

β-Адреноблокаторы и реальная клиническая практика в России: пропасть между пониманием доз β-адреноблокаторов и последующим прогнозом у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

И.В.Фомин[✉], Д.С.ПоляковФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России. 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1
[✉]fomin-i@yandex.ru

Представлен анализ приема β-адреноблокаторов (β-АБ) в трех эпидемиологических срезах исследования ЭПОХА. Респонденты в каждом срезе (2002, 2007, 2017 г.) были стратифицированы на 5 подгрупп: страдающие только артериальной гипертензией – АГ (подгруппа АГ), больные со стабильной стенокардией, но в анамнезе и клинически нет подтверждения острого инфаркта миокарда – ОИМ и хронической сердечной недостаточности – ХСН (подгруппа ишемической болезни сердца – ИБС); перенесшие ИМ, но не имеющие выраженных клинических проявлений ХСН (подгруппа ИМ); пациенты, сформировавшие ХСН по любой причине, но не имеющие в анамнезе ОИМ (подгруппа ХСН), и пациенты, имеющие клинические проявления ХСН после перенесенного ОИМ в анамнезе (подгруппа ИМ+ХСН). За 15 лет в Российской Федерации частота приема β-АБ увеличилась с 20% в разделе сердечно-сосудистой патологии до 30%. Наиболее чувствительными к применению β-АБ оказались пациенты с перенесенным ОИМ и ХСН. Пролонгированные β-АБ начали использоваться на популяционном уровне только в 2007 г., но частота приемов при любой сердечно-сосудистой патологии не превышает 50% порога, а достижение цели (контроля частоты сердечных сокращений) не превышает 10% уровня при любой патологии. Такая зависимость связана с приемом низких доз β-АБ. Ни в одном случае доза β-АБ не превышала 50% рекомендованной, что может быть отдельной причиной сердечно-сосудистой смертности на популяционном уровне в РФ.

Ключевые слова: β-адреноблокаторы, сердечно-сосудистые заболевания, эффективность лечения.

Для цитирования: Фомин И.В., Поляков Д.С. β-Адреноблокаторы и реальная клиническая практика в России: пропасть между пониманием доз β-адреноблокаторов и последующим прогнозом у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Системные гипертензии. 2017; 14 (3): 36–41. DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.36-41

Beta-blockers, and real clinical practice in Russia: the gap between the understanding of the doses of beta-blockers and subsequent prognosis in patients with cardiovascular disease

[Original article]

I.V.Fomin[✉], D.S.Polyakov

Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 603005, Russian Federation, Nizhny Novgorod, pl. Minina I Pozharskogo, d. 10/1

[✉]fomin-i@yandex.ru

For citation: Fomin I.V., Polyakov D.S. Beta-blockers, and real clinical practice in Russia: the gap between the understanding of the doses of beta-blockers and subsequent prognosis in patients with cardiovascular disease. Systemic Hypertension. 2017; 14 (3): 36–41. DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.36-41

Abstract

Presents an analysis of the reception beta-blockers in three epidemiological studies sections of the EPOKHA. Respondents in each slice (2002, 2007, 2017) were stratified into 5 subgroups: only suffering from hypertension – AH (subgroup AH), patients with stable angina pectoris, but in history and clinically has no evidence of acute myocardial infarction (AMI) and chronic heart failure (subgroup of coronary heart disease); after myocardial infarction, but do not have clinical manifestations of chronic heart failure (subgroup myocardial infarction); patients with acute myocardial infarction formed for any reason, but with no previous history of AMI (subgroup chronic heart failure), and patients with clinical manifestations of chronic heart failure after suffering AMI in anamnesis (subgroup myocardial infarction + chronic heart failure). During 15 years in the Russian Federation the frequency of administration of beta-blockers increased from 20% in the section of cardiovascular pathology to 30%. The most sensitive to the use of beta-blockers were patients with a history of AMI and chronic heart failure. Prolonged beta-blockers have been used at the population level only in 2007, but the frequency with any cardiovascular pathology does not exceed the 50% threshold, and the achievement of goals (control heart rate) does not exceed 10% of the level at any pathology. This dependence is associated with low-dose beta-blockers. In any case, the dose of beta-blockers did not exceed 50% of recommended that can be a separate cause of cardiovascular mortality at the population level in Russia.

Key words: beta-blockers, cardiovascular disease, the efficacy of treatment.

Прорыв в терапии использования новых лекарственных средств и новые инновационные технологии в лечении хронических заболеваний приводят к тому, что в реальной клинической практике происходит замена понятия «улучшение прогноза жизни пациента» понятием «обеспечение пациента высокими технологиями». В реальной жизни у современного врача формируется идеология «назначить», а не «достичь цели»; «применять лекарственные средства в соответствии с выявленными заболеваниями» (а с годами количество их становится все больше и больше, тем самым врач впадает в полипрагмазию), а не «методично титровать базисные лекарственные средства до оптимальной дозы с пониманием, что только оттитрованный препарат изменит прогноз жизни и в этом случае предупредит коморбидное или полиморбидное заболевание». Замена тактики применения базисных лекарственных средств на использование везде и все-

гда инновационных технологий значительно удорожает клинический случай с неоднозначным ответом на улучшение прогноза и качества жизни пациента.

Современная фармакология предлагает врачу все большее число лекарственных средств, что предопределяет замену «старых» препаратов на более современные.

Материалы и методы

В основе статьи использованы данные трех эпидемиологических срезов исследования ЭПОХА (2002, 2007 и 2017 г.) [1, 2]. Дизайн исследования ЭПОХА представляет собой создание репрезентативной выборки (19 503 респондентов) в 10 субъектах европейской части Российской Федерации (республики Татарстан, Чувашия, Пермский и Ставропольский края, Нижегородская, Воронежская, Оренбургская, Кировская, Рязанская, Саратовская области) [1]. Диагнозы артериальной гипертен-

зии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ) выставлялись на основании анамнеза, клиники и данных медицинской документации. Для выявления пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) среди респондентов в репрезентативной выборке были определены жесткие критерии постановки диагноза. Жесткими критериями постановки диагноза ХСН были наличие сердечно-сосудистого заболевания, одышки и слабости при обычной нагрузке, тахикардии (частота сердечных сокращений – ЧСС >80 уд/мин), отеков любой выраженности и слабости любой интенсивности [1].

Мы оценили частоту приемов β -адреноблокаторов (β -АБ) среди респондентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Опрос проводился непосредственно дома, где определялось, какие β -АБ пациент принимает на момент осмотра, доза, постоянно или курсами.

Респонденты были стратифицированы нами на 5 подгрупп: страдающие только АГ (подгруппа АГ), больные со стабильной стенокардией, но в анамнезе и клинически нет подтверждения ОИМ и ХСН (подгруппа ИБС); перенесшие инфаркт миокарда – ИМ, но не имеющие выраженных клинических проявлений ХСН (подгруппа ИМ); пациенты, сформировавшие ХСН по любой причине, но не имеющие в анамнезе ОИМ (подгруппа ХСН), и пациенты, имеющие клинические проявления ХСН после перенесенного ОИМ в анамнезе (подгруппа ИМ+ХСН).

Результаты

Обращает на себя внимание, что постоянный прием β -АБ был выявлен среди 18% пациентов независимо от формы заболевания в 2002 г., 21% пациентов принимали постоянно β -АБ в 2007 г. и только 26% – в 2017 г. Результаты приемов β -АБ в зависимости от сердечно-сосудистого заболевания представлены в табл. 1.

Анализируя полученные результаты, можно отметить, что частота применения β -АБ увеличивается с каждым срезом для

всех изучаемых подгрупп. За период с 2002 по 2017 г. назначение β -АБ среди пациентов с неосложненной АГ увеличилось почти в 3 раза, для пациентов с ИБС – в 4 раза, для пациентов с ИМ – в 2 раза. Среди пациентов с клиническими проявлениями ХСН рост частоты применения β -АБ увеличился не так значительно – всего лишь на 50%.

За период с 2007 по 2017 г. произошло статистически значимое увеличение доли пролонгированных β -АБ во всех изучаемых подгруппах. В 2017 г. почти всем пациентам, перенесшим ИМ, стали назначаться пролонгированные β -АБ, а по сравнению с 2007 г. частота их применения у данной категории пациентов увеличилась в 5 раз. В остальных подгруппах в 2017 г. доли респондентов, получающих пролонгированные β -АБ, оказались близки к 1/3, однако по сравнению с 2007 г. этот показатель увеличился в несколько раз.

Несмотря на то, что применение пролонгированных β -АБ в структуре терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями увеличилось, эффективность этой терапии на популяционном уровне остается достаточно низкой ввиду отсутствия адекватного контроля ЧСС (меньше 60 уд/мин для больных после перенесенного ИМ, меньше 70 уд/мин для всех остальных подгрупп). С другой стороны, если на момент 2007 г. частота достижения целевых значений ЧСС не превышала 2,5% случаев, то к 2017 г. отмечается положительная тенденция в виде почти 2-кратного увеличения данного показателя. Среди пациентов с неосложненной АГ отмечалось статистически значимое увеличение доли респондентов, контролирующих пульс, до 7%. Среди пациентов с перенесенным ОИМ или ХСН этот показатель стремится к нулю.

Средние дозы применяемых пролонгированных β -АБ представлены в табл. 2.

Мы не анализируем 2002 г., так как ни одного пролонгированного средства среди β -АБ в реальной клинической практике на популяционном уровне не было выявлено. Представленные в табл. 2 данные свидетельствуют о том, что за период с 2007 по 2017 г. не произошло статистически значимого изме-

Таблица 1. Частота приемов β -АБ и достижение целевых значений пульса по подгруппам

Заболевание	Частота применения β -АБ, %	Частота применения пролонгированных β -АБ, %	Частота достижения целевых значений ЧСС на пролонгированных β -АБ, %
2002 г.			
АГ	8,8	–	–
ИБС	12,9	–	–
ИМ	27,3	–	–
ХСН	27,2	–	–
ИМ+ХСН	28,6	–	–
2007 г.			
АГ	14,8*	3,7	0,4
ИБС	33,1*	6,1	1,1
ИМ	57,5**	10,0	2,5
ХСН	30,1	5,8	1,9
ИМ+ХСН	42,3	7,7	–
2017 г.			
АГ	21,4**	16,6*	7,0*
ИБС	44,0***	27,7*	4,2
ИМ	58,3	54,2*	–
ХСН	45,1***	27,5*	4,4
ИМ+ХСН	46,2	38,5**	–

* $p < 0,001$; ** $p = 0,001$; *** $p < 0,05$.

Примечание. Пролонгированные β -АБ – метопролол сукцинат, бисопролол, небиволол и карведилол.

Таблица 2. Средние дозы принимаемых пролонгированных β -АБ в 2007–2017 гг.*

Годы	2007	2017	<i>p</i>
	Медиана (1-й; 3-й квартили)	Медиана (1-й; 3-й квартили)	
Бисопролол	5 (2,5; 5)	5 (5; 5)	0,92
Карведилол	25	25	NA
Метопролол сукцинат	25 (25; 50)	25 (25; 50)	NA
Небиволол	5 (2,5; 5)	5 (5; 5)	0,94

*В выборке 2002 г. пролонгированных β -АБ не оказалось.

нения средних доз пролонгированных лекарственных средств. Отмечается, что ни один из исследуемых препаратов не превышает 50% порога рекомендованных доз. Это подтверждается ЧСС при осмотре пациентов. На фоне приема β -АБ средняя ЧСС составила $77,1 \pm 10,3$ уд/мин. Пациенты, не принимающие β -АБ, имели ЧСС $77,8 \pm 8,2$ уд/мин ($p=0,93$). При ретроспективном анализе оказалось, что врачи искусственно стратифицируют больных на категорию с ЧСС <80 уд/мин и не назначают β -АБ, а у пациентов с ЧСС >80 уд/мин назначаются начальные дозы препаратов, что приводит на популяционном уровне стремление контроля ЧСС к нулю.

Обсуждение

Представленная ситуация с группой β -АБ в реальной клинической практике РФ сложилась из-за нескольких причин. Основная причина – ятрогенная со стороны врача, которая легко поддерживается пациентами (43 побочных эффекта представлено в инструкции, риски отмены препарата). Вторая причина – неактивное использование рекомендованных доз β -АБ – активная пропаганда неэффективности β -АБ в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. 2012 г. – регистр REACH [3] показывает, что β -АБ в реальной жизни не влияют на прогноз у больных с ИБС, как до ОИМ, так и после перенесенного ИМ. В обсуждении эксперты утверждают, что ранее проведенные метаанализы контролируемых исследований показали снижение общей и сердечно-сосудистой смертности на β -АБ в эпоху до применения статинов и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [4]. Анализ N.Freemantle и соавт. 1999 г., включал в себя 82 рандомизированных исследования с участием 54 234 пациентов с максимальным наблюдением 1,4 года. Выявлено снижение общей смертности на 23% (95% доверительный интервал – ДИ 0,70–0,84) при долгосрочном наблюдении и только 4% (95% ДИ 0,85–1,08) – в краткосрочных исследованиях. Результаты исследований показали, что лекарства с собственной симпатомиметической активностью не влияют на прогноз. Наоборот, β -АБ без внутренней симпатомиметической активности с разной степенью кардиоселективности проявляют свою эффективность в плане снижения общей смертности: пропранолол 29% (95% ДИ 0,59–0,85), тимолол 41% (95% ДИ 0,46–0,77) и метопролол 38% (95% ДИ 0,40–0,96) [4]. Уже тогда была заявлена идея: «Нет одинаковых β -АБ!» [4]. В метаанализе N.Freemantle и соавт., на который ссылаются многие авторы, не было проведено оценки эффективности β -АБ по разным дозам, достижения цели ЧСС.

В истории много примеров стратификационной ошибки выводов о неэффективности того или иного препарата. Например, применения статинов, когда не анализировались дозы правастатина и его постоянный прием. В исследовании ALLHAT LLT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) [5] при 5-летнем использовании правастатина против диеты снижение общего холестерина на 17% против 8% привело к достоверному снижению числа приступов стенокардии и инсультов с отсутствием снижения смертности [5]. Регистр REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) в оправдание полученных результатов представляет ограничение своих результатов в связи с отсутствием данных о том, какие β -АБ использова-

лись, какова причина назначения и неназначения препаратов, не определялись дозы, постоянство приема и эффективность контроля ЧСС, что могло привести к систематической ошибке результатов.

В европейских рекомендациях 2012 г. по лечению ОИМ было показано, что раннее использование β -АБ после ЧКВ связано с существенным снижением риска смертности в течение первых 30 дней у пациентов, независимо от наличия сердечной недостаточности [6]. В течение последующих лет отмечалось незначительное снижение смертности [7]. Рекомендации основаны на данных исследования COMMIT [8]. Внутривенное введение метопролола совместно с ЧКВ не влияло на смертность в течение года, но снижало риск рецидивирующего ИМ в первые 28 дней.

Южнокорейское исследование показало противоположные данные. 20 344 пациента с ОИМ были включены в общенациональный многоцентровой реестр. Смертность от всех причин в течение 2 лет наблюдения отмечалась в группе β -АБ в 2,1% случаев по сравнению с группой не принимавших β -АБ – 3,6% ($p<0,001$). Эффективность β -АБ была установлена независимо от фракции выброса и наличия стентированных сосудов [9]. В.Huang и соавт. провели метаанализ последних 10 обзорных исследований (40 873 пациента). Использование β -АБ у больных с ОИМ и ЧКВ приводило к снижению риска смерти от всех причин на 24% (95% ДИ 0,62–0,94). Потенциальное преимущество β -АБ установлено у пациентов со снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) при отсутствии одного из базисных средств вторичной профилактики, преимущественно у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [10, 11]. Связь между использованием β -АБ и влиянием их на выживаемость остается значимой в течение первого года независимо от проведения стентирования или шунтирования.

Полученные ранее данные по эффективности β -АБ в условиях ЧКВ не позволили изменить мнение американских экспертов по ведению пациентов после ОИМ и ОКС, которые оставили для β -АБ самый высокий уровень рекомендаций [12, 13].

Наиболее взвешенные и практические рекомендации по применению β -АБ у больных с ОИМ представлены европейскими коллегами в августе 2017 г. [14].

У пациентов, перенесших фибринолиз, внутривенное применение метопролола с переходом на метопролол в таблетках уменьшает частоту острых злокачественных желудочковых аритмий [8, 15]. У пациентов, перенесших первичный ЧКВ и без признаков острой сердечной недостаточности с уровнем систолического артериального давления менее 120 мм рт. ст., метопролол уменьшал зону инфаркта (25,6 г против 32,0 г, $p=0,012$) с сохранением более высокой ФВ ЛЖ через 6 мес (48,7% против 45,0%, $p=0,018$) по сравнению с контрольной группой [16, 17]. Как в исследовании METOCARD-CNIC (Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction), так и в исследовании EARLY-BAMI (Early Beta-blocker Administration before primary PCI in patients with ST-elevation Myocardial Infarction) метопролол применялся параллельно внутривенно и внутрь. В EARLY-BAMI метопролол снижал число злокачественных

желудочковых аритмий (3,6% против 6,9%, $p=0,050$), не было выявлено повышения риска нестабильности гемодинамики или других осложнений в течение 30 дней после ЧКВ [18]. Применение β -АБ при ОКС или ОИМ при использовании внутривенных форм требует перехода на пероральные в течение наиболее короткого времени у гемодинамически стабильных пациентов при первичном ЧКВ.

Один из крупнейших регистров последних 5 лет OBTAIN показал [19], что отсутствие β -АБ после перенесенного ОИМ достоверно ухудшает прогноз в течение 2,1 года. При этом не отмечено прямой корреляционной связи между увеличением дозы β -АБ и достоверным улучшением прогноза. Оптимальной дозой β -АБ оказалась 25–50% от рекомендованной. Авторы отмечают: не доза препарата, а достижение целевой ЧСС приводит к улучшению прогноза жизни. При значительном формировании области некроза активность симпатической нервной системы увеличивается, что требует больших доз β -АБ с достижением целевой ЧСС, при эффективном ЧКВ область некроза незначительная, что требует меньшей дозы препарата, но достижение ЧСС должно быть в пределах 55–60 уд/мин. Необходимо обратить внимание, что в регистре использовались метопролола сукцинат в 67,7% случаев, карведилол – 24,3%, атенолол и бисопролол в сумме менее 6,5%.

Главная идея последних рекомендаций 2017 г.: представители из группы β -АБ и оптимальные дозы могут использоваться только при имеющихся доказательствах их эффективности [20–23]. Последние 10 лет многие исследования в разделе ОИМ, постинфарктного периода, ИБС были проведены с использованием метопролола тартрата с переходом на пролонгированную форму метопролола сукцината [4, 8, 9, 15–19, 22].

Положительные результаты исследований позволили врачам реальной клинической практики использовать метопролол более чем в 71% случаев всех выписанных рецептов в США (рис. 1). При этом метопролола сукцинат занимает 1-е место среди назначенных препаратов и используется более чем в 50% случаев среди всех метопрололов [24].

Последние европейские рекомендации (2017 г.) для лечения больных после ОИМ рекомендуют β -АБ и их дозы, которые участвовали в исследованиях ХСН [25]. Исследование MERIT-HF является стандартом изучения β -АБ в отношении доз, контроля ЧСС и прогноза жизни пациентов [22]. Основными результатами исследования стали: снижение общей смертности на 34% (0,53–0,81), $p=0,00009$; снижение риска внезапной смерти на 41% (0,45–0,78), $p=0,0002$; смертельного исхода за счет декомпенсации ХСН на 49% (0,33–0,79), $p=0,0023$. По этическим соображениям исследование было приостановлено, так как результаты в пользу метопролола сукцината были неоспоримы.

Анализ малых (средняя 76 мг/сут) и больших (средняя 192 мг/сут) доз метопролола сукцината показал, что, независимо от малой или большой дозы β -АБ, ЧСС снизилась на 14 и 16 уд/мин соответственно, достигнув в обеих группах целевого показателя – 67 уд/мин. При одинаковом уровне снижения общей и сердечно-сосудистой смертности за период исследования, независимо от доз метопролола сукцината, большие дозы оказались значительно эффективнее в отношении продленного прогноза жизни, так как достоверно эффективнее снизили число госпитализаций по любому поводу, включая кардиоваскулярные причины и декомпенсацию ХСН [26]. Любая повторная госпитализация по поводу декомпенсации ХСН достоверно ухудшает продленный прогноз жизни пациента с ХСН [27].

Для пациентов с ХСН было показано, что выраженная тахикардия имеет лучшие результаты для титрации метопролола сукцината с достижением рекомендованных доз (200 мг/сут) [28]. После всех анализов исследования MERIT-HF [26, 29] эксперты рекомендовали стремиться достигать целевой дозы метопролола сукцината для максимального снижения симптомов ХСН, возможности физической реабилитации. Недавние рекомендации [30] предлагают про-

Рис. 1. Распределение числа выписанных рецептов на β -АБ в США в 2011 г.

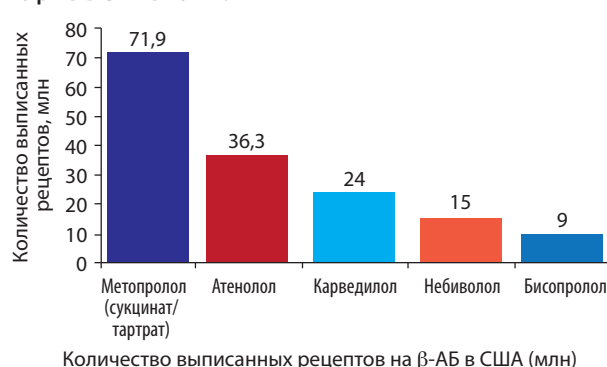
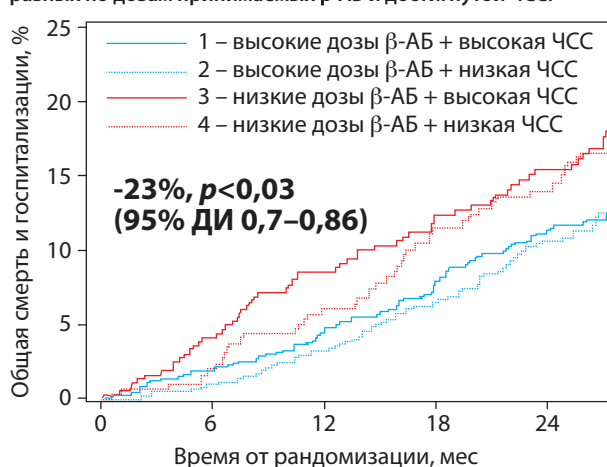
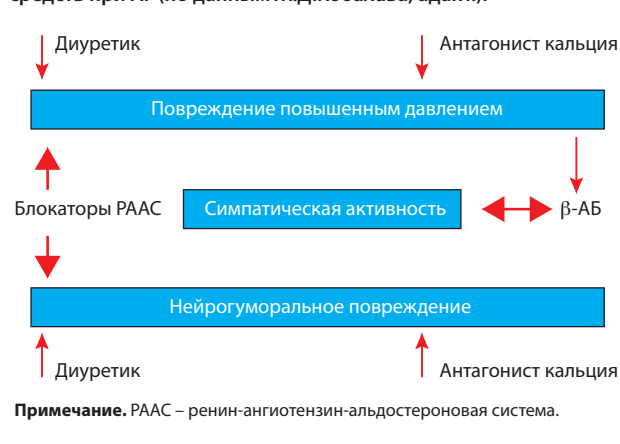


Рис. 2. Общая смертность и повторные госпитализации по поводу декомпенсации ХСН в группах больных, разных по дозам принимаемых β -АБ и достигнутой ЧСС.



1	545	817	781	659	538
2	808	790	760	661	560
3	366	346	326	278	240
4	301	291	274	231	185

Рис. 3. Патофизиологическое воздействие антигипертензивных средств при АГ (по данным Ж.Д.Кобалава, адапт.).



являть осторожность при титрации β -АБ у больных с ХСН, если ЧСС составляет примерно 50–55 уд/мин.

Одно из последних исследований реальной клинической практики подтверждает результаты MERIT-HF. В исследовании HF-ACTION Trial было получено, что для достоверного сниже-

ния риска комбинированной точки общей смертности и госпитализации по поводу декомпенсации у пациентов с ХСН II–IV функционального класса необходимо достичь рекомендованной дозы β -АБ (метопролола сукцинат 200 мг/сут) и снизить ЧСС < 70 уд/мин [31]. Но снижение риска общей смертности было связано только с дозой препарата: чем выше доза β -АБ, тем ниже риски общей смертности. Доза β -АБ, а не ЧСС, была связана с улучшением результатов всех сердечно-сосудистых конечных точек (рис. 2). Таким образом, ЧСС является показателем возможности дальнейшей титрации дозы β -АБ.

Эссенциальная гипертензия в молодом и среднем возрасте сопровождается высокой активностью симпатической нервной системы. В этой возрастной группе высокая ЧСС в покое и высокие уровни норадреналина в плазме (независимо от артериального давления) связаны с преждевременными сердечно-сосудистыми событиями и смертью. Представленная схема терапии Ж.Д.Кобалава очень ярко демонстрирует, что на высокую симпатическую активность у больных АГ очень сложно воздействовать иначе, кроме как путем использования β -АБ (рис. 3). В одной из последних публикаций 2017 г. было отмечено, что антигипертензивные средства, которые усиливают активность симпатической нервной системы, т.е. диуретики, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов и блокаторы рецепторов ангиотензина, не могут быть препаратами 1-й линии в этой более молодой возрастной группе. β -АБ хорошо показывают себя по сравнению с плацебо и другими антигипертензивными агентами в отношении снижения риска смерти, инсульта, ИМ у более молодых (моложе 60 лет) пациентов с гипертонической болезнью и представляются обоснованным выбором для терапии 1-й линии (в особенности у мужчин) [32].

Стратегически использование наиболее пролонгированных гипотензивных средств приводит к значительному контролю артериального давления в течение суток. Длительность терапевтического эффекта после приема метопролола сукцината составляет более 24 ч, поэтому достаточно однократного приема препарата [33].

Таким образом, метопролола сукцинат наиболее изученное лекарственное средство среди пролонгированных β -АБ. Имеет максимальное число показаний для использования: АГ, стенокардия, стабильная симпатоматическая ХСН с нарушением систолической функции левого желудочка, снижение смер-

ности и частоты повторного инфаркта после острой фазы инфаркта миокарда, нарушения сердечного ритма, включая наджелудочковую тахикардию, снижение частоты сокращения желудочков при фибрилляции предсердий и желудочковых экстрасистолах, функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией, профилактика приступов мигрени [33].

В США у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями частота использования β -АБ превышает использование диуретиков, антагонистов кальция и блокаторов рецепторов ангиотензина II при совершенно одинаковой частоте использования ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и только несколько уступает охвату терапией липидснижающих лекарственных средств [24]. В нашей стране β -АБ уступают по частоте назначений ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента, диуретикам, липидснижающим препаратам, равны антагонистам кальция и опережают частоту применения сартанов [34]. Причин этому множество, но основная – консерватизм врачей реальной клинической практики. Основная часть врачей экстраполирует результаты исследований и побочные явления «старых» β -АБ на современные. Уже доказано, что метопролола сукцинат не влияет на липидный и углеводный обмен, хорошо переносится и эффективно профилактирует сердечно-сосудистые осложнения [33, 35]. Осталось только одно – активно назначать современные β -АБ в рекомендованных дозах в целях улучшения прогноза жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Выводы

1. За период с 2002 по 2017 г. в репрезентативной выборке РФ произошло статистически значимое увеличение охвата терапией β -АБ среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

2. Охват терапией пролонгированными β -АБ в 2017 г. статистически значимо увеличился, но дозы используемых β -АБ не изменились за последние 15 лет, что не позволяет ожидать улучшения прогноза жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

3. Эффективность достижения целевой ЧСС не превышает 7% по отдельным нозологиям, что указывает на отсутствие титрационной активности увеличения дозы β -АБ среди врачей реальной клинической практики.

Литература/References

1. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации (часть 1) – данные ЭПОКА-ХСН. Сердечная недостаточность. 2006; 7, 1 (35): 4–7. / Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Iu. i dr. Rasprostranennost' khronicheskoi serdchnoi nedostatochnosti v evropeiskoi chasti Rossiiskoi Federatsii (chast' 1) – dannye EPOKA-KhSN. Serdchnaia nedostatochnost'. 2006; 7, 1 (35): 4–7. [in Russian]
2. 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; 12 (6): 333–8. / Belenkov Yu.N., Mareev V.Iu., Ageev F.T. i dr. Etiologicheskie prichiny formirovaniia KhSN v evropeiskoi chasti Rossiiskoi Federatsii (gospital'nyi etap). Serdchnaia nedostatochnost'. 2011; 12 (6): 333–8. [in Russian]
3. Bangalore S, Steg G, Deedwania P et al. Beta-Blocker Use and Clinical Outcomes in Stable Outpatients With and Without Coronary Artery Disease. JAMA 2012; 308 (13): 1340–9.
4. Freemantle N, Cleland J, Young P et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. BMJ 1999; 318 (7200): 1730–7.
5. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). JAMA 2002; 288 (23): 2998–3007.
6. Steg PG, James SK, Atar D et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012; 33: 2569–619. DOI:10.1093/eurheartj/ehs215
7. Puymirat E, Riant E, Aissouli N et al. β blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. BMJ 2016; 354: i4801 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4801>.
8. Chen ZM, Pan HC, Chen YP et al. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005; 366: 1622–32. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67661-1
9. Yang JH, Hahn JY, Song YB et al. Association of beta-blocker therapy at discharge with clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. JACC: Cardiovasc Inter 2014; 7 (6): 592–601.
10. Huang BT, Huang FY, Zuo ZL et al. Meta-Analysis of Relation Between Oral β -Blocker Therapy and Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention. Am J Cardiol 2015; 115 (11): 1529–38. DOI: 10.1016/j.amjcard
11. Quint JK, Herrett E, Bhaskaran K et al. Effect of β blockers on mortality after myocardial infarction in adults with COPD: population based cohort study of UK electronic healthcare records. BMJ 2013; 347: f6650.
12. Anderson JL, Adams CD, Antman EM et al. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013; 61: e179-347. DOI:10.1016/j.jacc.2013.01.014
13. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. American College of Emergency Physicians Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 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. J Am Coll Cardiol 2013; 61: e78-140. DOI:10.1016/j.jacc.2012.11.019
14. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2017; 00: 1–66. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393
15. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R et al. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized trials. Int J Cardiol 2013; 168 (2): 915–21.
16. 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 percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial. Circulation 2013; 128 (14): 1495–503.
17. Pizarro G, Fernandez-Friera L, Fuster V et al. Long-term benefit of early pre-reperfusion metoprolol administration in patients with acute myocardial infarction: results from the METOCARD-CNIC trial (Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction). J Am Coll Cardiol 2014; 63 (22): 2356–62.
18. Roolvink V, Ibanez B, Ottavanger JP et al. EARLY-BAMI Investigators. Early intravenous beta-blockers in patients with ST-segment elevation myocardial infarction before primary percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2016; 67 (23): 2705–15.

19. Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M et al. OBTAIN Investigators. Effect of beta-blocker dose on survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66 (13): 1431–41.
20. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357 (9266): 1385–90.
21. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353 (9146): 9–13.
22. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353 (9169): 2001–7.
23. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al. SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26 (3): 215–25.
24. Kleinrock M. The Use of Medicines in the United States: Review of 2011. IMS Health, National Prescription Audit, Dec 2011; p 44.
25. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–847.
26. Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F et al., MERIT-HF Study Group. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 491–8.
27. Gheorghade M, De Luca L, Fonarow GC et al. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96 (6A): 11G–17G.
28. Huang RL, Listerman J, Goring J et al. Beta-blocker therapy for heart failure: Should the therapeutic target be dose or heart rate reduction? *Congest Heart Fail* 2006; 12: 206–10.
29. Gullestad L, Wikstrand J, Deedwania P et al., MERIT-HF Study Group. What resting heart rate should one aim for when treating patients with heart failure with a beta-blocker? Experiences from the Metoprolol Controlled Release/Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 252–9.
30. Heart Failure Society Of America. Heart failure in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Card Fail* 2006; 12: e38–e57.
31. Fiuzat M, Wojdyla D, Pina I et al. Heart Rate or Beta-Blocker Dose? Association With Outcomes in Ambulatory Heart Failure Patients With Systolic Dysfunction Results From the HF-ACTION Trial. *JACC: Heart failure*, 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2015.09.002>.
32. Cruickshank JM. Challenges in the Management of Hypertension in Older. *Adv Exp Med Biol* 2017; 2: 149–66. DOI: 10.1007/5584_2016_36.
33. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Беталок® ЗОК (таблетки с замедленным высвобождением, покрытые оболочкой, 25 мг, 50 мг, 100 мг) с учетом изменений 1-3. Регистрационное удостоверение П №013890/01 от 05.09.2007 (переформлено 29.01.2016).
34. Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР IV: приверженность врачей. *Рос. кардиол. журн.* 2015; 1: 59–66. DOI:10.15829/1560-4071-2015-1-59-66 / Leonova M.V., Shteinberg L.L., Belousov Yu.B. i dr. Rezul'taty farmakoepidemiologicheskogo issledovaniia arterial'noi gipertonii PIFAGOR IV: priverzhennost' vrachei. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2015; 1: 59–66. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-1-59-66 [in Russian]
35. Falkner B., Kushner H. *J Clin Hypertens* 2008; 10: 51–7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фомин Игорь Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО НижГМА. E-mail: fomin-i@yandex.ru

Поляков Дмитрий Сергеевич – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО НижГМА