

Кохан Е. В., Киякбаев Г. К., Кобалава Ж. Д.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия

ЧАСТОТА И ОБОСНОВАННОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА: АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ДАННЫХ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

<i>Цель</i>	Оценить тренд частоты применения бета-адреноблокаторов, а также частоты возможных поводов для их назначения: артериальная гипертония (АГ), фибрилляция предсердий (ФП), ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ) среди участников рандомизированных клинических исследований (РКИ), включавших больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ).
<i>Материал и методы</i>	Систематический поиск литературы проводили в базах данных PubMed и EMBASE. В исследование включали РКИ фармакологических методов лечения больных с ХСНсФВ, выполненные в период с 1993 по 2019 г. Исследования по оценке эффективности бета-адреноблокаторов или включавшие специфическую популяцию (ХСНсФВ+ИБС или ХСНсФВ+АГ и т. д.) исключали из анализа. Извлекали исходные характеристики пациентов, а также данные о частоте приема бета-адреноблокаторов, распространенности АГ, ФП, ИБС, ИМ. Оценку трендов распространенности сопутствующих заболеваний и доли пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы, в соответствии с годами включения участников в исследования проводили при помощи теста Манна–Кендалла.
<i>Результаты</i>	Из 718 отобранных публикаций полностью критериям включения и исключения соответствовали 14 РКИ. Частота приема бета-адреноблокаторов в период с 1993 по 2019 г. статистически значительно увеличилась ($\tau=0,51$; $p=0,014$) и достигала 80% в последних исследованиях. При этом распространенность ИБС, ИМ, АГ и ФП среди участников РКИ с ХСНсФВ статистически значимо не изменилась (все $p>0,05$). Однако если для АГ и ФП можно обсуждать тенденцию к увеличению распространенности ($\tau=0,4$; $p=0,055$ и $\tau=0,043$; $p=0,063$ соответственно), которая становилась статистически значимой для ФП при исключении из анализа исследования ALDO-DHF ($\tau=0,5$; $p=0,042$), то распространенность ИМ имела тенденцию к уменьшению ($\tau=-0,73$; $p=0,06$).
<i>Заключение</i>	Частота применения бета-адреноблокаторов в популяции пациентов на момент включения в РКИ по ХСНсФВ за последние 20 лет статистически значительно увеличилась, тогда как частота формальных поводов к их назначению (ФП, АГ, ИМ, ИБС) статистически значимо не изменилась.
<i>Ключевые слова</i>	Бета-адреноблокаторы; хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; частота сердечных сокращений
<i>Для цитирования</i>	Kokhan E. V., Kiyakbaev G. K., Kobalava Zh. D. Frequency of use and Indications for Beta-Blockers in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(6):30–40. [Russian: Кохан Е. В., Киякбаев Г. К., Кобалава Ж. Д. Частота и обоснованность назначения бета-адреноблокаторов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: анализ динамики данных рандомизированных клинических исследований. <i>Кардиология</i> . 2020;60(6):30–40.]
<i>Автор для переписки</i>	Кохан Елизавета Васильевна. E-mail: kokhhan@gmail.com

Бета-адреноблокаторы – одна из основных групп препаратов, рекомендованных для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) с целью улучшения прогноза [1, 2]. Однако убедительные данные о положительном влиянии бета-адреноблокаторов на прогноз у больных с ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) отсутствуют.

В то же время основанием для назначения бета-адреноблокаторов пациентам с ХСНсФВ, что отражено в действующих рекомендациях, может быть необходимость контроля артериального давления, частоты сокращений желудоч-

ков при сопутствующей фибрилляции предсердий (ФП) и/или наличие ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 3]. Причем в последнем случае прием бета-адреноблокаторов представляется наиболее обоснованным ввиду их назначения с целью улучшения прогноза у пациентов с недавно перенесенным (<1 года) инфарктом миокарда (ИМ) [4–6].

При этом в клинической практике частота назначения бета-адреноблокаторов пациентам с ХСНсФВ является относительно высокой и достигает 70–80%, что практически сопоставимо с таковой для пациентов с ХСНнФВ [7–10]. Гипотетически это объясняется как широкой

распространенностью перечисленных заболеваний, так и, возможно, инерцией врачей, проецирующих подходы к лечению ХСНнФВ на пациентов данной категории без учета изменившегося за последнюю декаду отношения к месту бета-адреноблокаторов в лечении больных артериальной гипертензией (АГ) и ИБС.

Понимание патогенеза ХСНсФВ постоянно эволюционирует, что хотя и не привело к появлению доказанных методов терапии, поспособствовало разработке новых диагностических алгоритмов (в том числе с обязательным определением концентрации натрийуретических пептидов) [1, 3, 11] и несколько изменило представления о клинико-демографическом профиле таких пациентов. Так, если в первых исследованиях больные с ХСНсФВ и ХСНнФВ нередко отличались лишь по фракции выброса [12], то теперь между этими двумя группами отчетливо прослеживаются различия по распространенности других сердечно-сосудистых заболеваний, а главное, в аспекте обсуждаемой проблемы – ИБС (в частности, ИМ) и АГ [7, 8, 13]. И если роль первой по современным представлениям в развитии ХСНсФВ относительно невелика, то АГ рассматривается в качестве одной из главных причин ХСНсФВ [14]. При этом важно отметить, что согласно большинству действующих рекомендательных документов, бета-адреноблокаторы не являются препаратами первой линии в лечении больных АГ [15–17], а основным объяснением этому служит их недостаточная эффективность в снижении центрального АД [18], повышенные уровни которого, по-видимому, сопряжены с развитием диастолической дисфункции и, следовательно, ХСНсФВ [19].

Более того, данные некоторых недавно опубликованных ретроспективных исследований свидетельствуют, что прием бета-адреноблокаторов пациентами с установленной ХСНсФВ может быть неблагоприятным не только с гемодинамической, но и с прогностической точки зрения [20–22].

В связи с этим целью нашего исследования стала оценка тренда частоты применения бета-адреноблокаторов, а также частоты возможных поводов для их назначения (АГ, ФП, ИБС, ИМ) среди участников рандомизированных клинических исследований (РКИ), включивших больных ХСНсФВ.

Материал и методы

Поиск литературы

Систематический поиск литературы проводили в базах данных PubMed и EMBASE. Объектом поиска были РКИ медикаментозной терапии ХСНсФВ в период с декабря 1993 г. (публикация исследования MDC [23]) по ноябрь 2019 г. Использовали следующие ключевые слова: heart failure (сердечная недостаточность), preserved ejection fraction (сохраненная фракция выброса), normal ejection fraction (нормальная фракция выброса), diastolic dysfunction (диастолическая дисфункция),

random* («рандом» со свободным окончанием); формат поисковой строки представлен на рис. 1. Просматривались резюме, а затем – полнотекстовые варианты публикаций. Данные извлекались одним исследователем.

В анализ включали РКИ, которые проводились в более чем 1 клинике и включали пациентов с ХСНсФВ (значение фракции выброса $\geq 40\%$). Исключали исследования, в которых тестировались программы терапии на основе физических нагрузок, исследования, в которых препаратом сравнения были бета-адреноблокаторы, отсутствовала информация о принимаемой медикаментозной терапии, а также исследования, в которые включались пациенты с ХСНсФВ и дополнительными критериями, например, АГ, ожирением и т. д., или же исключались пациенты с ИБС и/или перенесенным ИМ. Публикации без доступного полнотекстового англоязычного варианта не анализировали.

Извлекаемые данные и их анализ

Из каждой статьи извлекали следующие данные: название исследования при наличии/фамилия первого автора, период включения участников, число включенных в исследование пациентов, их средний возраст, значе-

Рисунок 1. Диаграмма поиска и отбора исследований, включенных в анализ

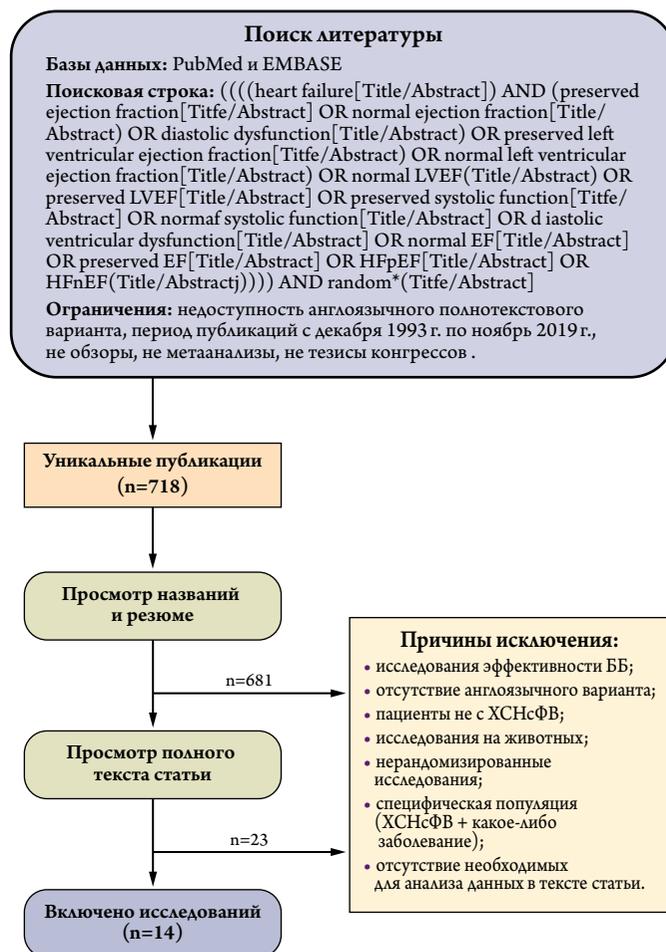


Таблица 1. Характеристика исследований, включенных в анализ

Название исследования / первый автор	Период включения пациентов	Число участников	Критерий ФВ для включения, %	Натрийуретические пептиды как критерий включения	Группы сравнения	Первичная конечная точка	Результат по первичной конечной точке
M. Zi и соавт. [24]	1997–1999	74	40	Нет	Квинаприл vs плацебо	Расстояние, пройденное при выполнении ТШХ	Отрицательный
CHARM-Preserved [25]	1999–2000	3023	40	Нет	Кандесартан vs плацебо	Смерть от ССЗ + госпитализация по поводу СН	Отрицательный
PER-CHF [26]	2000–2003	850	40 (40–50)*	Нет	Периндоприл vs плацебо	Смерть от всех причин + госпитализация по поводу СН	Отрицательный
I-PRESERVE [27]	2002–2005	4128	45 [#]	Нет	Ирбесартан vs плацебо	Смерть от всех причин + сердечно-сосудистая госпитализация	Отрицательный
TIME-CHF [28]	2003–2006	123	45	Да	Коррекция терапии по NTproBNP vs стандартный подход	18-месячная выживаемость без госпитализаций по поводу СН	Отрицательный
TOPCAT [29]	2006–2012	3445	45	Да или госпитализация с СН	Спиронолактон vs плацебо	Смерть от ССЗ + успешная реанимация по поводу остановки сердца + госпитализация по поводу СН	Отрицательный
Aldo-DHF [30]	2007–2012	422	50 [#]	Нет	Спиронолактон vs плацебо	Изменение E/E' и пикового потребления O ₂ при кардиопульмональном тестировании	Положительный по E/E' и отрицательный по пиковому потреблению O ₂
RELAX [31]	2008–2012	216	50	Да или повышение давления на-полнения ЛЖ	Сиднафил vs плацебо	Изменение пикового потребления O ₂ при кардиопульмональном тестировании	Отрицательный
PARAMOUNT [32]	2009–2011	301	45	Да	Сакубитрил/валсартан vs плацебо	Изменение NTproBNP	Положительный
EDIFY [33]	2013–2015	179	45 [§]	Да	Ивабрадин vs плацебо	Изменение E/E', расстояния, пройденного при выполнении ТШХ, и NTproBNP	Отрицательный
NEAT-HFrEF [34]	2014–2015	110	50	Да или признаки ДД ЛЖ при ЭхоКГ	Изосорбида мононитрат vs плацебо	Уровень дневной активности по акселерометру	Отрицательный (препарат хуже)
PARAGON-HF [35]	2014–2016	4796	45 [#]	Да	Сакубитрил/валсартан vs плацебо	Смерть от ССЗ + все госпитализации по поводу СН	Отрицательный
INDIE-HFrEF [36]	2016–2017	105	50	Да или признаки ДД ЛЖ при ЭхоКГ	Неорганический нитрит vs плацебо	Изменение пикового потребления O ₂ при кардиопульмональном тестировании	Отрицательный
S. Shah и соавт. [37]	2017–2018	305	45 [#]	Да	Неладенозон vs плацебо	Дистанция при ТШХ	Отрицательный

* – критерием исключения была ФВ 40%, в качестве одного из 4 эхокардиографических критериев включения использовали ФВ 40–50%, что авторы объяснили частым сочетанием систолической и диастолической дисфункции при ХСНсФВ; [#] – критерием исключения была ФВ <40%; [§] – изначально критерием включения была ФВ 50%. ФВ – фракция выброса; ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; СН – сердечная недостаточность; NTproBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; ДД – диастолическая дисфункция; ЛЖ – левый желудочек; ЭхоКГ – эхокардиография; ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

ние фракции выброса, которое было условием включения, учитывался ли как критерий включения определенный уровень NTproBNP/BNP, доля пациентов, получающих бета-адреноблокаторы и другую медикаментозную терапию, имеющих АГ, ФП, ИБС, перенесших ИМ, имеющих ишемическую этиологию ХСН. В случае если необходимые данные отсутствовали в основной публикации исследования, проводили дополнительный поиск по связанным с исследованием публикациям.

Оценку трендов распространенности сопутствующих заболеваний и доли пациентов, принимающих определенную медикаментозную терапию, в соответствии с годами включения участников в исследования проводили при помощи теста Манна–Кендалла. Использовали статистический пакет R; результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика исследований

Критериям поиска соответствовали 718 публикаций. После просмотра названия и резюме статей были отображены 37 исследований, из них критериям включения и исключения полностью соответствовали 14 публикаций (общее число пациентов 18 077), которые и были включены в анализ (см. рис. 1).

Характеристика включенных исследований представлена в табл. 1. Во всех из них, за исключением TIME-CHF, тестировались различные лекарственные препараты. Исходами в исследованиях были как «жесткие» (6 исследований), так и суррогатные (8 исследований) конечные

точки. В случае последних в исследования закономерно включалось меньшее число пациентов.

В ранних исследованиях критерием включения была ФВ 40%, тогда как в последующих – 45–50%. Кроме того, в ранних исследованиях повышенные уровни NTproBNP/BNP не являлись критерием включения, тогда как в более поздних (начиная с 2003 г.) их повышение было или обязательным критерием, или альтернативой определенным клинико-эхокардиографическим характеристикам.

Характеристика пациентов, включенных в исследования

В табл. 2 представлены клинико-демографические характеристики участников каждого исследования. В большинстве исследований женщины составляли чуть больше 50% от всех участников. Средний возраст пациентов находился в диапазоне 67–80 лет и в большинстве исследований не превышал 75 лет.

Характеризуя проводимую медикаментозную терапию, следует выделить несколько моментов. Так, если в ранних РКИ дигоксин назначался каждому третьему больному, то в последующем число пациентов, принимающих дигоксин, или не указывалось, или не превышало 10–15%. Динамику частоты применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина II оценить сложно, так как в первых исследованиях именно они были тестируемыми препаратами; соответственно пациенты, уже их принимающие, практически не включались в исследования; в последующих частота

Таблица 2. Клинико-демографические характеристики пациентов из исследований, включенных в анализ

Название исследования/ первый автор	АГ	ИБС	ИМ	ХСН ишеми- ческой этиологии	ФП	СД	Жен- щины	Возраст, годы	ЧСС, уд/мин	ББ	Ингибитор АПФ/БРА	АМКР	Дигоксин	БКК
М. Zi и соавт. [24]	30	57	–	–	35	15	65	78±7		14	–	–	33	30
CHARM-Preserved [25]	64	–	44	56	29	28	40	67±11	71±12	56	Искл. (ингибитор АПФ 19)	11	28	31
PER-CHF [26]	79	–	27	–	21	21	56	75 [72; 79]	73 [66; 82]	55	Искл.	10	12	33
I-PRESERVE [27]	89	48	24	25	29	28	60	72±7	72±11	59	Искл. (ингибитор АПФ 26)	15	14	40
TIME-CHF [28]	87	–	–	35	–	41	66	80±7	75±13	68	86	26	14	–
TOPCAT [29]	91	59	26	–	35	32	52	69±10	68±11	78	Ингибитор АПФ 65 БРА 20	Искл.	–	38
Aldo-DHF [30]	92	40	–	–	5	17	52	67±8	65±13	72	77	Искл.	–	25
RELAX [31]	85	39	–	–	51	43	48	69 [62; 77]	69 [61; 78]	76	70	11	–	31
PARAMOUNT [32]	93	–	21	–	42	38	57	71±9	70±13	79	93	21	–	–
EDIFY [33]	91	53	–	–	Искл.	41	65	73 [67; 79]	75 [71; 79]	74	87	29	–	37

Все данные, за исключением возраста и ЧСС, представлены в процентах; пустые ячейки – информация, отсутствующая в публикациях по исследованию. АГ – артериальная гипертония; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФП – фибрилляция предсердий; СД – сахарный диабет; ЧСС – частота сердечных сокращений; ББ – бета-адреноблокаторы; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; БКК – блокаторы кальциевых каналов.

их назначения на входе в исследования составляла 54–93%. Можно также отметить, что частота приема антагонистов минералокортикоидных рецепторов увеличилась после завершения исследования TOPCAT.

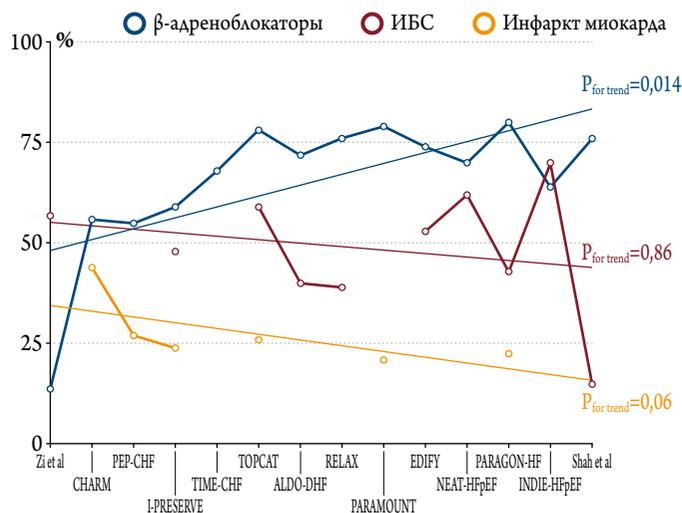
Исследования NEAT-HFrEF и INDIE-HFrEF выделялись тем, что в них больные заметно реже принимали ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы и чаще имели ИБС. Вероятно, это объясняется тем, что тестируемым препаратом в них были нитраты, в связи с чем авторы стремились отобрать популяцию с наибольшим потенциалом для их приема.

Частота приема бета-адреноблокаторов и поводов к их применению среди участников исследований

Следует отметить, что не во всех публикациях указывался не только предполагаемый этиологический фактор ХСН, но и частота таких заболеваний, как ИБС и ИМ, и это, безусловно, уменьшает точность последующего анализа.

При оценке трендов частоты приема бета-адреноблокаторов, а также представительства больных с ИБС, ИМ (рис. 2) было установлено, что доля пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы, со временем (от более «ранних» к более «поздним» РКИ) статистически значимо увеличивалась ($\tau=0,51$; $p=0,014$). Тенденция к увеличению сохранялась ($\tau=0,43$; $p=0,05$) и при исключении из анализа наиболее раннего исследования M. Zi и соавт., в котором число пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы на входе в исследование, составляло лишь 14% [24].

Рисунок 2. Тренды частоты приема бета-адреноблокаторов и представительства больных с ИБС и ИМ



Прерывание кривых для ИМ и ИБС обусловлено отсутствием информации об их наличии у участников соответствующих исследований. Ось ординат – процент пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы или имеющих ИБС или ИМ, в конкретном исследовании; ось абсцисс – исследования в хронологическом порядке. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда.

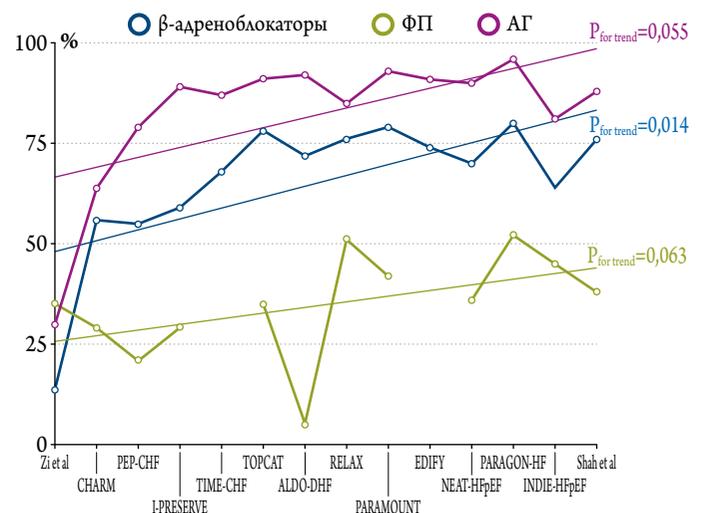
Частота ИБС и ИМ у участников исследований статистически значимо не изменялись ($\tau=-0,07$; $p=0,86$ и $\tau=-0,73$; $p=0,06$ соответственно). При этом следует отметить, что данные по последнему были доступны только в 6 из 14 исследований. Причем во всех из них, за исключением исследования CHARM-Preserved, частота ИМ у участников не превышала 30% (см. табл. 2).

Доля пациентов с АГ и ФП (рис. 3) среди участников РКИ также статистически значимо не менялась со временем ($\tau=0,4$; для $p=0,055$ и $\tau=0,43$; $p=0,063$ соответственно). Однако в обоих случаях обращала внимание тенденция к статистической значимости. При этом видно, что большая часть графика для АГ практически параллельна таковому для бета-адреноблокаторов. В случае же ФП после исключения из анализа исследования ALDO-DHF, включившего очень небольшое число пациентов с ФП, ввиду того что первичной конечной точкой было изменение параметра E/E' (оценка которого наиболее информативна при синусовом ритме), увеличение частоты наличия ФП по мере времени выполнения исследований все же достигало статистической значимости ($\tau=0,5$; $p=0,042$).

Обсуждение

Оценке эффективности бета-адреноблокаторов у больных с ХСНсФВ посвящено несколько РКИ, первым из которых было исследование SWEDIC, продемонстрировавшее улучшение диастолической функции в виде увеличения E/A после 6-месячной терапии карведилолом

Рисунок 3. Тренды частоты приема бета-адреноблокаторов и доли больных с АГ и ФП



Прерывание кривой для ФП обусловлено отсутствием информации о ее наличии у участников исследования TIME-CHF и исключением пациентов с ФП из исследования EDIFY. Ось ординат – процент пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы или имеющих ФП или АГ, в конкретном исследовании; ось абсцисс – исследования в хронологическом порядке. ФП – фибрилляция предсердий; АГ – артериальная гипертензия.

ДЕЛАЙ ПРОЩЕ
ДЕЛАЙ ЛУЧШЕ



Импликор®

1 таблетка 2 раза в сутки

Ивабрадин + Метопролол

Больше возможностей в одной таблетке для пациентов со стабильной стенокардией!

В 6 раз меньше приступов стенокардии!

Лучше переносимость физической нагрузки!

Выше качество жизни пациента!

Отличная переносимость лечения!

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ИМПЛИКОР®

СОСТАВ* Импликор® 5мг/25мг: 5 мг ивабрадина/25 мг метопролола; Импликор® 7,5мг/25мг: 7,5 мг ивабрадина/25 мг метопролола; Импликор® 5мг/50мг: 5 мг ивабрадина/50 мг метопролола; Импликор® 7,5 мг/50 мг: 7,5 мг ивабрадина/50 мг метопролола. Показания к применению*. Симптоматическое лечение стабильной стенокардии у взрослых пациентов с нормальным синусовым ритмом, состояние которых адекватно контролировалось применением комбинации монопрепаратов ивабрадина и метопролола в тех же дозах. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ***. 1 таблетка 2 раза в сутки, утром и вечером, во время еды, заливая достаточным количеством жидкости. Концентрация метопролола в плазме крови повышается при одновременном приеме с пищей. Этот факт должен учитываться при лечении пациентов, которые принимали метопролол натащ перед назначением препарата Импликор®. При необходимости коррекцию дозы следует проводить монопрепаратами ивабрадина и метопролола. При почечной недостаточности: при величине клиренса креатинина выше 15 мл/мин не требуется изменения дозы. При снижении клиренса креатинина ниже 15 мл/мин применять с осторожностью. При печеночной недостаточности: у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести применять с осторожностью, пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести препарат противопоказан. Пациенты пожилого возраста: с осторожностью. Применение у детей и подростков: противопоказан (эффективность и безопасность применения у данной возрастной группы не установлена). Противопоказания*. Повышенная чувствительность к ивабрадину, метопрололу (и другим препаратам группы бета-адреноблокаторов ввиду возможной перекрестной чувствительности), а также к вспомогательным веществам; выраженная или симптоматическая брадикардия; кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда (ОИМ) или подозрение на ОИМ, осложненный выраженной брадикардией, атриовентрикулярной блокадой I степени, артериальной гипотензией (АГ) (систолическое артериальное давление (АД) менее 100 мм рт.ст.) и/или тяжелой сердечной недостаточностью; синдром слабости синусового узла (включая, синоатриальную блокаду); атриовентрикулярная блокада (АВ) II и III степени; тяжелая артериальная гипотензия (АД менее 90/50 мм рт.ст.) или симптоматическая артериальная гипотензия; нестабильная или острая сердечная недостаточность; у пациентов, периодически получающих кратковременное лечение бета-адреносимметиками; пациенты, зависимые от кардиостимулятора (у которых сердечный ритм обеспечивается только постоянной кардиостимуляцией); нестабильная стенокардия; тяжелое заболевание периферических сосудов; нежелательная фероокситомия; тяжелая печеночная недостаточность; метаболический ацидоз; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов СYP3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоназол, итраконазол), антибиотики группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, рожзамин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и неферозод; одновременное применение с верапамилом или дилтиаземом; беременность, грудное вскармливание и применение женщинам с сохраненным детородным потенциалом, не использующим надежные методы контрацепции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения в данной возрастной группе не изучалась). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ***. Пациенты с умеренно выраженной печеночной недостаточностью (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью): с осторожностью. Недостаточность положительного эффекта в отношении клинических исходов у пациентов с симптоматической стабильной стенокардией: в качестве симптоматической терапии стабильной стенокардии, поскольку ивабрадин не оказывает положительного эффекта на частоту сердечно-сосудистых событий (например, инфаркт миокарда или смерть вследствие сердечно-сосудистых причин) у таких пациентов. Контроль ЧСС: определение ЧСС в покое у пациентов, принимающих ивабрадин, при принятии решения о коррекции дозы должно быть выполнено одним из указанных способов: серийное измерение ЧСС, ЭКГ или 24-часовое амбулаторное мониторирование ЭКГ. Нарушения сердечного ритма: Импликор® не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла. Повышен риск развития фибрилляции предсердий. Необходимо регулярное наблюдение за пациентами для своевременного выявления фибрилляции предсердий. Если в период лечения возникла фибрилляция предсердий, соотношение ожидаемой пользы к возможному риску при дальнейшем применении ивабрадина должно быть еще раз тщательно образом проанализировано. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и нарушениями внутрисердечной проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем. Применение у пациентов с низкой ЧСС: противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 70 уд./мин. Если на фоне терапии наблюдается стойкое снижение ЧСС в покое менее 50 уд./мин, или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата, перейдя на прием препаратов на основе монокомпонентов, до достижения оптимальной дозы метопролола, или отменить лечение. Комбинированное применение с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК): противопоказано. ХСН: у пациентов с ХСН IV ФК по классификации NYHA применять с осторожностью. Инсульт: не рекомендуется назначать препарат сразу после перенесенного инсульта. AV I степени: с осторожностью. Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин): с осторожностью. Функции зрительного восприятия: применять с осторожностью у пациентов с пигментной дегенерацией сетчатки. Отмена терапии: нельзя резко отменять бета-адреноблокаторы. Прекращение приема должно сопровождаться одновременным началом заместительной терапии, если необходимо. В случае появления у пациента любых симптомов отмены, снижение дозы должно быть более постепенным. Артериальная гипотензия: с осторожностью, при тяжелой артериальной гипотензии (АД менее 90/50 мм рт.ст.) применение противопоказано. Фибрилляция предсердий – сердечные аритмии: плановую электрическую кардиоверсию следует проводить не ранее, чем через 24 часа после приема последней дозы ивабрадина. Применение у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT или у пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал QT: не следует назначать. Применение у пациентов с артериальной гипертензией, которым требуется изменение антигипертензивной терапии: терапия должна проводиться регулярно контролем АД. Применение у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ: с осторожностью и при необходимости назначать бронходилатирующие средства. Тяжелые поражения периферических сосудов: следует отменить препарат и подобрать индивидуальные дозы монокомпонентов препаратов. Фероокситомия: при подтвержденном или предполагаемом диагнозе фероокситомии применять бета-адреноблокаторы следует в комбинации с альфа-адреноблокаторами. Пациенты с сахарным диабетом: следует применять с осторожностью (бета-адреноблокаторы могут маскировать некоторые симптомы гипогликемии, в том числе тахикардию). Стенокардия Принцметала: применение бета-адреноблокаторов может увеличить продолжительность и частоту приступов стенокардии Принцметала. Применение кардиоселективных бета1-адреноблокаторов возможно в случае минимальных форм заболевания и только в сочетании с вазодилататорами. Псориаз: можно применять только после тщательной оценки соотношения пользы и риска. Тиреотоксикоз: симптомы тиреотоксикоза могут маскироваться при приеме бета-адреноблокаторов. Общая анестезия: необходимо предупредить врача-анестезиолога о проводимом лечении. Если необходима отмена бета-блокатора, применение препарата прекращают постепенно. Полностью прием препарата должен быть прекращен за 48 часов до общей анестезии. Пациенты пожилого возраста: необходимо тщательно контролировать клиническое состояние пожилых пациентов, поскольку чрезмерное снижение АД или ЧСС может привести к недостаточному кровоснабжению жизненно важных органов. Аллергические реакции: с осторожностью, так как метопролол может повышать чувствительность к аллергенам и усиливать тяжесть анафилактических реакций. У спортсменов: следует принимать во внимание возможность получения положительных результатов допинг-теста. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ***. Противоположные сочетания: мощные ингибиторы изофермента СYP3A4; умеренные ингибиторы изофермента СYP3A4 (дилизатем или верапамил); бета-адреносимметиками. Нежелательные сочетания: лекарственные средства, удлиняющие интервал QT, грейпфрутовый сок, барбитураты, гипотензивные лекарственные препараты центрального действия, антиаритмические препараты I класса. Сопутствующее применение с осторожностью: калийсберегающие диуретики (тиазидные и «петлевые» диуретики), другие умеренные ингибиторы изофермента СYP3A4, индукторы изофермента СYP3A4, индукторы изофермента СYP2D6, ингибиторы изофермента СYP2D6, лидокаин, ингаляционные анестетики, нитраты, сердечные гликозиды, бета-адреноблокаторы и ингибиторы моноаминоксидазы, адреналин, парасимпатомиметики, нестероидные противовоспалительные препараты, инсулин и пероральные сахароснижающие препараты. Комбинации, которые нужно принимать во внимание: трициклические антидепрессанты, нейролептики, мефлохин, дилепридамол (в/в), альфа-адреноблокаторы, применяемые в урологии, эрготамин, курареподобные миорелаксанты, флоксафен, антациды. **БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ***. Противопоказан. Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций*. Пациентов следует предупредить о возможных нежелательных симптомах (таких как головная боль, головокружение, повышенная утомляемость), которые могут усиливаться на фоне приема алкоголя или изменения терапии. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ***. Очень часто: изменения световосприятия (фосфены), повышенная утомляемость. Часто: ночные кошмары, патологические сновидения, головная боль, бессонница, сонливость, головокружение, нечеткость зрения, брадикардия, AV блокада I степени (удлинение интервала PQ на ЭКГ); желудочковая экстрасистолия, ощущение сердцебиения, неконтролируемое АД, фибрилляция предсердий, ощущение похолодания конечностей, боль Рейно, ортостатическая гипотензия, одышка при физической нагрузке, тошнота, запор, диарея, боли в животе, рвота, нарушения зрения, синдром «сухого» глаза, раздражение конъюнктивы, диплопия, вертиго, атриовентрикулярная блокада I степени, ощущение сердцебиения, суправентрикулярные экстрасистолы, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, боль в грудной клетке, артериальная гипотензия, перемежающаяся хромота, снижение АД, одышка, бронхоспазм, ангионевротический отек, кожная сыпь, дистрофические изменения кожи, крапивница, гипергидроз, псориаз, мышечные судороги, мышечные спазмы, астения, отеки, увеличение массы тела, повышение концентрации креатинина в плазме крови, удлинение интервала QT на ЭКГ. Редко: тромбоцитопения, повышенная возбудимость, тревога, снижение продукции слезы, конъюнктивит; шум в ушах, нарушения ритма сердца, нарушение проводимости миокарда, ринит, сухость слизистой оболочки полости рта, дисгевзия, отклонения показателей функции печени, нарушения функции печени, зрительная эпилепсия, кожный зуд, алоpecia, мышечная слабость, недомогание, повышение активности «печеночных» трансаминаз, полая дисфункция/импотенция. Очень редко: лейкопения, деперсонализация, амнезия, ксерофтальмия, нарушение слуха, снижение слуха, глухота, AV блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла, учащение и усиление приступов у пациентов со стенокардией, сухая гангрена, ретроперитонеальный фиброз, спалит, реакции фотосенсибилизации, атрофия, боль в Пейрони. **ПРЕДОЗИРОВКА***. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ***. Ивабрадин – препарат, замедляющий ритм сердца, механизм действия которого заключается в селективном и специфическом ингибировании I каналов синусового узла, контролирующим спонтанную диастолическую деполаризацию в синусовом узле и регулирующих ЧСС. Ивабрадин дозозависимо снижает ЧСС. Метопролол – кардиоселективный блокатор, блокирующий β-адренорецепторы (расположенные преимущественно в сердце) в дозах значительно меньших, чем дозы, требующиеся для блокирования β-адренорецепторов (локализованных, главным образом, в периферических сосудах и бронхах). Метопролол не обладает мембраностабилизирующей и внутренней симпатомиметической активностью. **ФОРМА ВЫПУСКА***. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 25 мг, 7,5 мг + 25 мг, 5 мг + 50 мг, 7,5 мг + 50 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2, 4 и 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. *Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.



Реклама.

по сравнению с плацебо [38]. Однако при оценке прогностической значимости в исследовании J-DHF карведилол не оказал существенного влияния на комбинированную конечную точку, включившую сердечно-сосудистую смерть и незапланированные госпитализации по поводу ХСН. Впрочем, стоит отметить, что исследование J-DHF проведено только с участием японской популяции, а медиана достигнутой дозы карведилола составила лишь 7,5 мг/сут, что могло быть недостаточным для выявления его положительных эффектов. Действительно, при незапланированном заранее анализе, оценившем эффекты карведилола в зависимости от дозы, было установлено, что пациенты, принимавшие карведилол в дозе, превышавшей 7,5 мг/сут, имели меньший риск наступления первичной конечной точки по сравнению с подгруппой плацебо (отношение рисков – ОР 0,54; 95% доверительный интервал – ДИ от 0,30 до 0,96; $p=0,036$) [39].

Оценка эффективности небиволола у пациентов с ХСН выполнялась в рамках исследования SENIORS, в котором было установлено, что препарат статистически значимо снижал риск наступления первичной конечной точки, включившей смерть от всех причин и госпитализации по поводу обострения сердечно-сосудистого заболевания (ОР 0,86; 95% ДИ от 0,74 до 0,99; $p=0,039$) [40]. При этом, исходя из того, что треть участников имела «сохраненную» ФВ ($>35\%$), было выдвинуто предположение о возможности экстраполировать эти данные и на больных с ХСНсФВ, подтвержденное результатами заранее запланированного субанализа, согласно которому эффективность небиволола была сопоставимой в подгруппах со сниженной ($<35\%$) и условно «сохраненной» ($\geq 35\%$) ФВ ($p=0,72$) [41]. Однако следует подчеркнуть, что средняя ФВ в подгруппе с «сохраненной» ФВ составляла лишь 49%; что, согласно современной классификации ХСН, отнесло бы большую часть пациентов в группу ХСН с промежуточной ФВ [42], пациенты которой, вероятно, в большей степени сопоставимы с больными с ХСНнФВ не только по клинико-демографическим характеристикам, но и по ответу на различную терапию [8, 42–45]. Далее, в проспективном РКИ ELANDD, результаты теста с 6-минутной ходьбой не улучшились после 6-месячной терапии небивололом у пациентов с ХСНсФВ (ФВ $>45\%$) [46].

Таким образом, выполненные в разное время РКИ не продемонстрировали убедительных доводов в пользу применения бета-адреноблокаторов у пациентов с ХСНсФВ. Тем не менее при анализе частоты приема бета-адреноблокаторов больными с ХСНсФВ на момент включения в РКИ, выполнявшиеся в период с 1997 г. по 2018 г., нами установлено, что она увеличилась и достигала 75–80% в наиболее поздних работах.

Одна из причин подобной тенденции могла быть связана с увеличением распространенности таких факторов развития ХСНсФВ, как АГ, ФП, ИБС, ИМ, которые служат само-

стоятельным основанием для приема бета-адреноблокаторов. В связи с этим мы оценили и тренды распространенности этих заболеваний в отобранных нами исследованиях. При этом следует указать на ограничение, связанное с тем, что, к сожалению, информация о наличии ИБС, ИМ и ФП в части из них отсутствовала, в связи с чем сложно судить о достоверности полученных нами результатов. Однако с учетом общих тенденций в понимании этиологии и патогенеза развития ХСНсФВ [47] можно предположить, что частота развития ИБС и ИМ у участников РКИ по крайней мере не увеличилась, тогда как для ИМ можно даже обсуждать некоторую тенденцию к снижению. И это представляется важным, потому что именно перенесенный ИМ, особенно в период до 1 года после острого события, служит основанием для назначения бета-адреноблокаторов с целью улучшения прогноза [4–6]. Таким образом, наиболее обоснованное показание к назначению бета-адреноблокаторов – перенесенный ИМ – вряд ли объясняет увеличение частоты их приема участниками РКИ.

Согласно полученным нами данным, частота развития АГ и ФП у участников РКИ, вероятнее всего, имеет тенденцию к увеличению. Безусловно, выполненный анализ не позволяет однозначно ответить на вопрос о причинной связи между этой тенденцией и увеличением частоты назначения бета-адреноблокаторов, так как не учитывал индивидуальные характеристики пациентов. Однако наличие параллелизма между кривыми, описывающими тренды частоты приема бета-адреноблокаторов и наличия АГ, свидетельствует о вероятности подобной ассоциации и о том, что АГ нередко могла быть поводом для назначения бета-адреноблокаторов. Последнее позволяет с большой осторожностью сделать предположение о том, что увеличение доли АГ среди участников могло быть одной из причин увеличения частоты приема бета-адреноблокаторов среди них. И это представляется важным еще и потому, что, как уже упоминалось ранее, бета-адреноблокаторы при АГ рекомендовано назначать лишь в определенных клинических ситуациях (ФП, ИБС, ИМ) [15–17]. Связано это, главным образом, с опубликованным в 2008 г. S. Bangalore и соавт. мета-анализом, продемонстрировавшим, что снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС), обусловленное приемом бета-адреноблокаторов, у пациентов с АГ увеличивает риск наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [48]. С патофизиологической точки зрения это увеличение риска наиболее часто объясняют недостаточным снижением или даже увеличением центрального АД при терапии бета-адреноблокаторами [18, 49, 50]. Однако несмотря на широкое обсуждение этого феномена, частота применения бета-адреноблокаторов после 2008 г. в анализируемых РКИ оказалась наиболее высокой. Поэтому в отсутствие, как отмечалось ранее, признаков увеличения доли пациентов с ИБС и ИМ в исследованиях по ХСНсФВ, интерес представляет оценка динамики в них доли больных с ФП. Оказалось, что число этих пациен-

тов, как и доля больных АГ, в изучаемый период, вероятнее всего, имело тенденцию к росту, которая после исключения из анализа исследования ALDO-DHF с селекцией включения по ФП обрела статистически значимый характер.

В то же время, обсуждая ФП как основание для приема бета-адреноблокаторов пациентами с ХСНсФВ в нашем анализе, следует обратить внимание на исследование EDIFY, из которого исключались пациенты с ФП, а критерием включения была ЧСС более 70 уд/мин. Даже при таких заданных характеристиках частота приема бета-адреноблокаторов была относительно высокой (74%) и сопоставимой с данным показателем в других исследованиях, выполненных в этот период. Кроме того, частота ФП в поздних исследованиях не превышает 35–45%, тогда как бета-адреноблокаторы принимают почти 80% участников. В связи с этим мы предполагаем, что вклад увеличения распространенности ФП в рост частоты приема бета-адреноблокаторов в РКИ по ХСНсФВ вряд ли является решающим.

Обсуждая целесообразность назначения бета-адреноблокаторов с целью контроля частоты сокращения желудочков при ФП и ХСНсФВ, следует подчеркнуть, что доказательства прогностической эффективности бета-адреноблокаторов при ФП пока отсутствуют. Более того, у пациентов с ХСНнФВ наличие ФП нивелирует положительные эффекты бета-адреноблокаторов [43, 51, 52]. В исследовании S. Ulimoen и соавт. у пациентов с постоянной ФП без ХСН терапия метопрололом или карведилолом снижала переносимость физической нагрузки и увеличивала уровень NTproBNP, тогда как дилтиазем или верапамил, напротив, увеличивали переносимость нагрузки и снижали уровень NTproBNP [53]. Поэтому, вероятно, контроль частоты сокращения желудочков с помощью бета-адреноблокаторов может оказаться не самым лучшим инструментом в случае сохраненной ФВ.

И, наконец, еще одним поводом для увеличения частоты назначения бета-адреноблокаторов в связи со временем выполнения РКИ может быть увеличение информированности о доказательствах, полученных для них на рубеже столетий, при ХСНнФВ [54] с последующей их экстраполяцией, закрепленной отчасти действующими рекомендациями, и на популяцию с сохраненной ФВ. Действительно, по данным различных регистров, частота приема бета-адреноблокаторов пациентами с ХСНсФВ и ХСНнФВ нередко оказывалась практически сопоставимой и отличалась не более чем на 10–15% [7–9]. Представляется, что такой подход является не совсем оправданным и, может быть даже небезопасным [50, 55]. Так, не говоря об отсутствии данных о способности бета-адреноблокаторов улучшать прогноз жизни у больных с ХСНсФВ, следует выделить результаты нескольких ретроспективных анализов, согласно которым прием этих препаратов пациентами с ХСНсФВ может увеличивать число госпитализаций по поводу ХСН [20–

22]. Например, в наиболее позднем из них, выполненном по данным исследования TOPCAT с использованием методики подбора пар по индексу соответствия, прием бета-адреноблокаторов пациентами с ФВ $\geq 50\%$ приводил к увеличению риска госпитализаций по поводу ХСН на 74% (ОР 1,74; 95% ДИ от 1,28 до 2,37). Стоит отметить, что до сопоставления пациентов по различным характеристикам частота ФП в подгруппах пациентов, принимающих и не принимающих бета-адреноблокаторы, была практически одинаковой и составила 42,6 и 40,7% соответственно [22]. Это также косвенно подтверждает наше предположение об отсутствии существенной роли ФП в увеличении частоты приема бета-адреноблокаторов пациентами с ХСНсФВ.

Причины неэффективности, а возможно и некоторой небезопасности бета-адреноблокаторов при ХСНсФВ непонятны. Известно, что при ХСНнФВ выраженность эффектов бета-адреноблокаторов обратно связана с ЧСС [56], повышенные уровни которой (>70 уд/мин) широко распространены как среди пациентов ХСНнФВ, так и ХСНсФВ. Однако в случае последней связь между увеличением ЧСС и риском неблагоприятных исходов обнаруживалась не во всех исследованиях [57], а в тех, где она обнаруживалась, меньшая ЧСС оказывалась связана с лучшими исходами, независимо от приема бета-адреноблокаторов [58–60]. Таким образом, возникает вопрос, является ли уменьшение ЧСС более важной целью, чем прием бета-адреноблокаторов?

Обсуждая вопрос о снижении ЧСС как инструменте улучшения течения ХСНсФВ, уместно вновь вспомнить исследование EDIFY, в котором изолированное уменьшение ЧСС ивабрадином на 13 (–18; –6) уд/мин при ее исходном значении 75 (72–78) уд/мин не привело к улучшению эхокардиографических (Е/Е'), клинических (тест с 6-минутной ходьбой) и лабораторных (NTproBNP) характеристик больных ХСНсФВ. Более того, представляется, что снижение ЧСС, особенно в случае использования бета-адреноблокаторов, при ХСНсФВ может иметь и некоторые гемодинамические неблагоприятные последствия. Так, обсуждалось возможное увеличение посленагрузки, связанное с повышением давления в аорте. Кроме того, сопровождающее уменьшение ЧСС увеличение продолжительности диастолы при ограниченной способности левого желудочка к релаксации приводит к повышению конечного диастолического давления в нем (что объясняет увеличение уровня NTproBNP при терапии бета-адреноблокаторами у пациентов с ХСНсФВ [38, 46, 61]), затрудняя его наполнение, что в конечном итоге может сопровождаться снижением ударного объема и, следовательно, сердечного индекса [50, 55]. Причем невозможность увеличения последних при нагрузке, которая, очевидно, усугубляется при назначении пульсурежающих препаратов, является одним из основных факторов, ограничивающих функциональный резерв больных

с ХСНсФВ [62]. По-видимому, отвечая на поставленный вопрос, можно констатировать, что высокая ЧСС при ХСНсФВ является неблагоприятным фактором, однако при этом неясно, с какого уровня ЧСС следует прибегать к ее фармакологической коррекции и к какому уровню стремиться, а использование с этой целью бета-адреноблокаторов может оказаться нерациональным.

Таким образом, несмотря на отсутствие убедительных доказательств клинико-прогностической эффективности и безопасности бета-адреноблокаторов при ХСНсФВ, частота применения препаратов этой группы в популяции пациентов на момент включения в РКИ за последние 20 лет увеличилась. Результаты проведенного нами анализа свидетельствуют, что этот феномен, вероятно, обусловлен кумулятивным эффектом: с одной стороны, увеличением представительства больных с формальными показаниями к назначению бета-адреноблокаторов – ФП и АГ (преимущественно), с другой, экстраполяцией результатов РКИ применения бета-адреноблокаторов у больных с ХСНнФВ на лечение пациентов с сохраненной ФВ. Причем особую настороженность вызывает параллелизм между трендом применения бета-адреноблокаторов и увеличением доли больных с АГ, при которой бета-адреноблокаторы уступают по прогностической эффективности другим гипотензивным средствам; это косвенно свидетельствует о наличии терапевтической инерции и может отчасти объяснять «неудачу» РКИ при ХСНсФВ.

В связи с этим особый интерес представляют запланированные и осуществляемые в настоящее время РКИ по оценке эффектов отмены бета-адреноблокаторов у больных с ХСНсФВ [63, 64]. Так, предварительные результаты одного из них продемонстрировали, что отмена бета-адреноблокаторов сопровождается уменьшением уровня NTproBNP у пациентов с ХСНсФВ [64].

Ограничения

Результаты выполненного нами анализа не отражают реальную клиническую практику, так как в него включались участники РКИ, что было обусловлено желанием оценить частоту приема бета-адреноблокаторов пациентами с ХСНсФВ во времени в соответствии с наиболее важными этапами эволюции представлений о сути заболевания.

Причем в некоторых исследованиях годы включения пациентов пересекались, что затрудняло их расположение в хронологическом порядке.

Кроме того, учитывая характер анализируемых данных, мы не имели возможность определить повод для назначения бета-адреноблокаторов в каждом конкретном случае. В большинстве проанализированных исследований низкая ФВ в анамнезе не являлась критерием исключения, а значит, у отдельных больных это тоже могло быть поводом для применения бета-адреноблокаторов. Кроме того, нельзя исключить, что бета-адреноблокаторы могли назначаться и не по поводу ССЗ (мигрень и др.).

Далее, ранее указывалось, что в части исследований отсутствовали данные по частоте анализируемых заболеваний (ФП, ИБС, ИМ), что, безусловно, уменьшает достоверность полученных результатов.

И наконец, суждения о вкладе проецирования результатов РКИ при ХСНнФВ на практику лечения пациентов с ХСНсФВ основаны только на отсутствии статистически значимой связи изучаемых трендов и носят оценочный характер (характер предположения).

Заключение

Частота применения бета-адреноблокаторов в популяции пациентов на момент включения в рандомизированные клинические исследования по хронической сердечной недостаточности и сохраненной фракции выброса за последние 20 лет статистически значимо увеличилась. Тогда как частота формальных поводов к их назначению (фибриляция предсердий, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца) значимо не изменилась. В то же время, если тренд представительства больных с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий в этих исследованиях имел тенденцию к росту, то частота встречаемости пациентов с инфарктом миокарда, являющимся единственным заболеванием из перечисленных, при котором бета-адреноблокаторы назначаются с целью улучшения прогноза, вероятно, уменьшалась.

Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 12.02.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810–52. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829e8807
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137–61. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509

4. Sorbets E, Steg PG, Young R, Danchin N, Greenlaw N, Ford I et al. β -blockers, calcium antagonists, and mortality in stable coronary artery disease: an international cohort study. *European Heart Journal*. 2019;40(18):1399–407. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy811
5. Hong J, Barry AR. Long-Term Beta-Blocker Therapy after Myocardial Infarction in the Reperfusion Era: A Systematic Review. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;38(5):546–54. DOI: 10.1002/phar.2110
6. Puymirat E, Riant E, Aissoui N, Soria A, Ducrocq G, Coste P et al. β blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ*. 2016;354:i4801. DOI: 10.1136/bmj.i4801
7. Shah KS, Xu H, Matsouka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(20):2476–86. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.074
8. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction: Characteristics and outcomes in HFmrEF. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(12):1624–34. DOI: 10.1002/ejhf.945
9. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(10):1173–84. DOI: 10.1093/eurjhf/hft134
10. Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Kuzmichkina M.A., Ryabov V.V., Mareev Yu.V., Mareev V.Yu. Characteristics and treatment of patients with heart failure admitted to a cardiology department in 2002 and 2016. *Kardiologia*. 2018;58(12S):18–26. [Russian: Гарганеева А.А., Кузнецова Е.А., Кузьмичкина М.А., Рябов В.В., Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Изменения характеристик и лечения больных с хронической сердечной недостаточностью, поступивших в кардиологический стационар в 2002 и 2016 годах. *Кардиология*. 2018;58(12S):18–26]. DOI: 10.18087/cardio.2605
11. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019;40(40):3297–317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz641
12. Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, Hicks CH, Goldstein RA. Congestive heart failure with normal systolic function. *The American Journal of Cardiology*. 1984;54(7):778–82. DOI: 10.1016/S0002-9149(84)80207-6
13. Ibrahim NE, Song Y, Cannon CP, Doros G, Russo P, Ponirakis A et al. Heart failure with mid-range ejection fraction: characterization of patients from the PINNACLE Registry®. *ESC Heart Failure*. 2019;6(4):784–92. DOI: 10.1002/ehf2.12455
14. Samson R, Jaiswal A, Ennezat PV, Cassidy M, Le Jemtel TH. Clinical Phenotypes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(1):e002477. DOI: 10.1161/JAHA.115.002477
15. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
16. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(19):e127–248. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.006
17. NICE. Hypertension in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG136]. [Internet] Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>
18. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D et al. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes: Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation*. 2006;113(9):1213–25. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496
19. Chirinos JA. Deep Phenotyping of Systemic Arterial Hemodynamics in HFpEF (Part 2): Clinical and Therapeutic Considerations. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2017;10(3):261–74. DOI: 10.1007/s12265-017-9736-2
20. Patel K, Fonarow GC, Ekundayo OJ, Aban IB, Kilgore ML, Love TE et al. Beta-blockers in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: Class, dosage, and outcomes. *International Journal of Cardiology*. 2014;173(3):393–401. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.03.005
21. Tsujimoto T, Kajio H. Beta-blocker use and cardiovascular event risk in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Scientific Reports*. 2018;8(1):9556. DOI: 10.1038/s41598-018-27799-y
22. Silverman DN, Plante TB, Infeld M, Callas PW, Juraschek SP, Dougherty GB et al. Association of β -Blocker Use With Heart Failure Hospitalizations and Cardiovascular Disease Mortality Among Patients With Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of the TOPCAT Trial. *JAMA Network Open*. 2019;2(12):e1916598. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.16598
23. Waagstein F, Hjalmarson A, Swedberg K, Bristow MR, Gilbert EM, Camerini F et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *The Lancet*. 1993;342(8885):1441–6. DOI: 10.1016/0140-6736(93)92930-R
24. Zi M, Carmichael N, Lye M. The effect of quinapril on functional status of elderly patients with diastolic heart failure. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2003;17(2):133–9. DOI: 10.1023/A:1025387702212
25. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *The Lancet*. 2003;362(9386):777–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7
26. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *European Heart Journal*. 2006;27(19):2338–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl250
27. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(23):2456–67. DOI: 10.1056/NEJMoa0805450
28. Maeder MT, Rickenbacher P, Rickli H, Abbühl H, Gutmann M, Erne P et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide-guided management in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(10):1148–56. DOI: 10.1093/eurjhf/hft076
29. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(15):1383–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731
30. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W et al. Effect of Spironolactone on Diastolic Function and Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The Aldo-DHF Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2013;309(8):781–91. DOI: 10.1001/jama.2013.905
31. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(12):1268–77. DOI: 10.1001/jama.2013.2024
32. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012;380(9851):1387–95. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6
33. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, Metra M, Pieske B, Ponikowski P et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial: Ivabradine in HFpEF. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(11):1495–503. DOI: 10.1002/ejhf.876
34. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, Koepp GA, Borlaug BA, Chen HH et al. Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(25):2454–63. DOI: 10.1056/NEJMoa1502203

- tion Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(24):2314–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1510774
35. Solomon SD, McMurray JVV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP et al. Angiotensin–Nephrilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(17):1609–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1908655
 36. Borlaug BA, Anstrom KJ, Lewis GD, Shah SJ, Levine JA, Koepp GA et al. Effect of Inorganic Nitrite vs Placebo on Exercise Capacity Among Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The INDIE-HFpEF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(17):1764–73. DOI: 10.1001/jama.2018.14852
 37. Shah SJ, Voors AA, McMurray JVV, Kitzman DW, Viethen T, Bomfim Wirtz A et al. Effect of Neladenoson Bialanate on Exercise Capacity Among Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(21):2101–12. DOI: 10.1001/jama.2019.6717
 38. Bergström A, Andersson B, Edner M, Nylander E, Persson H, Dahlström U. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). *European Journal of Heart Failure*. 2004;6(4):453–61. DOI: 10.1016/j.ejheart.2004.02.003
 39. Yamamoto K, Origasa H, Hori M, on behalf of the J-DHF Investigators. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(1):110–8. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs141
 40. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *European Heart Journal*. 2005;26(3):215–25. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi115
 41. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M et al. Beta-Blockade With Nebivolol in Elderly Heart Failure Patients With Impaired and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(23):2150–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.046
 42. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(8):1230–9. DOI: 10.1002/ejhf.1149
 43. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *European Heart Journal*. 2018;39(1):26–35. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx564
 44. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2016;37(5):455–62. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv464
 45. Solomon SD, Vaduganathan M, L. Claggett B, Packer M, Zile M, Swedberg K et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation*. 2020;141(5):352–61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586
 46. Conraads VM, Metra M, Kamp O, De Keulenaer GW, Pieske B, Zamorano J et al. Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: results of the ELANDD study. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(2):219–25. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr161
 47. Borlaug BA. Heart failure with preserved and reduced ejection fraction: different risk profiles for different diseases. *European Heart Journal*. 2013;34(19):1393–5. DOI: 10.1093/eurheartj/eh117
 48. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of Beta-Blocker–Induced Heart Rate Lowering and Cardioprotection in Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(18):1482–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.06.048
 49. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S, Bavishi C, Laurent S. When an Increase in Central Systolic Pressure Overrides the Benefits of Heart Rate Lowering. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(7):754–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.610
 50. Meyer M, Rambod M, LeWinter M. Pharmacological heart rate lowering in patients with a preserved ejection fraction – review of a failing concept. *Heart Failure Reviews*. 2018;23(4):499–506. DOI: 10.1007/s10741-017-9660-1
 51. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JGF et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *The Lancet*. 2014;384(9961):2235–43. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61373-8
 52. Rienstra M, Damman K, Mulder BA, Van Gelder IC, McMurray JVV, Van Veldhuisen DJ. Beta-Blockers and Outcome in Heart Failure and Atrial Fibrillation. *JACC: Heart Failure*. 2013;1(1):21–8. DOI: 10.1016/j.jchf.2012.09.002
 53. Ulimoen SR, Enger S, Pripp AH, Abdelnoor M, Arnesen H, Gjesdal K et al. Calcium channel blockers improve exercise capacity and reduce N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide levels compared with beta-blockers in patients with permanent atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2014;35(8):517–24. DOI: 10.1093/eurheartj/eh429
 54. Pandey A, Golwala H, DeVore AD, Lu D, Madden G, Bhatt DL et al. Trends in the Use of Guideline-Directed Therapies Among Dialysis Patients Hospitalized With Systolic Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2016;4(8):649–61. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.03.002
 55. Meyer M, LeWinter MM. Heart Rate and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Time to Slow β -Blocker Use? *Circulation: Heart Failure*. 2019;12(8):e006213. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006213
 56. McAlister FA. Meta-analysis: β -blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Annals of Internal Medicine*. 2009;150(11):784–94. DOI: 10.7326/0003-4819-150-11-200906020-00006
 57. Maeder MT, Kaye DM. Differential impact of heart rate and blood pressure on outcome in patients with heart failure with reduced versus preserved left ventricular ejection fraction. *International Journal of Cardiology*. 2012;155(2):249–56. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.10.007
 58. O’Neal WT, Sandesara PB, Samman-Tahhan A, Kelli HM, Hammadah M, Soliman EZ. Heart rate and the risk of adverse outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2017;24(11):1212–9. DOI: 10.1177/2047487317708676
 59. Vazir A, Claggett B, Pitt B, Anand I, Sweitzer N, Fang J et al. Prognostic Importance of Temporal Changes in Resting Heart Rate in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2017;5(11):782–91. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.08.018
 60. Lam PH, Dooley DJ, Deedwania P, Singh SN, Bhatt DL, Morgan CJ et al. Heart Rate and Outcomes in Hospitalized Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(15):1861–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.022
 61. Edelmann F, Musial-Bright L, Gelbrich G, Trippel T, Radenovic S, Wachter R et al. Tolerability and Feasibility of Beta-Blocker Titration in HFpEF Versus HFrEF. *JACC: Heart Failure*. 2016;4(2):140–9. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.10.008
 62. Little WC, Borlaug BA. Exercise Intolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: What Does the Heart Have To Do With It? *Circulation: Heart Failure*. 2015;8(2):233–5. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001966
 63. β -Blockers Withdrawal in Patients With HFpEF and Chronotropic Incompetence: Effect on Functional Capacity (Preserve-HR) (Preserve-HR). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03871803*. Av. at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03871803>.
 64. Nambiar L, Silverman D, Vanburen P, LeWinter M, Meyer M. Beta-Blocker Cessation in Stable Outpatients With Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction. *Journal of Cardiac Failure*. 2020;26(3):281–2. DOI: 10.1016/j.cardfail.2019.08.020