

11. Franklin SS et al. Predictors of diastolic hypertension: The Framingham heart study. *JACC* 2004; 43: A444–449.
12. Fernandez-Escribano Hernandez M, Suarez Fernandez C, Saez Vaquero T et al. Relationship between pulse pressure and clinical cardiovascular damage in elderly subjects of EPICARDIAN study. *Rev Clin Esp* 2007; 207 (6): 284–90.
13. Benetos A, Safar M, Rudnicbi A et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410–5.
14. Nair GV, Chapat LA, Vittinghoff E, Herrington DM. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Investigators. Pulse pressure and cardiovascular events in postmenopausal women with coronary heart disease. *Chest* 2005; 127 (5): 1498–506.
15. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivilingh S. Serum uric acid and risk for cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *J Hypertens* 1999; 34: 144–50.
16. Domanski MJ, Davis BR, Pfeffer MA et al. Isolated systolic hypertension: prognostic information provided by pulse pressure. *Hypertension* 1999; 34: 375–80.
17. Selker HP, Besbansky J, Schmid CH. Presenting pulse pressure predicts thrombolytic therapy-related intracranial hemorrhage. Thrombolytic predictive instrument (TPI) project result. *Circulation* 1994; 90: 1657–61.
18. Peters R, Beckett N, Fagard R et al. Increased pulse pressure linked to dementia: further results from the Hypertension in the Very Elderly Trial – HYVET. *J Hypertens* 2013; 31 (9): 1868–75.
19. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D. Systolic Blood Pressure, Diastolic Blood Pressure, and Pulse Pressure as Predictors of Risk for Congestive Heart Failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 2003; 138 (1): 10–6.
20. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ et al. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 1999; 281: 634–9.
21. Fesler P, Safar ME, du Cailar G et al. Pulse pressure is an independent determinant of renal function decline during treatment of essential hypertension. *J Hypertens* 2007; 25 (9): 1915–20.
22. Arulkumaran N, Diwakar R, Tahir Z et al. Pulse pressure and progression of chronic kidney disease. *J Nephrol* 2010; 23 (2): 189–93.
23. Briet M et al. Longitudinal study: Central pulse pressure is an independent determinant of end stage renal disease. *JASN* 2011.
24. Perry M, Miller P, Fornoff J et al. Early predictor of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25 (Pt. 1): 587–94.
25. Lee ML, Rosner BA, Weiss ST. Relationship of blood pressure to cardiovascular death: the effects of pulse pressure in the elderly. *Ann Epidemiology* 1999; 9: 101–7.
26. Domanski ML, Mitchell GF, Norman JE et al. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 951–8.
27. Abernethy J, Borhani NO, Hawkins CM et al. Systolic blood pressure as an independent predictor of mortality in the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Am J Prev Med* 1986; 2: 123–32.
28. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Distribution and determinants of cardiovascular events during 20 years of successful antihypertensive treatment. *J Hypertension* 1998; 16: 761–9.
29. London G, Schmieder R, Calvo C, Asmar R. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: The X-CELLENT study. *Am J Hypertens* 2006; 19: 113–21.
30. Nedogoda S. Indapamide SR versus hydrochlorothiazide for the treatment of systolic hypertension in older people. *Eur Heart J* 2005; 26: 612.
31. Глезер М.Г. Пульсовое АД: почему это важно? М.: Медиком, 2013; с. 1.
32. Мартынов А.И., Терновой С.К., Остроумова О.Д. и др. Особенности изменения растяжимости аорты у пожилых больных на фоне длительной терапии различными классами гипотензивных средств (по данным магнитно-резонансной томографии). *Кардиология*. 2002; 42 (5): 19–22.
33. Сайгигов Р.Т., Глезер М.Г. Мета-аналитический подход в изучении антигипертензивной эффективности индапамида с контролируемым высвобождением в терапии больных с артериальной гипертензией (по данным открытых исследований). *Артериальная гипертензия*. 2010; 16 (1): 52–61.
34. Del Rio M, Chulia T, Merchan-Perez A et al. Effects of indapamide on atherosclerosis development in cholesterol-fed rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25 (6): 973–8.

β-Адреноблокаторы: нереализованность задач или неготовность врачей в Российской Федерации к оптимизации лечения?

И.В.Фомин, Д.С.Поляков

ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России

Резюме

Цель исследования. Эффективным контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС) считается достижение пульса до 50–60 уд/мин у пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда и до 50–70 уд/мин для больных со стабильной стенокардией. Предполагая, что в Российской Федерации часто используют низкие дозы β-адреноблокаторов (β-АБ), был поставлен вопрос: «Насколько часто встречается тахикардия среди больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), существуют ли стратегические подходы к достижению целевых показателей ЧСС у данной категории пациентов в реальной клинической практике и как часто используются β-АБ у пациентов, для которых эта группа лекарственных препаратов является базисными средствами?»

Материалы и методы. Работа осуществлена в рамках российского эпидемиологического исследования репрезентативной выборки Европейской части РФ «ЭПОХА». Все пациенты с ИБС и ХСН были разделены на две подгруппы: не получающие хронотропных лекарственных средств и получающие хотя бы один хронотропный препарат (β-АБ, антагонисты кальция I и 3-го типов, гликозиды).

Результаты и обсуждение. В репрезентативной выборке «ЭПОХА» у здоровых лиц (без клинических проявлений ИБС) тахикардия была диагностирована в 7,1% случаев. Почти все респонденты без ИБС (87,3%) имели нормальную ЧСС от 61 до 80 уд/мин. Число респондентов без ИБС, имеющих ЧСС от 70 до 79 уд/мин (54,1%), оказалось достоверно меньше, чем пациентов с таковым ритмом при любой форме ИБС ($p < 0,001$).

В популяции больных с ХСН был установлен клинический симптом тахикардии среди 73,5% пациентов.

Анализ назначенной терапии β-АБ у больных с ХСН показал, что в 54% случаев применение β-АБ не привело к эффективному контролю ритма у больных с ХСН. Рекомендованные β-АБ для лечения ХСН применяли только 36,2% пациентов.

Выводы. Раннее внутривенное введение β-АБ (препарата Беталок) перед чрескожным вмешательством на коронарных артериях уменьшает размер инфаркта и увеличивает фракцию выброса левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Отвечая на поставленный вопрос в названии статьи, можно ответить: врачи сегодня не готовы к активному назначению и достижению целевых доз β-АБ. Эта ситуация сразу же формирует нереализованность задач в плане оптимизации терапии и снижения рисков сердечно-сосудистой смертности при ИБС и ХСН.

Ключевые слова: тахикардия, контроль частоты сердечных сокращений, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность.

β-Blockers: the lack of task implementation or the unwillingness of doctors in the Russian Federation to optimize the treatment?
 IV Fomin, D.S. Polyakov

Summary

The purpose of the study. The achieved heart rate of 50–60 beats per minute in patients after acute myocardial infarction, and up to 50–70 beats per minute for patients with stable angina is considered effective. Assuming that in Russia low doses of β-blockers are often used, the question was raised: «How common tachycardia can be in patients with coronary heart disease (CHD) and chronic heart failure (CHF), and whether there are strategic approaches to achieving the targets in heart rate in these patients in real clinical practice and are β-blockers often used in patients for whom this group of drugs is the basic one?»

Materials and Methods. Work carried out in the framework of the Russian epidemiological study of a representative sample of the European part of the Russian Federation. All patients with CHF and coronary artery disease were divided into two subgroups: heart rate reducers not receiving medicines and receiving at least one heart rate reducing drug (a β-blocker, calcium channel 1 and 3rd type (AK) blockers, glycosides).

Results and discussion. In a representative sample of the program in healthy individuals (without clinical manifestations of coronary artery disease) tachycardia was diagnosed in 7.1% of cases. Almost all respondents without CHD (87.3%) had normal heart rate from 61 to 80 beats per minute. Number of respondents without CHD with heart rate of 70 to 79 bpm. per min. (54.1%) turned out to be significantly less than that of patients with rhythm in any form of coronary artery disease ($p < 0,001$).

In a population of patients with CHF a clinical symptom of tachycardia was established in 73.5% of patients.

Analysis of the prescribed β-blockers therapy in patients with CHF showed that in 54% of cases the use of beta-blockers did not result in effective control of the rhythm in patients with CHF. β-Blockers recommended for the treatment of CHF were used only 36.2% of patients.

Conclusions. Early intravenous β-blockers (drug Betalok) use before percutaneous coronary intervention reduces infarct size and increases left ventricular ejection fraction in patients with myocardial infarction of ST segment elevation. Answering the question posed in the title, you can say: doctors are not ready to take an active position in prescribing and achieving the target doses of β-blockers. This situation immediately generates the lack of task implementation in terms of optimization of therapy and reduces the risk of cardiovascular mortality in coronary artery disease and heart failure.

Key words: tachycardia, heart rate monitoring, coronary heart disease, heart failure

Сведения об авторах

Фомин Игорь Владимирович – д-р. мед. наук, проф., лауреат премии Правительства РФ, зав. каф. внутренних болезней ГБОУ ВПО НижГМА. E-mail: fomin-i@yandex.ru
 Поляков Дмитрий Сергеевич – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней ГБОУ ВПО НижГМА

Прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и увеличение рисков развития их осложнений и смертности связаны с наличием у пациентов неконтролируемых артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии и тахикардии. В течение последних лет многократно изменялась система оценки рисков формирования самих ССЗ, но тахикардия не входила в ее структуру, хотя многие эпидемиологические исследования установили тесную связь между наличием независимо в покое или при физической нагрузке тахикардии и повышением риска общей и сердечно-сосудистой смертности в общей популяции [1, 2]. Эта закономерность становится более тесной, если в течение нескольких лет увеличивается тахикардия в покое [3]. И если данная зависимость у женщин после проведенных поправок на основные факторы риска развития сердечно-сосудистой смертности теряла высокую степень достоверности, то у мужчин, наоборот, она становилась более значимой [4]. Особенно важным фактором ухудшения прогноза жизни становится тахикардия в покое среди молодых, так как данное нарушение гемодинамики достоверно увеличивает риск внезапной коронарной смерти [5].

С формированием у больных ишемической болезни сердца (ИБС) или хронической сердечной недостаточности (ХСН), которые относят пациентов к группе очень высокого риска, тахикардия увеличивает свою значимость в ухудшении течения стабильной стенокардии (СС) и острого инфаркта миокарда (ОИМ), провоцирует прогрессирование стенокардии, увеличивая потребность в реваскуляризации, значительно утяжеляет течение ХСН и повышает число госпитализаций по поводу ХСН [6–10]. Медикаментозная брадикардия значительно снижает риски разрыва атеросклеротической бляшки [7], риск смертельного исхода у больных высоких функциональных классов (ФК) СС, ХСН или перенесших ОИМ. В исследованиях SIBIS-II и MERIT-HF было показано, что среди пациентов с ХСН ишемической этиологии, имевших брадикардию, был установлен более низкий уровень общей смертности [8, 9].

Эффективным контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС) считается достижение пульса до 50–60 уд/мин у пациентов после перенесенного ОИМ и до 50–70 уд/мин для больных, страдающих СС [11, 12]. В исследовании SHIFF впервые установлен максимальный порог ЧСС для больных с ХСН, который не должен превышать 70 уд/мин в покое [14].

Предполагая, что в РФ нередко используют низкие дозы β-адреноблокаторов (β-АБ) [15], напрашивается вопрос, насколько часто встречается тахикардия среди

больных с ИБС и ХСН, существуют ли стратегические подходы к достижению целевых показателей ЧСС у данной категории пациентов в реальной клинической практике и как часто используются β-АБ в лечении пациентов, для которых эта группа лекарственных препаратов представляет собой базисные средства?

Материалы и методы

Работа осуществлена в рамках российского эпидемиологического исследования репрезентативной выборки Европейской части РФ «ЭПОХА». В России была создана репрезентативная выборка в 2002 г., повторно обследовалась в 2007 г. В нее было включено 8 субъектов РФ: Кировская, Нижегородская, Оренбургская, Рязанская, Саратовская области, Ставропольский и Пермский край, Республика Татарстан, Чувашская Республика. В исследовании участвовали 359 врачей, которые в 87 районах РФ обследовали 8534 семьи и включили в репрезентативную выборку 19 503 респондента. Дизайн рандомизации представлен в журнале «Сердечная недостаточность» [16].

В исследовании «ЭПОХА» тахикардия определялась среди здоровых респондентов как ЧСС > 80 уд/мин, а для больных с ХСН и ИБС – более 70 уд/мин. Для пациентов, перенесших ОИМ, тахикардией считалась ЧСС > 60 уд/мин. Все пациенты с ИБС и ХСН были разделены на 2 подгруппы: не получающих хронотропных лекарственных средств (ХНЛС) и получающих хотя бы один хронотропный препарат (β-АБ, антагонисты кальция – АК – 1 и 3-го типа, гликозиды).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи Т-критерия Стьюдента при анализе параметрических показателей и критерия χ² при анализе непараметрических показателей.

Результаты и обсуждение

В репрезентативной выборке «ЭПОХА» у здоровых лиц (без клинических проявлений ИБС) тахикардия была диагностирована в 7,1% случаев. Почти все респонденты без ИБС (87,3%) имели нормальную ЧСС: от 61 до 80 уд/мин. Число респондентов без ИБС, имеющих ЧСС от 70 до 79 уд/мин (54,1%), оказалось достоверно меньше, чем пациентов с таковым ритмом при любой форме ИБС ($p < 0,001$); табл. 1. У больных, имеющих СС, выявлена ЧСС > 70 уд/мин среди 82,2% пациентов. После перенесенного ОИМ число таких пациентов было достоверно меньше (76,0%) по сравнению с выборкой больных, страдающих СС ($p < 0,01$). Достижение целевой ЧСС < 60 уд/мин у пациентов после перенесенного ОИМ оказалось возможным только у 7,2% пациентов.

В популяции больных с ХСН был установлен клинический симптом тахикардии среди 73,5% пациентов. ЧСС < 60 уд/мин была выявлена у 8,7% больных с ХСН. ЧСС в пределах от 61 до 70 уд/мин диагностирована у 17,8% пациентов, а относительная тахикардия (от 71 до 80 уд/мин) была установлена у 44,5% исследуемых. ЧСС > 80 уд/мин была установлена у 29,0% больных с ХСН.

Средняя ЧСС (ЧСС_{ср}) в группе больных с ИБС (78,4±9,0 уд/мин), а также среди респондентов без ИБС (73,3±7,4 уд/мин) оказалась статистически высокостойчивой ($p < 0,0001$). ЧСС_{ср} в группе больных с ИБС и в группе пациентов после ОИМ (77,4±10,4 уд/мин) достоверно не различалась ($p = 0,36$).

Эффективный контроль ЧСС у больных с ИБС был проведен на фоне применения пациентами препаратов, урежающих ЧСС. На I этапе исследована частота назначений данной группы лекарственных средств. Наиболее часто принимались β-АБ пациентами с ИБС (44,1%), но только 73,6% пациентов, имеющих СС, постоянно использовали β-АБ в лечении своего заболевания. Остальные больные использовали β-АБ курсами или при формировании приступа тахикардии. АК использованы в терапии у 14,9% пациентов (ХНЛС присутствовали у каждого четвертого пациента – это 24%). Гликозиды принимались 7,1% пациентов.

Контроль ритма (ЧСС < 70 уд/мин) отмечался лишь у 1/3 (29,6%) респондентов, принимающих любой β-АБ. Только 13,7% пациентов с ИБС контролировали ЧСС в необходимом диапазоне при однократном измерении пульса. Из всех пациентов, принимающих β-АБ, пролонгированные средства применялись только каждым пятым (20,4%) пациентом. Таким образом, контроль ЧСС в течение суток среди больных с ИБС составил только 6,0% случаев. Среди больных с ОИМ в анамнезе, получавших терапию β-АБ, брадикардия при ЧСС < 60 уд/мин не была достигнута ни в одном случае, а доля респондентов с ЧСС от 61 до 70 уд/мин составила всего лишь 27,3%. Таким образом, ни один пациент после перенесенного ОИМ не имел контролируемой и целевой ЧСС, и только 6,0% пациентов, имеющих СС, достигли оптимальных значений ЧСС. Частота применения β-АБ на популяционном уровне не сможет оказать влияние на прогноз больных с ИБС.

Анализ назначенной терапии β-АБ у больных с ХСН показал, что в 54% случаев применение β-АБ не привело к эффективному контролю ритма у больных с ХСН. Рекомендованные β-АБ для лечения ХСН применялись только 36,2% пациентов.

Отсутствие эффективного контроля за ЧСС у больных очень высокого риска зависит от двух основных причин. Первая заключается в том, что врачи чаще всего начинают назначать ХНЛС при обнаружении ЧСС > 80 уд/мин, что расценивают как наиболее плохой прогноз. При отсутствии ЧСС > 80 уд/мин сохраняется стратегия выжидания. Вторая причина, несомненно, заключается в тактике очень малых доз β-АБ, которые используются в реальной клинической практике (табл. 2). Это привело к парадоксальному показателю: независимо от пола у пациентов, имеющих какие-либо ССЗ (ИБС, ХСН, перенесенный ОИМ), при случайном осмотре диагностировались совершенно одинаковые показатели ЧСС_{ср} при двух разных стратегиях – применении ХНЛС и их отсутствии (табл. 3).

Таким образом, в реальной клинической практике нет стратегических подходов к назначению ХНЛС и достижению целевой ЧСС, а также отсутствуют тактические подходы эффективного контроля ЧСС, что является провоцирующим фактором более тяжелого течения ИБС.

В трехлетнем регистре REACH β-АБ принимались 70% пациентов, перенесших ОИМ, а больные высокого риска использовали данную группу в 20% случаев. В ходе исследования не анализировались типы применяемых β-АБ, их дозы и постоянство приема. Определенно, недостаточные дозы β-АБ и отсутствие контроля ЧСС привели к недостоверному улучшению прогноза жизни больных после перенесенного ОИМ и даже к достоверному ухудшению прогноза жизни у пациентов высокого риска [17]. Известно, что одномоментное прекращение приема β-АБ может приводить к значительному повышению риска сердечно-сосудистых осложнений и ухудшению прогноза жизни. В целях снижения популяционных или относительных рисков смертельного исхода необходим жесткий контроль ЧСС, что требует использования высоких доз β-АБ. Совершенно логично, что у врача должна сформироваться тактика в плане использования β-АБ: титрация β-АБ заканчивается только тогда, когда ЧСС эффективно контролируется в течение суток и соответствует оптимальному диапазону (при ИБС, АГ и ХСН – менее 70 уд/мин, а после перенесенного ОИМ – менее 60 уд/мин). В реальной клинической практике врач, назначив 1 раз минимальную дозу препарата, к сожалению, останавливается и не продолжает активно титровать β-АБ до достижения оптимального контроля ЧСС.

В исследовании MERIT-HF титрационная активность в течение 8 нед закончилась только тогда, когда был достигнут целевой уровень ЧСС – 67 уд/мин у пациентов с ХСН [18]. В тактике титрационной активности были созданы 2 группы: с медленной титрацией Беталока 30К (n=604) и с быстрой титрацией (n=1202). Клинически группы были сравнимы по показателям наличия отеков, хрипов в легких, наличия набухших вен шеи и III тона. Гемодинамически группы почти не различались: уровень артериального давления (АД) 127/76 мм рт. ст. и ЧСС 81 уд/мин у пациентов с медленной титрацией β-АБ (группа МТ) и АД 131/80 мм рт. ст. и ЧСС 83 уд/мин в группе с быстрой титрацией β-АБ (группа БТ).

В группе МТ достоверно чаще встречались более пожилые пациенты (65,9 года), чаще диагностированы перенесенный ОИМ (54%) и более тяжелая ХСН по сравнению с группой БТ (62,5 года и 44% соответственно). Начальные титрационные дозы в группах были 12,5 мг Беталока 30К. В группе БТ у 57% пациентов начальная доза титрации была 25,0 мг/сут. Каждые 2 нед доза препарата удваивалась. Достижение целевой ЧСС 67 уд/мин достигнуто в группе МТ на средней дозе 76 мг Беталока 30К (9% – 25 мг, 30% – 50 мг, 56% – 100 мг, более 100 мг – у 5% пациентов). В группе БТ был достигнут целевой ритм при средней дозе 192 мг (16% – 150 мг, 84% – 200 мг). В группе плацебо ЧСС осталась в диапазоне тахикардии – 80,2 уд/мин (снижение ЧСС произошло всего лишь на 2,8 уд/мин). Более низкие дозы препарата были связаны только с тремя причинами: выраженной брадикардией (10,4%), гипотонией (8,4%) и прогрессирующим ХСН (6,7%).

Таблица 1. Эффективность контроля ЧСС у больных с ИБС, ХСН и после перенесенного ОИМ независимо от принимаемой хрононегативной терапии

Патология	ЧСС _{ср}	ЧСС > 70 уд/мин, п, %	ЧСС < 60 уд/мин, п, %	Постоянный прием β-АБ, %	Достижение целевой ЧСС на фоне β-АБ
Здоровые	73,3±7,4	59,7	5,6	НС*	НС
ИБС	78,4±9,0	82,2	7,0	32,5	6,0
После ОИМ	77,4±7,6	76,0	7,2	44,6	0
ХСН	75,2±9,1	73,5	8,7	36,2	5,4

*НС – нет смысла.

Общая смертность в течение 1 среднего года составила в группе МТ 8,0% и в группе БТ – 6,2%, что по сравнению с группой плацебо (10,8% в 1 год) было высокодостоверно. Это привело к снижению риска общей смерти до 38%, что также оказалось высокодостоверным. Очень важно с экономической точки зрения современного ведения пациентов с ХСН достичь максимального снижения числа госпитализаций по поводу прогрессирования ХСН. В исследовании получено, что снижение риска повторных госпитализаций в группе БТ Беталока 3ОК произошло на 62% в течение полутора лет наблюдения и только на 40% – в группе МТ. Не только экономическая эффективность проявляется в данных цифрах. Известно, что любая госпитализация, связанная с прогрессированием ХСН, в дальнейшем утяжеляет течение основного заболевания и повышает риск развития тяжелых осложнений ХСН.

Комбинированная конечная точка (общая смертность и госпитализации) достоверно снижена на 22% (RR=0,78; 0,68–0,89) уже в течение 90 дней у пациентов с ЧСС>76 уд/мин. Более агрессивное снижение ЧСС привело к лучшему результату [19]. К окончанию исследования в группе лечения β-АБ ритм ЧСС установился 62±10 уд/мин (ритм ниже 60 уд/мин диагностирован у 67% пациентов).

В реальной клинической практике довольно легко и достаточно дешево контролировать гемодинамические показатели у пациентов с ССЗ. Как повышение АД, так и выраженная тахикардия приводят к достоверному ухудшению прогноза жизни больных данной категории [10, 13]. Применение пролонгированных β-АБ позволяет эффективно в течение суток контролировать в пределах целевого ритм и достоверно улучшает контроль за уровнем АД. Идея поиска более слабой гипотензивной группы витала последние 15 лет до опубликования крупной работы в 2009 г. M.Law и J.Morris [20]. Анализировалась эффективность снижения АД всех гипотензивных групп при длительном лечении больных АГ с использованием разных доз и комбинаций. Оказалось, что интенсивность снижения АД зависит от используемой дозы препарата, комбинации лекарственных средств и начального уровня АД, при котором назначены гипотензивные средства. Ни одна группа современных лекарственных средств не имела преимуществ в отношении интенсивности снижения АД и зависела только от дозы препарата. Наиболее интересным и важным результатом данного анализа оказалось, что у больных, страдающих АГ и ИБС, при применении β-АБ против других гипотензивных средств, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и сартаны, не было получено менее слабого влияния на профилактику сердечно-сосудистых осложнений. По сравнению с другими антигипертензивными средствами β-АБ более эффективны в профилактике кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ХСН или после перенесенного ОИМ [20].

Наиболее важными исследованиями являются те, которые подтверждают, что в острейшую фазу ОИМ препарат может изменить прогноз жизни или уменьшить зону повреждения миокарда, что в последующем, несомненно, улучшит прогноз пациента [21]. Крупный метаанализ, представленный N.Freemantle и J.Cleland в «Британском медицинском журнале» [22], показал, что раннее внутривенное применение β-АБ у больных с ОИМ достоверно улучшает прогноз (на 4%) в течение короткого времени, но отсроченный прогноз у этих пациентов улучшается на 22% в плане снижения смертности. Приоритетными средствами оказались пропранолол, метопролол тартрат, тимолол. В последующем рандомизированное исследование СОММТ уточнило, что раннее применение β-АБ внутривенно наиболее эффективно у пациентов с ОИМ, имеющих I ФК декомпенсации Killip. В этом случае достоверно снижался риск реинфарктов и фибрилляции желудочков [23]. Но у пожилых пациентов (старше 70 лет) с тяжелой гипотонией (систолическое АД<120 мм рт. ст.) и наличием клинических проявлений острой декомпенсации (II ФК по Killip и выше) применение β-АБ приводило к достоверному повышению риска кардиогенного шока в первые 24 ч заболевания. Исследование повторило данные TIMI-III, где применение альтеплазы и раннее внутривенное введение β-АБ приводило к снижению риска формирования реинфаркта и повторных эпизодов стенокардии [24].

Эти данные заставили провести дальнейшие исследования на животных и с участием пациентов с определением профиля безопасности при раннем применении внутривенных β-АБ при остром поражении миокарда [25]. Полученные результаты показали достоверное уменьшение зоны некроза, однако отсутствие влияния на смертность в первые дни ОИМ. Все сказанное определило включение в рекомендации применение внутривенного β-АБ у больных с ОИМ при отсутствии противопоказаний в первые 24 ч процесса и перевод на таблетированные формы как можно раньше [26, 27].

Все указанные исследования прицельно не изучали влияние внутривенного применения β-АБ у пациентов с ОИМ и подъемом сегмента ST (ОИМпST), которым планируется проведение первичного чрескожного вмешательства на коронарных артериях (ЧКВА). Целью последнего исследования было подтверждение ранее полученных данных об уменьшении размеров инфаркта после внутривенного введения β-АБ. Так как в большем числе исследований при ОИМ использовался метопролола тартрат, то и в исследовании METOCARD-CNIC было выбрано данное лекарственное средство в растворе для внутривенного введения (Беталок 0,1% – 5 мл) [28]. До проведения ЧКВА Беталок вводился внутривенно струйно каждые 2 мин по 5 мг 3 раза, после чего назначался Беталок в таблетках.

Таблица 2. Рекомендуемые и используемые дозы β-АБ в РФ

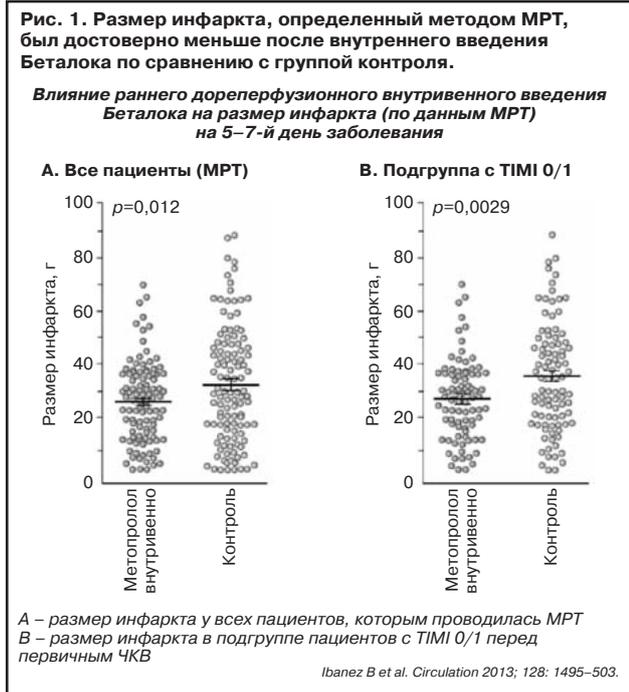
Исследуемый препарат	Начальная доза, мг – число раз	Поддерживающая доза, мг – число раз	РФ, мг/сут
Бисопролол	1,25 – 1	10 – 1	3,4
Карведилол	3,125 – 2	25 – 2	15,6
Метопролола сукцинат	12,5 – 1	200 – 1	56,3
Атенолол	12,5 – 1	100 – 1	53,2
Пропранолол	10 – 3	40 – 3	44,5
Соталол	40 – 2	160 – 2	98,6

Таблица 3. Гендерные различия эффективности контроля ЧСС среди больных, имеющих какое-либо ССЗ

Пол	Тахикардия, %	ЧСС без ХНЛС	ЧСС на фоне ХНЛС	p ХНЛС есть/ХНЛС нет
Мужчины	80,4	77,8±8,2	77,1±10,3	0,64
Женщины	83,3	78,7±9,5	76,4±9,8	0,09
p м/ж	0,66	0,27	0,93	

Противопоказаниями к применению β -АБ, как обычно, являлись острая декомпенсация Killip III и IV ФК, гипотония при систолическом АД < 120 мм рт. ст., брадикардия с ЧСС < 60 уд/мин, атриовентрикулярная блокада 2 и 3-й степени или применение в течение последних 24 ч любого β -АБ.

Рандомизация на активную терапию и плацебо проводилась в зависимости от длительности ОИМ: в первые 1,5 ч процесса и свыше. Продолжительность симптомов не должна была превышать 4,5 ч до начала терапии, и исключались пациенты, которым в течение 6 ч от начала приступа не было проведено ЧКВА. Анализ размера очага некроза проводился на 5–7-е сутки двумя методами: рассчитывалась площадь под кривой концентрации креатинфосфокиназы (КФК) и выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) с определением размера поражения.



По сравнению с плацебо размер очага некроза после введения Беталока достоверно был меньше ($25,6 \pm 15,3$ и $32,0 \pm 22,2$ г соответственно; $p=0,012$); рис. 1, 2. Процентная доля сохраненного миокарда также оказалась достоверно больше в группе получающих Беталок по сравнению с группой плацебо ($34,9 \pm 22,3$ и $27,7 \pm 23,7\%$ соответственно; $p=0,024$). Анализ ангиографических данных показал, что перед ЧКВА при нарушении коронарного кровотока высокой степени (0–1 по классификации TIMI) применение Беталока эффективнее предупреждало формирование очага некроза (размер поражения $26,7 \pm 15,0$ и $34,4 \pm 20,0$ г соответственно; $p=0,0024$), чем при незначительном тромбозе (2–3 по классификации TIMI), где не было получено достоверных различий ($p=0,6$). Сходные результаты были получены и по второй методике. Площадь под кривой «концентрация–время уровня КФК» была достоверно меньше после введения β -АБ.

Клинически применение Беталока у данной категории пациентов достоверно предупреждало падение фракции выброса (ФВ); рис. 3. Важным фактом оказалось, что впервые при применении β -АБ не было обнаружено увеличения риска побочных гемодинамических осложнений в течение 24 ч ОИМ после введения Беталока. Полученные данные говорят о необходимости проведения фармакологической защиты сердца при ОИМ с помощью Беталока перед проведением ЧКВА у пациентов без выраженных гемодинамических нарушений. Проведение фармакологической защиты миокарда Беталоком позволяет достоверно уменьшить очаг поражения, сохранить высокой ФВ при отсутствии увеличения числа осложнений. Более раннее начало перорального приема Беталока (в течение последующих 48–72 ч) позволит активнее оттитровать ту дозу препарата, при которой будет достигнута ЧСС < 60 уд/мин. Достижение данной ЧСС достоверно снижает риски последующих сердечно-сосудистых осложнений. В целях максимально эффективного контроля в течение суток ЧСС и АД при стабильной гемодинамике необходимо перевести на пролонгированную форму Беталока ЗОК, что позволяет эффективно профилактировать сердечно-сосудистые события после перенесенного ОИМ.

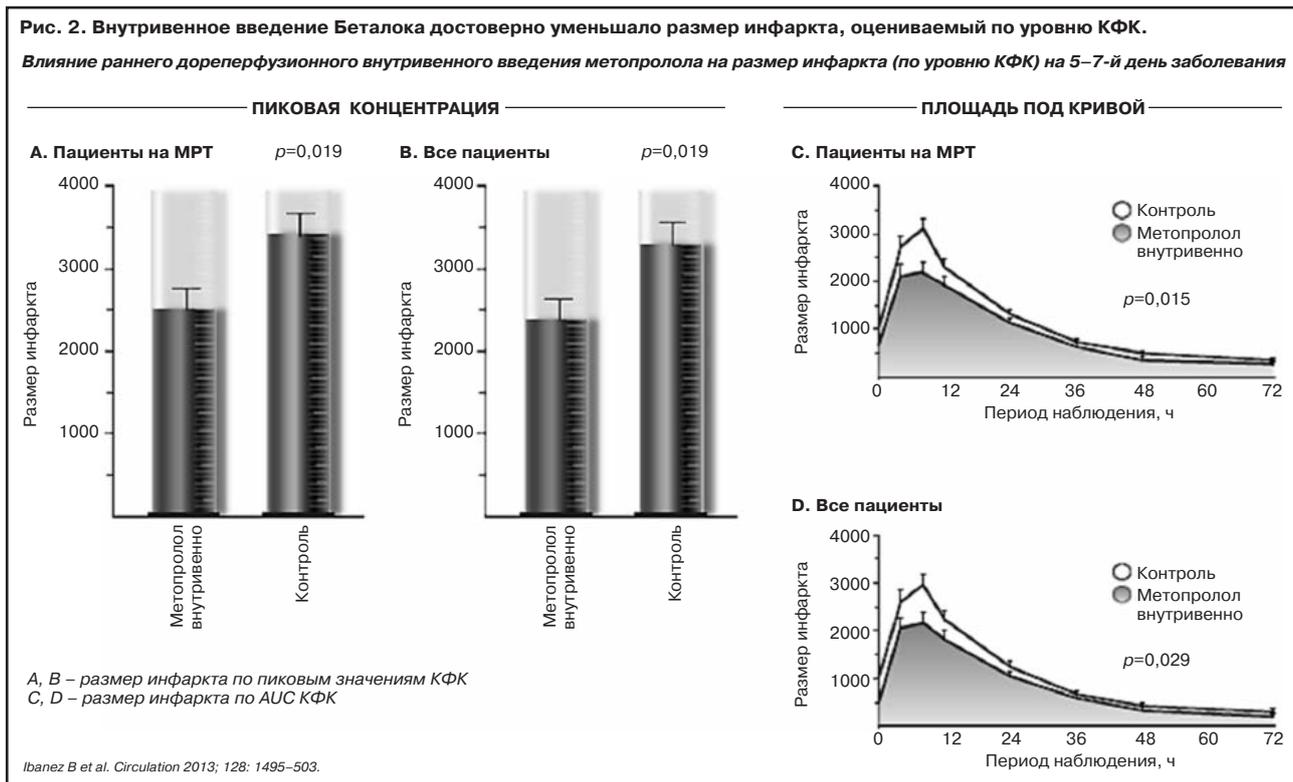
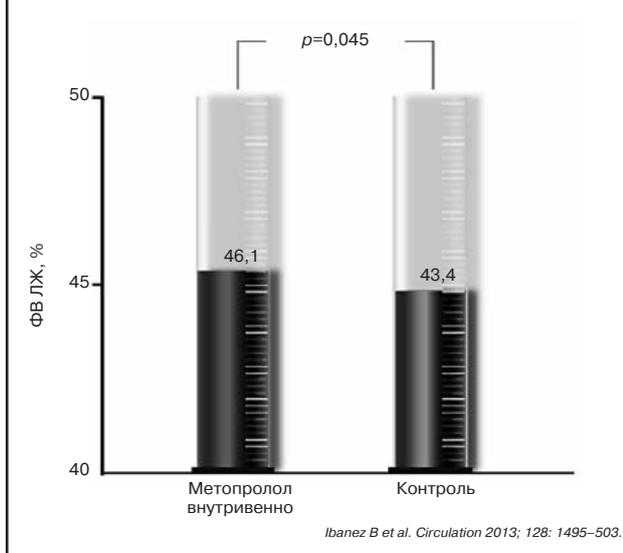


Рис. 3. ФВ ЛЖ была достоверно выше в группе внутривенного введения Беталока.

ФВ ЛЖ по данным МРТ через 5–7 дней после развития ОИМпСТ



Таким образом, раннее внутривенное введение Беталока перед ЧКВА уменьшает размер инфаркта и увеличивает ФВ левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ИМпСТ.

Среди врачей урежение ритма ассоциировано с назначением β-АБ, и можно было бы закончить обсуждение данной проблемы, но полученные результаты наших исследований говорят, что в реальной клинической практике необходимо:

- 1) переориентировать врачей на активную позицию назначения β-АБ. Не дожидаться формирования выраженной тахикардии, а назначать β-АБ в соответствии с выставленным диагнозом;
- 2) сохранить тактику активной титрации дозы β-АБ до достижения целевой ЧСС, при которой максимально улучшается прогноз жизни;
- 3) использование пролонгированных и кардиоселективных β-АБ – залог минимального числа побочных эффектов и наиболее безопасного и быстрого достижения контролируемых в течение суток гемодинамических показателей;
- 4) для β-АБ имеются показания при АГ, СС, ХСН, нарушениях ритма (наджелудочковая тахикардия, контроль ЧСС при фибрилляции предсердий, желудочковой экстрасистолии), при профилактике приступов мигрени, снижения смертности и риска повторного инфаркта в острейшую и острую фазы ОИМ. Все данные показания относятся к Беталоку и Беталоку ЗОК.

Отвечая на поставленный вопрос в названии статьи, можно сказать: врачи сегодня не готовы к активному назначению и достижению целевых доз β-АБ. Эта ситуация сразу же формирует нереализованность задач в плане оптимизации терапии и снижения рисков сердечно-сосудистой смертности при ИБС и ХСН. Необходимо сделать первый, но значительный шаг вперед...

Литература

1. Kristal-Boneh E, Silber H, Harari G, Froom P. The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality: Eight year follow-up of 3527 male Israeli employees (the CORDIS study). *Eur Heart J* 2000; 21: 116–24.
2. Seccareccia F, Pammozzo F, Dima F et al. Heart rate as a predictor of mortality: the MATISS project. *Am J Public Health* 2001; 91: 1258–63.
3. Jouven X, Empana JP, Escolano S et al. Relation of heart rate at rest and long-term (20 years) death rate in initially healthy middle-aged men. *Am J Cardiol* 2009; 103: 279–83.
4. Reunanen A, Karjalainen J, Ristola P et al. Heart rate and mortality. *J Intern Med* 2000; 247: 231–9.

5. Nauman J, Janszky I, Vatten LJ, Wisloff U. Temporal changes in resting heart rate and deaths from ischemic heart disease. *JAMA* 2011; 306: 2579–87.
6. Fox K, Ford I, Steg PG et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 817–21.
7. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001; 104: 1477–82.
8. CIBIS Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
9. The MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–7.
10. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–847.
11. Ferrari R. Prognostic benefits of heart rate reduction in cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2003; 5 (Suppl. G): G10–G4.
12. Kannel WB. Heart rate and cardiovascular mortality. The Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489–94.
13. 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; 34: 2949–3003.
14. Swedberg K, Komajda M, Bobm M et al. SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 875–85.
15. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Этиологические причины формирования ХСН в Европейской части Российской Федерации (госпитальный этап). *Сердечная недостаточность*. 2011; 6: 460–7.
16. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т. и др. Первые результаты Российского эпидемиологического исследования по ХСН (ЭПОХА–ХСН). *Сердечная недостаточность*. 2003; 4 (1): 17–8.
17. Bangalore S, Steg G, Deedwania P et al. b-Blocker Use and Clinical Outcomes in Stable Outpatients With and Without Coronary Artery. *JAMA* 2012; 308 (13): 1340–9.
18. Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F et al. Dose of Metoprolol CR/XL and Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 491–8.
19. Gottlieb S, Fisher ML, Kjekshus J et al. Tolerability of beta-blocker initiation and titration in the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Circulation* 2002; 105: 1182–8.
20. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665; doi: 10.1136/bmj.b1665
21. Larose E, Rodes-Cabau J, Pibarot P et al. Predicting late myocardial recovery and outcomes in the early hours of ST-segment elevation myocardial infarction: traditional measures compared with microvascular obstruction, salvaged myocardium, and necrosis characteristics by cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2459–69.
22. Freemantle N, Cleland J, Young P et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730–7.
23. Chen ZM, Pan HC, Chen YP et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1622–32.
24. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIM) II-B Study. *Circulation* 1991; 83: 422–37.
25. Bates ER. Role of Intravenous b-Blockers in the Treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction: Of Mice (Dogs, Pigs) and Men. *Circulation* 2007; 115: 2904–6.
26. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127: e362–e425.
27. Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–619.
28. Ibanez B, Macaya C, Sanchez-Brunete V et al. Effect of Early Metoprolol on Infarct Size in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary PCI: The METOCARD-CNIC Trial. *Circulation* 2013; 128: 1495–503.

— * —