, у.е., орто	329 (204; 546)	486 (287; 669)	0,047
ВПР, у.е., орто	7,3 (4,1; 9,5)	9,9 (6,6; 13,8)	0,005
ИН, у.е., орто	187 (91,8; 331)	287 (169; 436)	0,008

Примечание. RRNN – средняя длительность интервалов R-R, рNN50% – доля последовательных интервалов R-R, различие между которыми составляет 50 мс, HF – высокочастотные колебания ЧСС при частоте 0,4–0,15 Гц, LF – низкочастотные колебания ЧСС при частоте 0,15–0,04 Гц, LF/HF – индекс вагосимпатического взаимодействия, АМо – амплитуда моды, показатель равных числу RR интервалов, попавших в отрезок числовой оси, соответствующий моде, ИВР – индекс вегетативного равновесия, ВПР – вегетативный показатель ритма, ИН – индекс напряжения регуляторных систем.

● **Таблица 2.** Количество респондентов с симпатикотонией по значимым показателям ВСР с достигнутой и недостигнутой целевой ЧСС на приеме

● **Table 2.** Number of respondents with sympathicotonia on significant parameters of HRV with achieved and unachieved target heart rate at the reception

Показатели	I группа, n = 46 (случаев, %)	II группа, n = 61 (случаев, %)	p – Mann – Whitney
LF п.и. более 58	18 (39,1%)	37 (60,7%)	0,03
LF/HF > 2	10 (21,7%)	28(45,9%)	0,01
АМо, более 50%	28 (60,9%)	51 (83,6%)	0,045
ИВР более 350	22 (47,8%)	45 (73,7%)	0,02

Примечание. LF п.и. – низкочастотные колебания ЧСС при частоте 0,15–0,04 Гц в нормализованных единицах, LF/HF – индекс вагосимпатического взаимодействия, АМо – амплитуда моды, ИВР – индекс вегетативного равновесия.

в достижении целевой ЧСС на фоне приема бисопролола пациентами, перенесшими ИМ, является ваготония – преобладание активности парасимпатической нервной системы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ARG389GLY ГЕНА ADRB1

При изучении генетических аспектов чувствительности к бисопрололу в исследуемой выборке распределение частот генотипов полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 показало значимое преобладание гомозиготного генотипа Arg389Arg (58,2% у здоровых доноров против 58,9% у участников исследования; $p = 0,91$). Вторым по частоте встречаемости оказался гетерозиготный генотип Arg389Gly (36 и 36,5%; $p = 0,93$), а наиболее редким – гомозиготный генотип Gly389Gly (5,7 и 4,7%; $p = 0,69$). По частоте в исследуемых группах преобладал аллель Arg (76,3% у здоровых доноров, 77,1% у участников исследования; $p = 0,86$), тогда как частота минорного аллеля Gly составила 23,7 и 22,9% ($p = 0,86$). При сравнении частот аллелей у респондентов с достигнутой целевой ЧСС было выявлено значимое ($p = 0,0001$) преобладание носителей аллеля Gly полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1. Для выявления возможных различий в ответе на лечение бисопрололом все респонденты, в зависимости от носительства аллеля Gly, были разделены на группы G и A. В группу G были включены 44 респондента, в генотипе которых присутствовал аллель Gly в гомо- или гетерозиготной форме (39 гетерозигот Arg/Gly и 5 гомозигот Gly/Gly). Группу A составили 63 носителя гомозиготного генотипа Arg389Arg.

При оценке пульсурежающей, антиаритмической, гипотензивной и антиишемической эффективности бисопролола оказалось, что ЧСС в группе G была значимо ниже, чем в группе A, в т. ч. по ВСР и ХМТ ЭКГ (табл. 3).

Таким образом, наличие аллеля Gly полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 может расцениваться как благоприятный прогностический маркер достижения целевой ЧСС.

ВЫЯВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ, СВЯЗАННЫХ С ДОСТИЖЕНИЕМ ЦЕЛЕВОЙ ЧСС

Так как отражающие симпатическую и парасимпатическую активность показатели ВСР часто противоречат друг другу в разных анализах и нет единых общепризнанных норм их значений у больных стабильной стенокардией, перенесших ИМ, то сделать суммарное заключение о преобладании активности СНС или ПНС по ВСР весьма затруднительно. В связи с этим в исследовании были выделены отдельные показатели ВСР в сочетании с генетическими и клиническими данными, по которым можно было бы прогнозировать достаточную эффективность бисопролола. Для этого полученный материал был проанализирован в Deductor Studio и построено дерево решений. Оказалось, что достижение целевых показателей ЧСС на фоне бисопролола вероятнее при $ИН < 104,5$ у.е. в фоновой пробе ВСР. Если же $ИН \geq 104,5$, необходимо исследование полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1, и в случае присутствия аллеля Gly мы также можем ожидать достаточную эффективность терапии бисопрололом. Если же после исследования полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 аллель Gly отсутствует, нужно оценить возраст пациента на момент исследования, и если он ≥ 46 лет, то бисопролол будет ожидаемо недостаточно эффективен, если менее 46 лет, то необходимо обратить внимание на ТР ВСР в фоновой пробе, и при ее величине более или равно 1309 мс – прогноз положительный, если же ТР менее 1309 – прогноз отрицательный. Таким образом, выполненный анализ показал, что $ИН < 104,5$ у.е. в фоновой пробе 5-минутной ВСР, присутствие полиморфного аллеля Gly полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1, возраст менее 46 лет и ТР в фоновой пробе ВСР более 1309 мс являются маркерами, прогнозирующими эффективность терапии бисопрололом в достижении целевой ЧСС у пациентов со СС, перенесших ИМ.

● **Таблица 3.** Значимые показатели эффективности бисопролола в зависимости от носительства полиморфного аллеля Gly полиморфизма Gly389Arg гена ADRB1

● **Table 3.** Significant predictors of bisoprolol efficiency depending on carrier status of the Gly allele of the ADRB1 gene Arg389Gly polymorphism

Параметры	Группа А (нет аллеля Gly), n = 63	Группа G (есть аллель Gly), n = 44	p – Mann – Whitney
ЧСС в покое в 1 мин (M ± SD)	65,9 ± 6,3	62,5 ± 7,0	0,002
ЧСС среднее по ХМТ ЭКГ (M ± SD)	72,7 ± 8,8	69,1 ± 6,7	0,06
Количество человек с достигнутой целевой ЧСС в фоновой пробе ВСР (55–60 в 1 мин.), n (%)	18 (28,6%)	22 (50%)	0,02

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования демонстрируют более тяжелое клиническое течение стенокардии у пациентов, перенесших ИМ и не достигших на фоне приема бисопролола целевой ЧСС. Блокируя β_1 -АР и урежая ЧСС, бисопролол предупреждает чрезмерное влияние СНС, оказывая прямое вегетокорректирующее действие. У пациентов с достигнутой целевой ЧСС показатели ВСР, отражающие симпатические влияния, оказались значимо ниже, тогда как показатели, отражающие тонус ПНС, – значимо выше. Это свидетельствует о лучшем контроле бисопрололом избыточной активности СНС при достижении целевой ЧСС. Однако не у всех пациентов удалось достичь целевой ЧСС, несмотря на сопоставимость доз бисопролола. Для понимания причин этого следует обратить внимание на возможную генетическую предрасположенность к недостаточной чувствительности β_1 -АР к бисопрололу: полиморфизм Arg389Gly гена ADRB1 может изменять функциональную активность β_1 -АР, обеспечивая различную чувствительностью к этому препарату [3]. Таким образом, показанное в исследовании присутствие полиморфного аллеля Gly полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 может расцениваться как благоприятный прогностический маркер достижения целевой ЧСС при лечении бисопрололом. Это вполне согласуется с данными других исследователей [10].

Анализ полученных результатов привел к заключению, что у респондентов, не достигших целевой ЧСС на фоне приема оптимальных доз бисопролола, отсутствие полиморфного аллеля Gly в полиморфизме Arg389Gly гена ADRB1 провоцирует симпатикотонию (по ИН в фоновой пробе ВСР); однако тонус СНС у них повышается также и с увеличением возраста (46 лет и старше), уже независимо от наличия полиморфизма. Следовательно, главным фактором и маркером недостаточной эффектив-

ности бисопролола, который необходимо устранять, является симпатикотония на фоне генетически обусловленной повышенной чувствительности β_1 -адренорецепторов к катехоламинам и меньшей чувствительности к бисопрололу. Поэтому у таких больных целесообразно рассматривать альтернативные схемы лечения с использованием других вегетокорректоров.

Таким образом, у больных стабильной стенокардией, перенесших ИМ, возможно и целесообразно выявлять предикторы эффективности бисопролола для индивидуализации терапии этим препаратом. Результатом дальнейших исследований может стать разработка унифицированного алгоритма лечения таких пациентов в условиях реальной медицинской практики.

ВЫВОДЫ

1. В качестве комплекса предикторов эффективности бисопролола по достижению целевой ЧСС у перенесших ИМ больных стабильной стенокардией могут быть использованы показатели ИН в фоновой пробе 5-минутной ВСР и общей мощности спектра фоновой пробы ВСР, а также полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 и возраста пациентов.
2. Для предикции достижения целевой ЧСС при терапии бисопрололом выполняют фоновую пробу ВСР. При ИН < 104,5 у.е. прогноз положительный; при больших значениях ИН оценивают полиморфизм гена ADRB1, и в случае присутствия аллеля Gly прогноз положительный. При отсутствии аллеля Gly учитывают возраст пациента. У пациентов 46 лет и старше прогноз отрицательный; у пациентов моложе 46 лет оценивают ТР ВСР в фоновой пробе; прогноз положительный при значениях ТР = 1 309 мс или более.



Поступила/Received 23.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бритов А.Н., Поздняков Ю.М., Волкова Э.Г., Драпкина О.М., Егания Р.А., Кисляк О.М. и др. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(6S2):2-64. [Britov A.N., Pozdnyakov Y.U.M., Volkova E.H.G., Drapkina O.M., Eganyan R.A., Kisyak O.M. et al. National recommendations about cardiovascular prevention. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(6S2):2-64.] (In Russ).
2. Тепляков А.Т., Гарганеева А.А., Колюжин В.В., Степачева Т.А. Антиишемические и гемодинамические эффекты, безопасность пролонгированного β_1 -адреноблокатора бисопролола у больных со стабильной стенокардией после перенесенного инфаркта миокарда. *Кардиология*. 2000;40(2):17-20. [Tepliyakov A.T., Garganeeva A.A., Kalyuzhin V.V., Stepacheva T.A. Anti-ischemic and Hemodynamic Effects, Safety of Long Acting Beta1-Adrenoblocker Bisoprolol in Patients With Stable Angina After Myocardial Infarction. *Cardiology*. 2000;40(2):17-20.] (In Russ).
3. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика: Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 248 с. [Sychev D.A., Ramenskaja G.V., Ignat'ev I.V., Kukes V.G. Clinical pharmacogenetics: Manual. M.: GEOTAR-media, 2007. 248 p.] (In Russ).
4. Солодун М.В. Фармакотерапия при инфаркте миокарда: вклад генетических факторов. *Российский кардиологический журнал*. 2016;131(3):111-116. [Solodun M.V. Conservative therapy in myocardial infarction: the impact of genetic factors. *Rossiyskij kardiologicheskij zhurnal*. 2016;131(3):111-116.] (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2016-3-111-116.
5. Jaillon P., Simon T. Genetic polymorphism of beta-adrenergic receptors and mortality in ischemic heart disease. *Therapie*. 2007;62(1):1-7. doi: 10.2515/therapie:2007010.
6. Загидуллин Н.Ш., Загидуллин Ш.З. Особенности фармакологического воздействия на симпатический тонус и частоту сердечных сокращений при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009;8(2):89-94. [Zagidullin N.Sh., Zagidullin Sh.Z. Pharmacological effects on sympathetic tonus and heart rate in cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;8(2):89-94.] (In Russ).
7. Schwartz P. The neural control of heart rate and risk stratification after myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1999;1(H):33-45.
8. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A. и соавт. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца ESC-2013. *Российский кардиологический журнал*. 2014;111(7):7-79. [Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A. et al. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Russ J Cardiol*. 2014;111(7):7-79.] (In Russ).
9. Crawford M.H., Bernstein S.J., Deedwania P.C., DiMarco J.P., Ferrick K.J., Garson A. Jr. et al. 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;34(3):912-948.
10. Lee H.Y., Chung W.J., Jeon H.K., Seo H.S., Choi D.J., Jeon E.S. et al. Impact of the β -1 adrenergic receptor polymorphism on tolerability and efficacy of bisoprolol therapy in Korean heart failure patients: association between β adrenergic receptor polymorphism and bisoprolol therapy in heart failure (ABBA) study. *Korean J Intern Med*. 2016;31(2):277-287. doi: 10.3904/kjim.2015.043.