

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ БИСОПРОЛОЛОМ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА, С УЧЕТОМ ПРОГНОЗА ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ И РАСЧЕТОМ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ СТАРТОВОЙ ДОЗЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ОБСЕРВАЦИОННОГО ИСПЫТАНИЯ**

**Замахина О.В.<sup>1</sup>, Бунова С.С.<sup>2</sup>, Николаев Н.А.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, e-mail: [niknik.67@mail.ru](mailto:niknik.67@mail.ru);

<sup>2</sup>ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Медицинский Институт, Белгород

**Цель:** оценить в условиях реальной клинической практики эффективность разработанного алгоритма подбора терапии бисопрололом больных стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда. В проспективном обсервационном исследовании 20 больным стабильной ишемической болезнью сердца, перенесшим инфаркт миокарда, в возрасте 35–65 лет (средний возраст 54,7±6,2 года), подбирали эффективную в достижении оптимальной ЧСС (55–60 уд/мин) дозу бисопролола. Всем больным выполняли 5-минутное исследование variability ритма сердца (BCP) в фоновой и активной ортостатической пробе, в отдельных случаях – тест с 6-минутной ходьбой, ЭхоКГ и определение полиморфизма гена ADRB1 (Arg389Gly, rs1801253) методом полимеразно-цепной реакции. Результаты обсервационного испытания демонстрируют преимущества подбора терапии бисопрололом у больных стабильной ИБС, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), при использовании разработанного в предыдущем исследовании авторов алгоритма. Несмотря на сравнимую клиническую характеристику и прием сопоставимых доз бисопролола, среди пациентов обсервационного испытания значимо большая доля достигла целевой ЧСС ( $p=0,03$ ), при этом более чем в 2 раза сократилось время подбора эффективной в достижении целевой ЧСС дозы этого препарата ( $p=0,03$ ). При использовании авторской методики подбора терапии бисопрололом больных стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда, достоверно чаще достигается оптимальная ЧСС и сокращается более чем в 2 раза срок подбора его индивидуальной эффективной дозы в реальной клинической практике.

**Ключевые слова:** бисопролол, эффективность терапии, обсервационное испытание, стабильная ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда

## **THE EFFECTIVENESS OF THE BISOPROLOL THERAPY IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE AFTER MYOCARDIAL INFARCTION BASED ON THE PREDICTION OF ITS EFFICIENCY AND CALCULATION OF INDIVIDUAL STARTING DOSE: RESULTS OF A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL TRIAL**

**Zamakhina O.V.<sup>1</sup>, Bunova S.S.<sup>2</sup>, Nikolaev N.A.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Omsk State Medical University Russian Federation, Omsk, e-mail: [niknik.67@mail.ru](mailto:niknik.67@mail.ru);

<sup>2</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education Belgorod State National Research University, Belgorod

**Objective:** to evaluate the effectiveness of the developed algorithm for the bisoprolol therapy selection in patients with stable coronary artery disease after myocardial infarction in real clinical practice. In a prospective observational study of 20 patients with stable coronary artery disease who underwent myocardial infarction at the age of 35-65 years (mean age 54.7±6.2 years), an effective dose of bisoprolol was selected to achieve the optimal heart rate (55-60 beats/min.). All patients underwent a 5-minute study of heart rate variability (HRV) in the background and active orthostatic test, in some cases, a test with 6-minute walk, EchoCG, and determination of the polymorphism of the ADRB1 gene (Arg389Gly, rs1801253) using the polymerase chain reaction. The results of the observational tests demonstrate the benefits of the bisoprolol therapy selection in patients with stable coronary artery disease who have had myocardial infarction using the algorithm developed in a previous study of it's authors. Despite the comparable clinical characteristics and administration of comparable doses of bisoprolol, a large proportion of patients in the observational test reached the target heart rate ( $p = 0.03$ ) and the time of selection of the effective in achieving the target heart rate ( $p = 0.03$ ) dose reduced more than twice. When using the author's method of the bisoprolol therapy selection in patients with stable coronary artery disease after myocardial infarction, optimal heart rate is significantly more often achieved and the time of selection of its

## **individual effective dose is reduced more than 2 times in real clinical practice.**

Keywords: bisoprolol, effectiveness of therapy, observational trial, stable coronary artery disease, myocardial infarction

В последние годы в РФ наблюдается положительная динамика снижения заболеваемости как острым, так и повторным инфарктом миокарда (ИМ), однако показатель смертности от повторного ИМ остается высоким [1]. Профилактика повторных сосудистых событий является одной из главных задач врачей-терапевтов, кардиологов, а также врачей общей практики при ведении таких пациентов [2]. Одними из основных препаратов, улучшающих прогноз после ИМ, являются бета-адреноблокаторы. При их применении максимальный эффект отмечается при достижении частоты сердечных сокращений (ЧСС) 50–60 уд/мин [3], поэтому получение такой ЧСС является важной целью в лечении стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) после перенесенного ИМ [4]. Однако в клинической практике этого не всегда удается добиться [5].

Уровень снижения ЧСС определяется выраженностью блокады  $\beta$ -адренорецепторов и связан с чувствительностью к различным бета-адреноблокаторам, которая в популяции неодинакова [6]. Известно, что бисопролол, являясь одним из наиболее оправданных и часто назначаемых высокоселективных бета-адреноблокаторов, рекомендован к применению у пациентов стабильной ИБС, перенесших ИМ, при отсутствии противопоказаний [2].

По данным актуальных клинических рекомендаций [4] рекомендовано начинать подбор дозы бисопролола у больных стабильной ИБС с 2,5 мг с последующим увеличением до максимальных доз, которые использовались в ранее выполненных рандомизированных клинических исследованиях, при этом не определены сроки титрации. Однако результаты некоторых исследований показали преимущество назначения индивидуальных, менее высоких доз бета-адреноблокаторов, обеспечивающих оптимальное преимущество применения этих препаратов [7, 8].

Авторами разработан алгоритм индивидуального подбора терапии бисопрололом больных стабильной ИБС, перенесших ИМ [9, 10], однако применение алгоритма нуждается в проверке воспроизводимости в условиях клинической практики. Исходя из этого разработана цель исследования: оценить в условиях реальной клинической практики эффективность разработанного алгоритма подбора терапии бисопрололом больных стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда.

### **Материал и методы исследования**

В рамках проспективного обсервационного испытания обследованы 20 амбулаторных больных стабильной ИБС, перенесших ИМ, европеоидной расы, не состоящих в кровном родстве, в возрасте 35–65 лет (медиана возраста 56 (50; 61) лет). В испытании участвовали 7 (35%) женщин и 13 (65%) мужчин. Наблюдение за больными осуществляли на базах БУЗОО

«Городская поликлиника № 4» и БУЗОО «Поликлиника городской клинической больницы № 1 им. Кабанова А.Н.». Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Дизайн observationalного испытания утвержден Этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава РФ (протокол № 63 от 9 октября 2014 г.) и не противоречит типовому протоколу клинической апробации в приказе Министерства здравоохранения РФ от 10 июля 2015 г. № 433н. До включения в испытание у всех участников было получено письменное информированное согласие. 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), регулярный прием бисопролола, исключение приема других пульсурежающих препаратов, ЧСС более 60 уд./мин. Была сформирована группа пациентов с недостигнутой оптимальной ЧСС, которым подбирали оптимальную, индивидуальную, эффективную дозу бисопролола с использованием разработанного алгоритма. Критерием достижения целевого результата в испытании считали ЧСС 55–60 уд./мин при отсутствии осложнений.

В отношении всех больных применяли специальный метод исследования – 5-минутную вариабельность сердечного ритма (VCP) с использованием аппаратно-программного комплекса «ВНС-микро» («НейроСофт», г. Иваново). При проведении 5-минутной VCP оценивали значение индекса напряжения (ИН) в фоновой пробе, если он был менее 104,5 у.е. – прогноз достижения оптимальной ЧСС расценивался как положительный. Если же ИН был  $\geq 104,5$  у.е., дополнительно проводили исследование Arg389Gly полиморфизма гена ADRB1 методом полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени на базе лаборатории фармакогеномики ФГБУ «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН город Новосибирск. При носительстве аллеля Gly прогноз достижения оптимальной ЧСС также был положительным, при отсутствии аллеля Gly учитывали возраст: у больных 46 лет и старше прогноз был отрицательным. Пациентам моложе 46 лет оценивали общую мощность спектра (TP) VCP в фоновой пробе: прогноз был положительным при значениях  $TP \geq 1309$  мс и отрицательным при меньших значениях TP.

При отрицательном прогнозе достаточной эффективности бисопролола к нему добавляли ивабрадин в дозе 5 мг 2 раза в день, при положительном – рассчитывали его стартовую дозу с помощью онлайн-калькулятора, разработанного авторами и размещенного в свободном доступе в сети Интернет «Расчетбисопролола», предварительно оценив данные анамнеза, теста с 6-минутной ходьбой, данные исследования эхокардиографии, выполненной за последние 6 месяцев, а также показатели 5-минутной VCP в фоновой и активной ортостатической пробах. Далее начинали титрацию бисопролола с рассчитанной дозы,

увеличивая ее на 1,25 при необходимости 1 раз в неделю.

У пациентов, включенных в обсервационное испытание (n=20), рассчитывали долю достигших оптимальной ЧСС, а также время, затраченное на подбор эффективной дозы. Далее эти данные сравнивали с результатами предыдущего исследования авторов, без использования разработанной методики (n=107) [9, 10].

Статистический анализ осуществлен с помощью пакета прикладных программ Stat Soft Statistica 6.13 for Windows и редактора электронных таблиц Excel. Количественные данные на предварительном этапе статистического анализа оценивали на нормальность распределения по критерию Shapiro–Wilk. Непрерывные переменные представлены в виде медианы (Me (25;75)). Номинальные данные представлены в виде относительных частот объектов исследования (n= (%)). Для оценки различий количественных данных использовали критерий Mann–Whitney U-test, для номинальных данных – Fisher test. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

### Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая характеристика пациентов, включенных в обсервационное испытание, была сопоставима с клинической характеристикой больных в предыдущем исследовании авторов [9, 10] методом поперечного среза (табл.).

#### Сравнение клинических характеристик пациентов в обсервационном испытании и в предыдущем исследовании

Показатель	Предыдущее исследование (n=107)	Обсервационное испытание (n=20)
Возраст *, лет, Me (V25;V75)	56 (51;59)	56 (50; 61)
Пол (м/ж)*, n=(%)	93 (86,9) / 14 (13,1)	14 (70)/ 6 (30)
САД/ДАД*, мм рт. ст., Me (V25;V75)	110 (105; 110)/ 70 (65; 70)	110 (110;115)/ 70 (60; 75)
ЧСС покоя, уд./мин, Me (V25;V75)	63,5 (58,5; 68,0)	59 (57; 60)
Доза бисопролола*, мг	5 (2,5;7,5)	5 (1,25; 7,5)
Количество человек с ФК стенокардии I/ II/ III*, n=(%)	22 (20,6)/ 49 (45,8)/ 36 (33,6)	4 (20)/12 (60)/ 4 (20)
Давность последнего инфаркта миокарда*, лет, Me (V25;V75)	2 (1; 3)	2 (1;3)
Количество человек со стадией ХСН I/ ПА*, n=(%)	22(20,6)/ 85(79,4)	4 (20)/ 16 (80)

Количество человек с ФК ХСН 1/2/3*, n=(%)	38(35,6)/53(49,5)/ 16(14,9)	5 (25)/ 12 (60)/ 3 (15)
ИМТ *, кг/м2, Me (V25;V75)	29,3 (26,5; 32,6)	29,5 (26,7; 32,9)

Примечание: \* $p > 0,05$ .

По результатам проведенных исследований (анализ клинических данных, ВСП, исследование Arg389Gly полиморфизма гена ADRB1) у 14 пациентов, включенных в наблюдательное испытание, прогноз достаточной эффективности бисопролола был положительным (рис. 1).

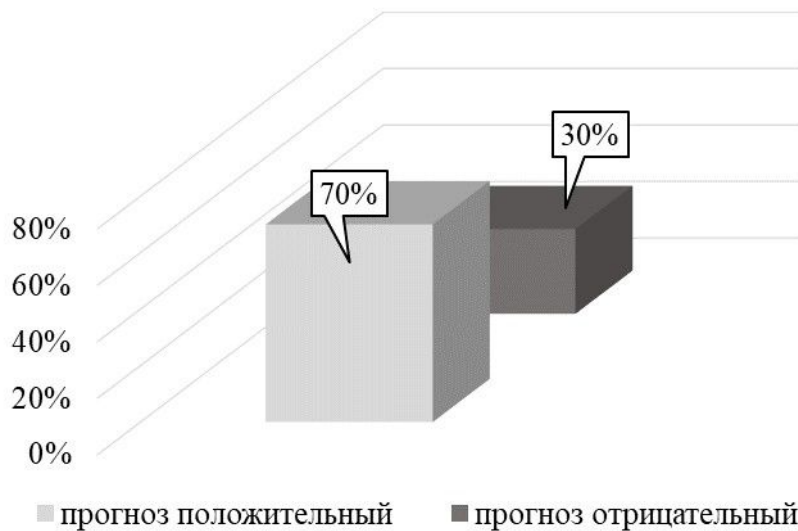


Рис. 1. Прогноз достижения оптимальной ЧСС у больных стабильной ИБС, перенесших ИМ, включенных в наблюдательное испытание, на фоне лечения бисопрололом

У 10 пациентов с положительным прогнозом эффективности бисопролола ИН в фоновой пробе ВСП был менее 104,5 у.е., что позволило после проведения теста с 6-минутной ходьбой и анализа анамнестических данных и показателей ЭхоКГ, выполненной в последние 6 месяцев, на первом же амбулаторном приеме рассчитать индивидуальную исходную дозу бисопролола по разработанной авторами в предыдущем исследовании формуле, используя онлайн-калькулятор (свидетельство о регистрации электронного ресурса № 23781, выдано ФГБНУ ИУО РАО и ОФЭРНиО 15 сентября 2018 г.).

У 4 пациентов с положительным прогнозом эффективности лечения бисопрололом ИН был более 104,5 у.е., им провели генотипирование, результат которого оценили на втором амбулаторном посещении, трое из них имели полиморфизм Arg389Gly гена ADRB1, а один пациент не имел этого полиморфизма, однако его возраст был моложе 46 лет и общая мощность спектра в фоновой пробе ВСП у него была больше 1390 мс. Таким пациентам на

втором амбулаторном приеме провели тест с 6-минутной ходьбой и также рассчитали индивидуальную исходную дозу бисопролола, оценив клинические данные, другие показатели ВСП в фоновой и ортостатической пробах и показатели ЭхоКГ, проведенной в последние 6 месяцев.

У всех пациентов с положительным прогнозом эффективности бисопролола была достигнута целевая ЧСС. Медиана времени подбора эффективной дозы бисопролола составила 3,4 (1,0; 5,2) недель и колебалась от 1 до 6,5 недель.

Все пациенты, которым титрация дозы бисопролола начиналась с расчетной, хорошо переносили назначенное лечение, САД не снижалось менее 110 мм рт. ст., а ДАД менее 75 мм рт. ст., не было отмечено ни одного случая проявления побочных эффектов.

У 6 (30%) пациентов прогноз эффективности бисопролола был отрицательным. У них по результатам ВСП во время первого врачебного посещения ИН был более 104,5 у.е., произведен забор крови на генетический полиморфизм. Во время второго посещения оценивались результаты генотипирования: у всех шестерых отсутствовал полиморфизм Arg389Gly гена ADRB1, и, учитывая возраст старше 46 лет, было принято решение не увеличивать дозу бисопролола, а сразу назначить комбинацию препаратов бисопролола и ивабрадина в дозе 5 мг 2 раза в день. При третьем врачебном посещении у 4 из них достигнута ЧСС 55–60 уд./мин, двоим понадобилось увеличение дозы ивабрадина до 7,5 мг 2 раза в день с последующим достижением целевой ЧСС, зафиксированном на четвертом посещении.

Чтобы оценить клиническую эффективность разработанной методики, сравнили степень достижения целевого результата в проведенном наблюдательном и предыдущем исследовании (рис. 2).

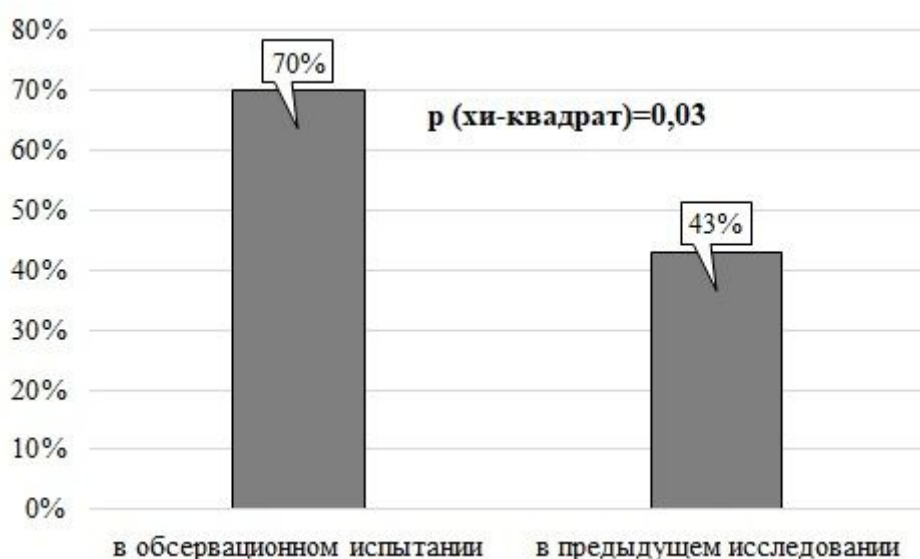


Рис. 2. Сравнение достижения целевого результата проведенного проспективного обсервационного испытания с результатом предыдущего исследования поперечного среза

Медиана времени подбора эффективной дозы бисопролола в обсервационном испытании была достоверно меньше более чем в 2 раза по сравнению с аналогичным показателем в предыдущем исследовании поперечного среза (рис. 3).



Рис. 3. Сравнение сроков титрации дозы бисопролола до эффективной для достижения оптимальной ЧСС в проведенном обсервационном и предыдущих исследованиях

Результаты обсервационного испытания демонстрируют преимущества подбора терапии бисопрололом у больных стабильной ИБС, перенесших ИМ, при использовании разработанного в предыдущем исследовании авторов алгоритма. Несмотря на сравнимую клиническую характеристику и прием сопоставимых доз бисопролола, у пациентов обсервационного испытания более чем в 2 раза сокращалось время подбора эффективной в достижении целевой ЧСС дозы этого препарата ( $p=0,03$ ), при этом большая доля пациентов достигла целевой ЧСС ( $p=0,03$ ). Одним из факторов такого результата оказалось то, что у половины респондентов по результатам 5-минутной ВСП уже на первом врачебном визите удалось сформировать достоверный прогноз эффективности бисопролола без оценки генетического полиморфизма и подобрать индивидуальную эффективную стартовую дозу бисопролола, которая позволила в короткое время добиться снижения ЧСС до 55–60 уд./мин.

Таким образом, проведенное обсервационное испытание подтвердило целесообразность применения в клинической практике разработанного авторами алгоритма подбора терапии бисопрололом больных стабильной ИБС, перенесших ИМ.

## Заключение

При использовании авторской методики подбора терапии бисопрололом больных стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда, достоверно чаще достигается оптимальная ЧСС и сокращается более чем в 2 раза срок подбора его индивидуальной эффективной дозы в реальной клинической практике.

### Список литературы

1. Самородская И.В., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Старинская М.А. Анализ показателей смертности от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2006 и 2015 годах // Российский кардиологический журнал. 2017. № 11 (151). С. 22-26. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-11-22-26.
2. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. Методические рекомендации / под ред. С.А. Бойцова, А.Г. Чучалина. 2014. [Электронный ресурс]. URL: [https://www.gnicpm.ru/UserFiles/Metod\\_rek\\_disp\\_nabl.pdf](https://www.gnicpm.ru/UserFiles/Metod_rek_disp_nabl.pdf) (дата обращения: 27.06.2019).
3. Клиническая фармакология: учебник / Под ред. В.Г. Кукес, Д.А. Сычева, 5-издание. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2017. 1024 с.
4. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. 2014. № 7 (111). С. 7-79. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-7-7-79.
5. Balode I., Mintāle I., Latkovskis G., Jēgere S., Narbutė I., Bajāre I., Greenlaw N., Steg P.G., Ferrari R., Ērglis A. Insufficient control of heart rate in stable coronary artery disease patients in Latvia. *Medicina (Kaunas)*. 2014. vol. 50. no. 5. P. 295-302. DOI: 10.1016/j.medici.2014.10.005.
6. White H.L., de Boer R.A., Maqbool A., Greenwood D., van Veldhuisen D.J., Cuthbert R., Ball S.G., Hall A.S., Balmforth A.J. An evaluation of the beta-1 adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals with heart failure: a MERIT-HF sub-study. *Eur J Heart Failure*. 2003. vol. 5. no 4. P. 463-468. DOI: 10.1016/s1388-9842(03)00044-8.
7. Allen J.E., Knight S., McCubrey R.O., Bair T., Muhlestein J.B., Goldberger J.J., Anderson J.L.  $\beta$ -blocker dosage and outcomes after acute coronary syndrome. *Am. Heart. J.* 2017. no. 184. P. 26-36. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.10.012.
8. Sorbets E., Steg P.G., Young R., Danchin N., Greenlaw N., Ford I., Tendera M., Ferrari R., Merkely B., Parkhomenko A., Reid C., Tardif J.C., Fox K.M.  $\beta$ -blockers, calcium antagonists, and mortality in stable coronary artery disease: an international cohort study. *Eur. Heart. J.* 2018. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy811.
9. 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. С. 68-73. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-5-68-73.

10. Замахина О.В., Бунова С.С., Николаев Н.А. Способ расчета оптимальной стартовой дозы бисопролола больным стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда с сохраненным синусовым ритмом // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 6. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28232> (дата обращения: 27.06.2019).