



Место β -адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний с позиции современных рекомендаций: в фокусе метопролола сукцинат CR/XL

М.Г. Бубнова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Целью настоящего обзора явились систематизация накопленных знаний в области применения β -адреноблокаторов (β -АБ) в лечении сердечно-сосудистых заболеваний и проведение анализа результатов выполненных исследований с акцентом на метопролола сукцинат с контролируемым высвобождением (CR/XL). В статье обсуждаются вопросы, касающиеся фармакологических особенностей метопролола сукцината CR/XL, применения β -АБ при артериальной гипертензии, стенокардии, хронической сердечной недостаточности и аритмиях сердца согласно международным и российским клиническим рекомендациям. Представляются результаты рандомизированных клинических исследований с оценкой эффективности действия метопролола сукцината CR/XL. При подготовке литературного обзора проведен анализ публикаций за последние 34 года в базах данных MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library, eLIBRARY и Google Scholar. Представленные факты свидетельствуют о необходимости более широкого использования β -АБ и, в частности, метопролола сукцината CR/XL в клинической практике.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, сердечно-сосудистые заболевания, лечение, метопролол

Для цитирования: Бубнова М.Г. Место β -адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний с позиции современных рекомендаций: в фокусе метопролола сукцинат CR/XL. CardioСоматика. 2022;13(1):51–62. DOI: 10.17816/22217185.2022.1.201712

REVIEW

Current guidelines for β -adrenoblockers use in cardiovascular diseases: focus on metoprolol succinate CR/XL: A review

Marina G. Bubnova

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Abstract

The objective of this review was to systematize current data on the β -adrenoblockers (β -ABs) used in the treatment of cardiovascular diseases and to analyze the results of studies performed with a focus on metoprolol succinate controlled release/extended release (CR/XL) formulation. The article addresses issues related to pharmacological features of metoprolol succinate CR/XL, the use of β -AB in arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, and cardiac arrhythmias based on international and Russian clinical guidelines. Results of randomized clinical trials evaluating the efficacy of metoprolol succinate CR/XL are presented. In preparing the literature review, a review of publications over the past 34 years in the MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library, eLIBRARY, and Google Scholar databases was performed. The presented data indicate the need for more extensive use of β -ABs, including metoprolol succinate CR/XL, in clinical practice.

Keywords: beta-adrenoblockers, cardiovascular disease, treatment, metoprolol

For citation: Bubnova MG. Current guidelines for β -adrenoblockers use in cardiovascular diseases: focus on metoprolol succinate CR/XL: A review. CardioSomatics. 2022;13(1):51–62. DOI: 10.17816/22217185.2022.1.201712

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВ-блокада – атрио-вентрикулярная блокада

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

β -АБ – β -адреноблокаторы

ВСС – внезапная сердечная смерть

ДИ – доверительный интервал

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

ЛЖ – левый желудочек

ЛС – лекарственное средство

ОКС – острый коронарный синдром

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

САС – симпатико-адреналовая система

СД – сахарный диабет

СН – сердечная недостаточность

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ТИМ – толщина комплекса интима-медиа

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФН – физическая нагрузка

ФП – фибрилляция предсердий

ХС – холестерин

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

O₂ – кислород

β -Адреноблокаторы (β -АБ) – современный класс препаратов, эффективно применяемый для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), нарушения ритма сердца, а также для предотвращения осложнений вследствие этих заболеваний. В то же время ситуация с применением β -АБ в клинической практике не всегда удовлетворительная. Существует настороженность врачей в назначении оптимальных доз β -АБ пациентам, особенно в группах высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, которым прием этого класса препаратов способен принести максимальную клиническую пользу.

С учетом данных многочисленных крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализов назначение β -АБ при ССЗ оправдано с позиций доказательной медицины и определено в пользу их более широкого назначения пациентам в реальной клинической практике. Конечно, выбор того или иного β -АБ обусловлен особенностями фармакокинетического профиля и фармакодинамическими характеристиками препарата, удобством применения, частотой развития побочных эффектов и другими факторами.

Цель настоящего обзора – систематизация накопленных знаний в области применения β -АБ и проведение анализа результатов, полученных в РКИ, по оценке их эффектов с акцентом на один из эталонных β -АБ – метопролола сукцинат CR/XL.

Материал и методы

Поиск публикаций на русском и английском языках проводили в базах данных MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library, eLIBRARY и Google Scholar по ключевым словам: β -адреноблокаторы, метопролол, метопролол с контролируемым высвобождением (CR/XL), сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, хроническая сердечная недостаточность; beta-blockers, metoprolol, controlled-release metoprolol (CR/XL), cardiovascular disease, coronary heart disease, arterial hypertension, chronic heart failure. В представленном обзоре литературы рассматривали только статьи с полным текстом в доступе. При подготовке литературного обзора проведен анализ публикаций с 1988 г. Дата последнего поиска – 20 февраля 2021 г.

Результаты

Фармакологические свойства β -АБ

Основной механизм действия β -АБ – это конкурентный и обратимый антагонизм в отношении β -адренергической стимуляции различных органов, и прежде всего, сердца и сосудов. В результате возбуждающее действие катехоламинов на адренергические рецепторы блокируется, что вызывает уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД), снижение работы сердца и его потребности в кислороде (O_2), а также другие позитивные эффекты.

Важнейшими характеристиками β -АБ с клинической точки зрения являются селективность и продолжительность действия. Высокоselectивные β -АБ (метопролол, бисопролол, небиволол) обладают большим сродством к β_1 -адренорецепторам. Высокая селективность β -АБ снижает риск развития побочных эффектов и расширяет возможности их применения при ряде сопутствующих заболеваний, например при хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астме, сахарном диабете (СД) и т.д.

Метопролола сукцинат CR/XL (Беталок ЗОК) – это липофильный β -АБ с высокой кардиоселективностью, слабым мембраностабилизирующим эффектом и без внутренней симпатомимети-

ческой активности [1]. Перечисленные особенности метопролола сукцината CR/XL расширяют возможности его применения в кардиологической и терапевтической практике. Длительность терапевтического действия метопролола сукцината CR/XL – более 24 ч, что позволяет назначать препарат 1 раз в сутки и при комбинированной терапии составлять понятные и легче выполнимые для пациента схемы лечения.

В отличие от обычных лекарственных форм селективных β -АБ (включая метопролола тартрат) при применении метопролола сукцината CR/XL в плазме крови определяется постоянная концентрация лекарственного средства (ЛС), обеспечивающая устойчивый клинический эффект – максимально полную блокаду β_1 -адренорецепторов в течение больше чем 24 ч [2]. Таблетка метопролола сукцината в форме CR/XL состоит из спрессованных сферических гранул (микрокапсул диаметром 0,5 мм), содержащих активное ЛС и покрытых этилцеллюлозной полимерной мембраной, контролирующей высвобождение лекарства из гранул (технология CR/XL ZOK – Controlled Release/Extended Release – контролируемое высвобождение ЛС/длительное высвобождение ЛС, Zero-Order-Kinetics – кинетика нулевого порядка). После приема внутрь таблетка распадается на отдельные гранулы, каждая из которых действует как диффузная камера. Это обеспечивает контролируемый выход метопролола из микрокапсулы в кровоток с постоянной скоростью в течение 20 ч, независимо от pH пищевого сока и других физиологических показателей.

Равномерная концентрация препарата в крови поддерживается на стабильном уровне в течение 24 ч после однократного приема не только в условиях физиологического покоя, но и при физической нагрузке (ФН). В итоге на фоне приема метопролола сукцината CR/XL за счет отсутствия низких концентраций ЛС в плазме крови наблюдается более стабильный и лучший β_1 -адреноблокирующий эффект, а также меньший потенциальный риск появления побочных эффектов (например, брадикардии, слабости в ногах при ходьбе) вследствие отсутствия явных пиковых концентраций ЛС, определяемых при приеме других β -АБ. Эти преимущества метопролола сукцината CR/XL играют значимую роль в повышении приверженности пациентов лечению, и их обязательно следует учитывать в клинической практике.

При использовании лекарственной формы метопролола сукцината с контролируемым высвобождением пиковая (максимальная) концентрация ЛС (C_{max}) в плазме крови ниже, а максимальное время ее достижения (T_{max}) больше, чем при приеме метопролола в традиционной таблетированной (с обычным – немедленным – высвобождением) или матричной (с замедленным высвобождением) формах (табл. 1) [3]. Коэффициент флюктуации концентрации, определяемый как разница между C_{max} и минимальной концентрацией (C_{min}) препарата в крови по отношению к площади под кривой зависимости концентрации от времени (Area Under Curve – AUC), для формы метопролола сукцината с контролируемым высвобождением оставался стабильно низким при однократном приеме в сравнении с другими формами метопролола (см. табл. 1). Кривая концентрации метопролола в плазме крови в течение 24 ч после однократного приема ЛС в дозе 100 мг в форме с обычным (немедленным) высвобождением и в форме с контролируемым высвобождением представлена на рис. 1 [4].

X. Deroubaix и соавт. (1996 г.) сравнивали биоэквивалентность метопролола сукцината CR/XL в дозе 100 мг с бисопрололом обычного высвобождения в дозе 10 мг [7]. Через 24 ч после однократного приема β -АБ более высокая концентрация ЛС в крови выявлялась при приеме метопролола CR/XL (54% от C_{max}), тогда как содержание бисопролола в крови – в небольшом количестве (23% от C_{max}).

Таблица 1. Основные фармакокинетические характеристики препаратов метопролола (после 4–5 дней приема) с различной системой высвобождения ЛС в группах добровольцев (адаптировано [3–6])

Table 1. Main pharmacokinetic characteristics of metoprolol preparations (after 4–5 days of administration) with different drug release systems in groups of volunteers (adapted [3–6])

Параметр	Метопролол CR/XL, 100 мг	Метопролола тартрат обычная таблетка, 100 мг	Метопролола тартрат SR, 100 мг
С _{max} , нмоль/л	136–163	722	207
T _{max} , ч	3,2–7,3	1,3	2,8
C _{min} , нмоль/л	40–67	24	12
AUC ₍₂₄₎ , нмоль/л × ч	1994–3068	4645	2184
Коэффициент флюктуации, %	79–125	470	231

Примечание. AUC₍₂₄₎ – площадь под кривой зависимости концентрации от времени за 24 ч, SR – замедленное высвобождение.

Клиническое значение полученной разницы в концентрации ЛС исследуемых β-АБ хорошо продемонстрировано в РКИ, выполненном S. Jansson и соавт. (2014 г.), с включением 266 пациентов (из них 103 женщины) с нелеченой АГ (средний возраст 55±9,4 года) [8]. Кривая концентрации ЛС в плазме крови в течение суток после однократного приема исследуемых β-АБ – метопролола сукцината CR/XL в дозе 100 мг/сут и бисопролола в дозе 10 мг/сут – представлена на рис. 2. Это исследование с применением моделирования показало превосходство метопролола CR/XL перед бисопрололом в контроле АД в утренние часы, т.е. подтвердилось сохранение эффективности метопролола CR/XL в течение 24 ч (рис. 3). Очевидно, что для 24-часового контроля АД требуется большая доза бисопролола, что потенциально может увеличивать риск появления побочных эффектов (например, брадикардии) и потерю β₁-селективности.

Период полувыведения метопролола сукцината CR/XL – в среднем 3,5 ч, системная биодоступность его после приема внутрь однократной дозы – в среднем 25–30% [9]. При этом прием пищи не влияет ни на биодоступность, ни на скорость всасывания данной лекарственной формы, поскольку биодоступность определяется исключительно заданной скоростью высвобождения активного ЛС из микрокапсул. Напротив, биодоступность метопролола тартрата выше, чем метопролола сукцината, и при первом приеме препарата составляет 50%, а при повторном применении возрастает до 70% и также повышается (на 20–40%) на фоне одновременного приема пищи. Метопролола сукцинат CR/XL является субстратом CYP2D6, что снижает риск его взаимодействия с большинством кардиологических препаратов, метаболизирующихся через систему цитохрома CYP3A4. На фармакокинетику метопролола сукцината CR/XL существенно не влияют пожилой возраст, нарушения функции почек и печени (из-за низкой связи с белками плазмы крови), хотя при тяжелом поражении печени может потребоваться уменьшение дозы ЛС из-за возрастания его системной биодоступности.

Применение и эффективность β-АБ

Основные показания к клиническому применению β-АБ в кардиологии четко обозначены, и их назначение во многих клинических ситуациях давно стало общепринятым. Метопролола сукцинат CR/XL – эталонный β-АБ для назначения широкому кругу кардиологических пациентов: в соответствии с инструкцией при АГ, стенокардии, ХСН, нарушениях сердечного ритма, включая наджелудочковую тахикардию, функциональных нарушениях сердечной деятельности, сопровождающихся тахикардией, а также для уменьшения частоты сокращения желудочков при фибрилляции предсердий (ФП) и желудочковых экстрасистолах,

снижения смертности и частоты развития повторного инфаркта миокарда (ИМ), профилактики приступов мигрени.

β-АБ в контроле АГ

В текущих российских и европейских клинических рекомендациях по лечению АГ класс β-АБ входит в состав пяти основных групп антигипертензивных препаратов, рекомендуемых к применению, наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторами рецепторов ангиотензина II, антагонистами кальциевых каналов и тиазидными/тиазидоподобными диуретиками (класс рекомендаций I, уровень доказательств A) [10, 11].

Применение β-АБ у пациентов с АГ приводит к снижению активности ренина, ангиотензина II и альдостерона в плазме крови в результате блокады β₁-адренорецепторов юкстагломерулярного аппарата, а также к уменьшению ЧСС, силы сердечных сокращений и уровня АД. Согласно современным рекомендациям предпочтительными ситуациями для назначения β-АБ являются стенокардия напряжения, перенесенный ИМ, ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), ФП, аневризма аорты, контроль ЧСС, АГ у женщин детородного возраста, особенно планирующих беременность. Высказывается мнение о целесообразном назначении β-АБ в качестве 1–2-го шага терапии неконтролируемой АГ, особенно у молодых пациентов (моложе 60 лет) и/или пациентов с высокой ЧСС [12].

Активация симпатико-адреналовой системы (САС) – часто один из механизмов генеза АГ у молодых пациентов или у пациентов с высокой ЧСС [11]. Поскольку ЧСС в покое >80 уд/мин рассматривается как суррогатный маркер адренергической активации и фактор повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), устранение тахикардии – важный аспект в ведении пациентов с АГ. Согласно результатам исследования LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction; n=9190) рост ЧСС на 10 уд/мин повышает смертность от ССО на 23% и от любых причин – на 27% [13].

Учитывая описанные выше особенности фармакокинетики метопролола CR/XL, назначение его пациентам с АГ обеспечивает стабильный антигипертензивный эффект при однократном приеме и позволяет избежать избыточного снижения АД, а также его резких колебаний (повышенной вариабельности). Как известно, эти факторы – основная причина высокого риска развития ишемии головного мозга, особенно у пожилых людей.

Выбор дозы метопролола сукцината зависит от степени повышения АД: начальная доза может составлять 50 мг 1 раз в сутки. Именно назначение такой низкой дозы метопролола CR/XL пациентам с АГ 1–2-й степени в рамках РКИ приводило к снижению уровня АД в положении лежа: систолического – на 8,4 мм рт. ст.

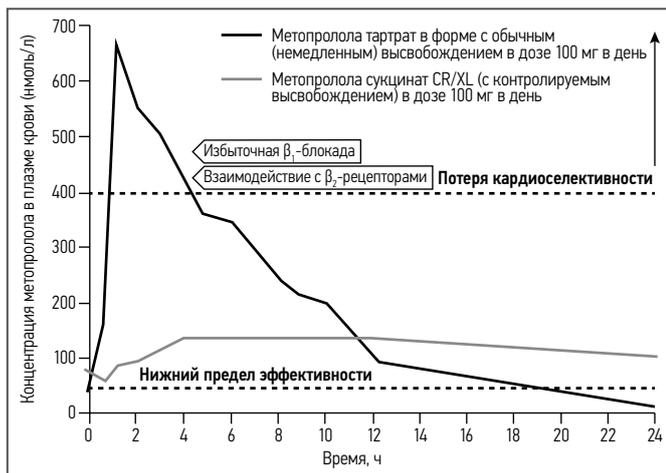


Рис. 1. Концентрация метопролола в плазме крови в течение 24 ч после однократного приема ЛС в дозе 100 мг в форме с обычным (немедленным) высвобождением и в форме CR/XL (адаптировано [4]).

Fig. 1. The concentration of metoprolol in blood plasma within 24 hours after a single dose of the drug at a dose of 100 mg in the form of conventional (immediate) release and in the form CR/XL (adapted [4]).

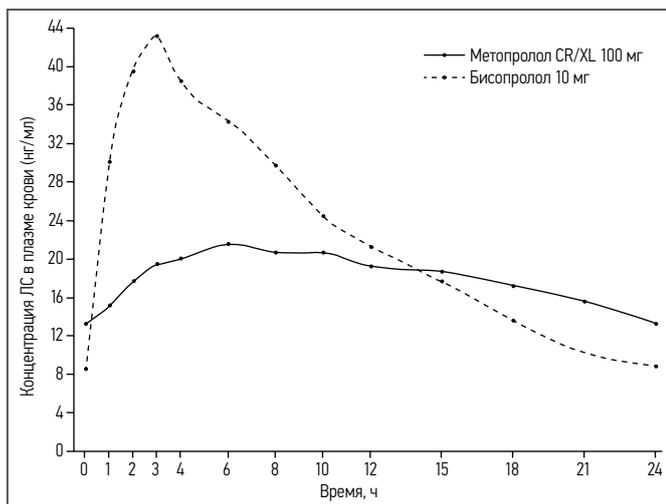


Рис. 2. Концентрация ЛС в плазме крови в течение 24 ч метопролола сукцината CR/XL в дозе 100 мг и бисопролола в дозе 10 мг после однократного приема (адаптировано [8]).

Fig. 2. Plasma drug concentrations over 24 hours of metoprolol succinate CR/XL at a dose of 100 mg and bisoprolol at a dose of 10 mg after a single dose (adapted [8]).

($p < 0,01$), диастолического – на 4,8 мм рт. ст. ($p < 0,001$), а в положении стоя на 9,8 мм рт. ст. ($p < 0,001$) и на 5,5 мм рт. ст. ($p < 0,001$) соответственно [14]. Таким образом, даже низкая доза (1/4 часть от максимально разрешенной дозы) метопролола CR/XL является достаточно эффективной. Известно, что гипотензивный эффект – дозозависимый. Рекомендуемая терапевтическая доза метопролола CR/XL при АГ обычно составляет 100–200 мг/сут.

β-АБ в лечении стенокардии

Целью лечения пациента со стабильной стенокардией является уменьшение симптомов и ишемии миокарда, индуцированной ФН, предупреждение развития ССО и улучшение прогноза. Антиангинальную/антиишемическую лекарственную терапию следует адаптировать для конкретного пациента с учетом его характеристик и предпочтений [15]. Согласно международным и

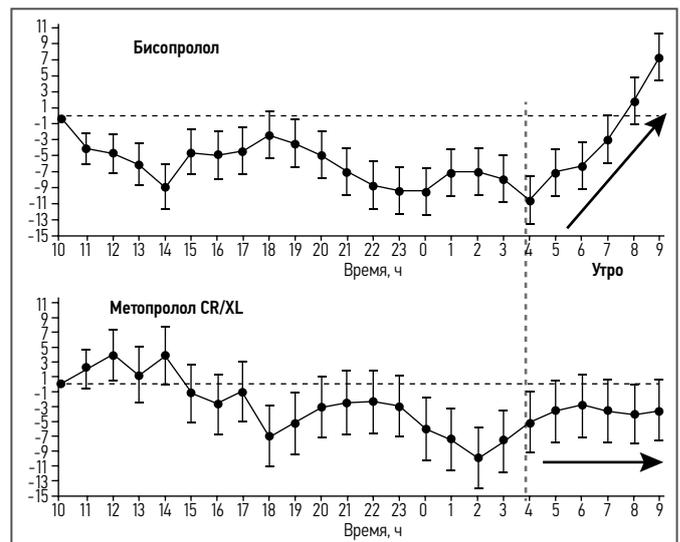


Рис. 3. Динамика (Δ , $\pm 95\%$ ДИ, мм рт. ст.) систолического АД в течение 24 ч (по данным суточного мониторинга АД) после однократного приема метопролола сукцината CR/XL в дозе 100 мг и бисопролола в дозе 10 мг (адаптировано [8]).

Fig. 3. Dynamics (Δ , $\pm 95\%$ CI, mmHg) of systolic blood pressure within 24 hours (according to 24-hour blood pressure monitoring) after a single dose of metoprolol succinate CR/XL at a dose of 100 mg and bisoprolol at a dose of 10 mg (adapted [8]).

российским рекомендациям назначение β-АБ – это первый шаг стандартной терапии пациентов со стабильной стенокардией (класс рекомендаций I, уровень доказательств A) [15, 16]. Ведущие позиции при лечении стенокардии принадлежат высокоэффективным β-АБ с длительным периодом действия.

В основе антиишемического действия β-АБ лежит их способность снижать потребление миокардом O_2 за счет падения системного АД и ЧСС в покое и при ФН, меньшего усиления сократительной способности миокарда. При этом на фоне увеличения продолжительности перфузии миокарда в диастолу (из-за снижения ЧСС) улучшается доставка O_2 к миокарду, что позволяет пациенту переносить большую ФН. Кроме того, позитивные эффекты β-АБ при лечении стенокардии связаны с их антитромботическим влиянием, антиаритмической и противофибрилляторной активностью. Устранение симптомов стенокардии и повышение переносимости ФН существенно улучшают качество жизни пациента с ИБС. Длительный прием β-АБ не вызывает развитие толерантности, напротив, содействует кумуляции эффекта, а значит, их клиническая эффективность с течением времени усиливается.

При стабильной стенокардии I–II функционального класса (ФК) и ЧСС > 60 уд/мин рекомендуется назначить монотерапию β-АБ (класс рекомендаций I, уровень доказательств A), при стабильной стенокардии III–IV ФК можно сразу рассмотреть назначение комбинации β-АБ с антагонистами кальция дигидропиридинового ряда с целью достижения I ФК (класс рекомендаций I, уровень доказательств C) [16].

Титровать дозу β-АБ необходимо до полного устранения приступов стенокардии или достижения максимально допустимой дозы, принимая во внимание важность 24-часовой защиты миокарда от ишемии. Снижение ЧСС до значений 55–60 уд/мин позволяет добиваться отчетливой блокады β_1 -адренорецепторов, что сопряжено с наибольшим снижением потребности миокарда в O_2 и приростом коронарного кровотока [16]. У отдельных пациентов, например с тяжелой стенокардией на фоне приема β-АБ, можно рассмотреть (с осторожностью) снижение ЧСС до 50 уд/мин, но при

условии отсутствия у пациента неприятных ощущений и атриовентрикулярной блокады.

Доказано, что высокая ЧСС у пациентов с ИБС – независимый фактор риска общей и сердечно-сосудистой смертности, а также предиктор нефатальных ССО [17, 18]. При ЧСС > 80 уд/мин увеличивается и вероятность разрыва атероматозной бляшки [19].

Эффективность назначенного антиангинального/антиишемического лечения целесообразно оценивать как в ближайшие сроки (через 3–5 дней) от начала терапии, так и через 2–4 нед (класс рекомендаций I, уровень доказательств C) [16]. Это позволяет скорректировать дозу β-АБ. Пациентам целесообразно рекомендовать ведение дневников самочувствия; в ряде случаев для оценки изменения переносимости ФН лучше провести тест с ФН.

В реальной клинической практике снижение ЧСС до целевого значения часто не рассматривается как цель терапии пациента со стенокардией. По данным Российского исследования ПЕРСПЕКТИВА ($n=2768$, из которых 78,5% принимали β-АБ), среди пациентов со стенокардией II–III ФК ЧСС < 70 уд/мин выявлялась у 54,7%, а ЧСС ≤ 60 уд/мин – только у 11,5%. Выполненный в исследовании анализ показал назначение неадекватных доз β-АБ в реальной практике у пациентов с сохраняющимися приступами стенокардии (табл. 2) [20], тогда как правильно подобранная длительная монотерапия β-АБ не уступает комбинированной терапии.

Ранее выполненные исследования с метопролола сукцинатом CR/XL у пациентов со стенокардией продемонстрировали его способность обеспечивать стабильный и продолжительный антиангинальный эффект, а также адекватный контроль ЧСС. В РКИ К. Egstrup и соавт. (1988 г.) 104 пациента со стабильной стенокардией принимали метопролола сукцинат в дозе 200 мг или обычный метопролол в дозе 100 мг 2 раза в день [21]. На терапии метопрололом CR/XL в большей степени увеличилось время выполнения ФН до появления болевого приступа (до 5,3 мин против 5,1 мин на обычном метопрололе, $p < 0,05$) и до развития ишемии на электрокардиограмме (6,1 мин против 5,5 мин соответственно, $p < 0,05$). В исследовании А. Sandberg и соавт. (1988 г.) метопролола сукцинат CR/XL в дозе 100 мг демонстрировал более выраженный эффект в контроле ЧСС при ФН через 12 ч приема в сравнении с метопрололом в традиционной форме в дозе 50 мг 2 раза в день [4].

А.Т. Тепляков и соавт. (2006 г.) оценивали антиишемическую эффективность 8-недельного курса приема метопролола сукцината CR/XL (в дозе 12,5–100 мг) пациентами ($n=41$) со стенокардией напряжения II–III ФК [22]. Отмечались снижение частоты приступов стенокардии (на 68,8%, $p < 0,05$), сокращение суточной потребности в нитроглицерине (на 69,2%, $p < 0,05$), повышение мощности (на 19%, $p < 0,05$) и продолжительности (на 18%, $p < 0,05$) выполняемой ФН. У большинства пациентов антиангинальный эффект достигался при приеме метопролола CR/XL в дозе 25 мг/сут ($n=15$) или 50 мг/сут ($n=14$). Существенно улучшились показатели качества жизни пациентов (они возросли на 44,5%, $p < 0,05$, по Миннесотскому опроснику).

В исследовании С.Н. Толпыгиной и соавт. (2008 г.) определен дозозависимый антиангинальный эффект метопролола CR/XL: увеличение дозы препарата с 50–100 мг до 200 мг/сут сопровождалось снижением количества приступов стенокардии (на 34,5%) и улучшением контроля ЧСС (число пациентов с ЧСС 50–60 уд/мин возросло с 32 до 86,4%), что улучшало их показатели качества жизни, по данным Сиэтлского опросника [23]. Исследование позволило сделать вывод, что суточная доза метопролола CR/XL 200 мг обеспечивает более эффективный контроль ЧСС у пациентов со стенокардией, чем низкая (50 мг) и умеренная (100 мг) дозы препарата при хорошей переносимости лечения.

Таблица 2. Средние дозы β-АБ, назначаемые пациентам со стабильной стенокардией в исследовании ПЕРСПЕКТИВА ($n=2768$) [20]

Table 2. Mean doses of beta-blockers administered to patients with stable angina in the PERSPECTIVA study ($n=2768$) [20]

β-АБ	Средняя назначаемая доза, мг/сут	% от максимальной рекомендуемой	Максимальные дозы, разрешенные к применению, мг
Метопролол	63,3	32	200
Атенолол	54,5	55	100
Бисопролол	5,96	29	20
Небиволол	4,9	29,3	10

β-АБ в профилактике осложнений после ИМ

При отсутствии противопоказаний всем пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМnST) рекомендуется прием внутрь β-АБ для снижения риска осложнений ИМ и улучшения прогноза (класс рекомендаций IIa, уровень доказательств B) [24]. Гемодинамически стабильным пациентам с ИМnST β-АБ могут назначаться в первые 24 ч от начала болезни. В ранние сроки ИМnST важнейшее значение имеет выбор приемлемой дозы препарата. Эта доза соотносится с ЧСС и не должна быть ниже 44–46 уд/мин в покое в ночные часы. У пациентов с заметным нарушением сократимости ЛЖ начинать лечение следует с минимальных доз β-АБ. Через 24–48 ч после исчезновения выраженной брадикардии, при контролируемой АГ, при отсутствии симптомов тяжелой сердечной недостаточности (СН) и атриовентрикулярной блокады можно начать титрование (но аккуратно!) дозы β-АБ для приема внутрь.

При упорном болевом синдроме, не поддающемся действию наркотических средств, повторных эпизодах ишемии миокарда, неконтролируемой АГ, тахикардии и аритмиях, особенно в первые часы-сутки ИМ, показано внутривенное применение β-АБ [24].

Прием внутрь β-АБ без внутривенной симпатомиметической активности рекомендуется пациентам с ИМnST при наличии СН или сниженной ФВ ЛЖ (<40%) с целью уменьшения риска смерти (класс рекомендаций I, уровень доказательств A) [24]. Доказано, что лучший кардиопротективный эффект обеспечивают β-АБ без внутривенной симпатомиметической активности (снижение риска смерти на 28%) и липофильные β-АБ (снижение риска смерти на 30%) [25]. Изученными у пациентов с ИМ считаются селективный метопролол и неселективный карведилол [24].

Цель раннего назначения β-АБ при ИМ – это купирование болевого синдрома, ограничение зоны ИМ и предупреждение развития тяжелых аритмий. Это связано с такими эффектами β-АБ, как подавление гиперактивности САС и электрической нестабильности миокарда, уменьшение ЧСС, уровня АД, напряжения стенки ЛЖ и, соответственно, снижение потребности миокарда в O_2 . Хорошо известно, что хронический стресс и острые стрессовые ситуации имеют прямое отношение к формированию АГ и манифестированной ИБС, а также являются одной из причин нестабильности их течения. Снижая реактивность САС и предохраняя сердце от дополнительного выброса катехоламинов, β-АБ защищают пациента от стресса (повреждающего действия катехоламинов) и его негативных последствий. Эта уникальная кардиопротективная способность β-АБ делает их незаменимыми в лечении ИМ, стенокардии и профилактике ССО.

Пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST при сохраняющейся ишемии миокарда и отсут-

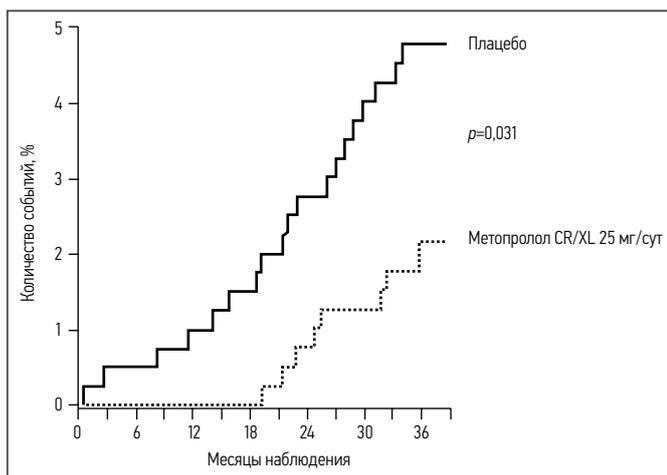


Рис. 4. BCAPS: влияние терапии метопрололом CR/XL в течение 36 мес на комбинированную конечную точку – сердечно-сосудистые события (ИМ и инсульт) и все случаи смерти (кривые Каплана–Мейера); адаптировано [35].

Fig. 4. BCAPS: effect of metoprolol CR/XL therapy for 36 months on the combined endpoint of cardiovascular events (myocardial infarction and stroke) and all deaths (Kaplan–Meier curves); adapted [35].

ствии противопоказаний также рекомендуется раннее использование β-АБ для уменьшения выраженности ишемии миокарда и профилактики связанных с ней осложнений (класс рекомендаций I, уровень доказательств В) [26]. Дополнительные основания для раннего начала применения β-АБ при ОКС без подъема сегмента ST – это наличие АГ, тахикардии и тахикардии.

Крупные наблюдательные исследования доказали положительную связь между использованием β-АБ и улучшением исходов при ОКС [27, 28]. Лечение β-АБ позволяет снизить ежегодную смертность у 100 пациентов после перенесенного ИМ на 1,2 смерти, т.е., чтобы избежать 1 смерти, около 84 пациентов должны принимать β-АБ в течение 1 года [25]. Аналогично частота повторных ИМ в течение года снижается на 0,9 на 100 леченых пациентов, т.е. необходимо лечить 107 пациентов в течение 1 года, для того чтобы предотвратить развитие 1 повторного нефатального ИМ.

Анализ данных использования β-АБ в рамках регистра CLARIFY (Prospective observational longitudinal registry of patients with stable coronary artery disease; 45 стран, 22 006 пациентов со стабильной стенокардией, наблюдение 5 лет) показал, что у пациентов, перенесших ИМ ≤1 года до включения в регистр и принимавших β-АБ (против тех, кто их не получал), 5-летний риск смерти от всех причин был достоверно ниже на 32% (95% доверительный интервал – ДИ 0,50–0,91; $p=0,01$), риск сердечно-сосудистой смертности – на 48% (95% ДИ 0,37–0,73; $p=0,0001$) и риск сердечно-сосудистой смертности/нефатального ИМ – на 31% (95% ДИ 0,52–0,93; $p=0,01$) [29]. Показано, что метопролола сукцинат CR/XL достоверно снижал 5-летний риск смерти у пациентов после перенесенного ИМ на 34% (95% ДИ 0,53–0,83; $p<0,0001$) [30].

Благоприятные клинические эффекты β-АБ для вторичной профилактики после ИМ связаны с повышением выживаемости пациентов, профилактикой развития повторных ИМ, улучшением ФК и замедлением прогрессирования СН, предупреждением/лечением поздних желудочковых аритмий и первичной профилактикой внезапной сердечной смерти (ВСС) [25]. Согласно российским рекомендациям для профилактики желудочковых аритмий и ВСС назначение β-АБ внутрь (при отсутствии противопоказаний) рекомендовано всем пациентам с ОКС во время госпитализации и после выписки (класс рекомендаций IIa, уровень доказательств В) [31].

β-АБ в лечении атеросклероза

В экспериментах на животных установлено, что β-АБ способны замедлять прогресс атеросклероза, вызванного пищей или стрессом [32–34]. Доказательства наличия у липофильных β-АБ и, в частности, у метопролола сукцината CR/XL антиатеросклеротического действия на человека получены в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях.

В рамках исследования BCAPS (Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study) у пациентов ($n=793$; от 49 до 70 лет) с бессимптомной атеромой в сонной артерии изучали влияние низких доз метопролола сукцината CR/XL (25 мг/сут) и флувастатина (40 мг/сут) на толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) сонной артерии в течение 36 мес [35]. По данным ультразвукового исследования в области бифуркации сонной артерии произошло замедление увеличения ТИМ на фоне приема метопролола сукцината CR/XL: через 18 мес на $-0,058$ мм/год (95% ДИ от $-0,094$ до $-0,023$; $p=0,004$) и через 36 мес на $-0,023$ мм/год (95% ДИ от $-0,044$ до $-0,003$; $p=0,014$).

В группе пациентов ($n=270$) с исходной гиперхолестеринемией (уровнем общего холестерина – $XС \geq 6,5$ ммоль/л) через 36 мес также наблюдался достоверный регресс ТИМ в области бифуркации ($-0,053$ мм/год; 95% ДИ от $-0,087$ до $-0,019$; $p=0,001$). Темпы прироста средней ТИМ в общей сонной артерии за 36 мес снизились и на фоне приема флувастатина (на $-0,009$ мм/год; 95% ДИ от $-0,015$ до $-0,003$; $p=0,002$).

Один из важных клинических результатов исследования BCAPS – это регистрация достоверно более низкой частоты развития комбинированной конечной точки – сердечно-сосудистых событий (ИМ и инсульта) и всех случаев смерти на фоне приема низкой дозы метопролола CR/XL (рис. 4).

Во втором РКИ – ELVA (Effect of Long-term treatment of metoprolol on surrogate Variables for Atherosclerosis disease) – сравнивалось влияние метопролола CR/XL в дозе 100 мг/сут с плацебо на изменение ТИМ сонных артерий в течение 36 мес лечения у пациентов с начальными признаками атеросклероза сонных артерий и гиперхолестеринемией (уровнем ХС липопротеидов низкой плотности $>5,0$ ммоль/л) на фоне приема статинов [36]. Через год на терапии метопрололом CR/XL обнаружено уменьшение ТИМ сонных артерий относительно плацебо ($-0,08$ мм против $-0,01$ мм соответственно, $p=0,004$) с сохранением благоприятного эффекта и через 3 года наблюдения ($-0,06$ мм против $0,03$ мм соответственно, $p=0,011$).

Антиатеросклеротический эффект кардиоселективного и липофильного метопролола CR/XL обусловлен комплексом взаимодействия гемодинамических и биохимических процессов, приводящих к следующим эффектам:

- угнетению активности симпатической нервной системы и, в частности, β-блокаде на уровне ее центральных отделов, что вызывает снижение активности симпатических нервов на периферии;
- блокаде β₁-рецепторов сердца, сопровождающейся уменьшением ЧСС, АД и сократимости;
- улучшению функции эндотелия, уменьшению проницаемости сосудистой стенки для липопротеидов низкой плотности и степени их связывания с протеогликанами в сосудистой стенке;
- уменьшению потока кальция в бляшку; снижению эстерификации и накопления ХС в пенистых клетках за счет ингибирования ацетил-коэнзим А холестерин-ацилтрансферазы;
- повышению содержания простаглицлина I₂ и снижению активности тромбоцитов [9].

Таблица 3. MERIT-HF: клинические события на низкой и высокой дозах метопролола CR/XL у пациентов ХСН II/IV ФК по NYHA (ФВ ЛЖ<40%); адаптировано [41]

Table 3. MERIT-HF: clinical events at low and high doses of metoprolol CR/XL in patients with chronic heart failure (CHF) II/IV functional class (FC) according to NYHA (left ventricular ejection fraction – LV EF<40%); adapted [41]

Клинические события	Метопролол CR/XL ≤100 мг/сут (n=604) Снижение риска (95% ДИ)	p vs плацебо (n=1845)	Метопролол CR/XL >100 мг/сут (n=1202) Снижение риска (95% ДИ)	p vs плацебо (n=1845)
Смерть от всех причин	38 (11–57)	0,010	38 (16–55)	0,0022
Сердечно-сосудистая смертность	46 (20–63)	0,0020	41 (19–57)	0,0013
ВСС	50 (16–70)	0,0087	41 (13–60)	0,0072
Смертность от ухудшения ХСН	53 (4–77)	0,038	47 (–5–73)	0,070
Госпитализация из-за утяжеления ХСН	40 (17–57)	0,0019	62 (49–72)	<0,0001
Сердечно-сосудистая смертность/нефатальный ИМ	44 (19–61)	0,0022	44 (24–59)	0,0002

β-АБ в лечении ХСН

Применение β-АБ при ХСН связано с блокадой негативных эффектов симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и других нейрогуморальных систем. β-АБ дополнительно к иАПФ рекомендуются всем пациентам со стабильной симптоматической ХСН и сниженной ФВ ЛЖ для уменьшения риска госпитализации из-за СН и смерти (*класс рекомендаций I, уровень доказательности A*) [37]. У данной категории пациентов терапия β-АБ обычно начинается как можно раньше. Применение β-АБ приводит к быстрому снижению смертности пациентов ХСН по любой причине.

β-АБ рекомендуются пациентам после перенесенного ИМ, имеющим систолическую дисфункцию ЛЖ, для снижения риска смерти и профилактики развития симптомов СН (*класс рекомендаций I, уровень доказательности B*). У пациентов с декомпенсацией ХСН, если β-АБ уже назначены до возникновения симптомов декомпенсации, рекомендуется продолжение терапии, а при необходимости – в уменьшенной дозе для улучшения прогноза (*класс рекомендаций IIa, уровень доказательности A*). При наличии симптомов выраженной гипоперфузии возможна полная отмена терапии β-АБ с последующим обязательным ее возобновлением при стабилизации состояния.

В многоцентровое РКИ MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) включен 3991 пациент с ХСН II–IV ФК по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и ФВ ЛЖ≤40% на фоне стандартной терапии (диуретиками, иАПФ и дигоксином) [38]. Пациенты рандомизировались для приема плацебо или метопролола сукцината CR/XL (начальная доза 12,5–25 мг/сут, увеличение дозы до 100 мг/сут в течение следующих 6 нед, далее до 200 мг/сут; средняя доза в исследовании – 159 мг/сут).

За период наблюдения, который составил в среднем 1 год (досрочное прекращение исследования), среди пациентов, получавших метопролола сукцинат CR/XL, следующие показатели оказались достоверно ниже: смертность от всех причин – на 34% ($p=0,0062$), смертность от сердечно-сосудистых причин – на 38% ($p=0,00003$), смертность от прогрессирующей ХСН – на 49% ($p=0,0023$) и риск ВСС – на 41% ($p=0,0002$).

Также в группе метопролола CR/XL по сравнению с группой плацебо регистрировалось меньшее количество комбинированных конечных точек (при этом учитывалось время до развития первого случая): всех случаев смерти или всех случаев госпитализации (снижение риска на 19%, $p<0,001$), всех случаев смерти или госпитализации из-за утяжеления ХСН (снижение риска на

31%, $p<0,001$), количества госпитализаций из-за утяжеления ХСН (снижение на 30%, $p<0,001$), числа дней, проведенных в стационаре в связи с утяжелением ХСН (снижение на 36%, $p<0,001$), всех случаев сердечно-сосудистой смертности или нефатального ИМ (снижение на 39%, $p<0,001$) [39].

Эффективность метопролола сукцината CR/XL не зависела от этиологии ХСН (ишемическая или неишемическая), возраста пациента, пола, наличия АГ или СД, значения ЧСС до начала и в конце лечения, степени снижения ЧСС в процессе лечения [39, 40].

J. Wikstrand и соавт. в исследовании MERIT-HF изучали влияние разных доз метопролола CR/XL на клинические исходы: на низкой дозе ≤100 мг/сут ($n=412$; в среднем 76 мг) и на высокой дозе >100 мг/сут ($n=1202$; в среднем 192 мг) [41]. Следует особо отметить, что данные дозы достигались в ходе титрации и являлись максимальными для каждого пациента в отдельности (это оценивалось по достигнутому ЧСС и снижению уровня АД). В группу низких доз (в отличие от группы высоких доз) включались в основном пациенты с тяжелым течением ХСН III–IV ФК по NYHA (67% против 53%), старше по возрасту (65,9 года против 62,5 года), исходно с более низкими уровнями АД (127/76 мм рт. ст. против 131/80 мм рт. ст.) и высокой частотой ИБС (70% против 62%) в качестве причины ХСН и ИМ в анамнезе (54% против 44%).

Через 3 мес средняя концентрация метопролола сукцината CR/XL в крови составила на низкой дозе 95 нмоль/л и на высокой дозе 247 нмоль/л; снижение ЧСС произошло на 13,7 уд/мин против 15,9 уд/мин соответственно (в среднем достигнута сопоставимая в группах ЧСС 67 уд/мин, что могло указывать на повышенную чувствительность к β-АБ в группе низкой дозы). Уменьшение ЧСС на мг метопролола CR/XL на 0,21 уд/мин/мг на низкой дозе и на 0,08 уд/мин/мг на высокой дозе ($p<0,0001$). Обе дозы препарата оказались эффективными в отношении снижения конечных точек (табл. 3). Результаты исследования подтверждают идею индивидуального титрования дозы до максимально переносимой пациентом и до адекватной ответной реакции ЧСС.

Несколько больший клинический эффект метопролола сукцината CR/XL отмечался у тяжелых пациентов с ХСН III–IV ФК по NYHA и ФВ ЛЖ<25% (исходно среднее значение ФВ ЛЖ по группе составило 19%) [42]. Лечение метопрололом CR/XL ($n=399$) таких пациентов в сравнении с подобной подгруппой плацебо ($n=396$) способствовало снижению риска смерти от всех причин на 39% ($p=0,0086$), риска смертности от сердечно-сосудистых причин на 44% ($p=0,0028$), риска смертности от прогрессирующей ХСН на 55% ($p=0,015$), риска ВСС на 45% ($p=0,024$), сердечно-сосудистой

Таблица 4. MERIT-HF: клинические события в подгруппах постинфарктных пациентов с ХСН II/IV ФК по NYHA (ФВ ЛЖ<40%) и ХСН III/IV ФК по NYHA (ФВ ЛЖ<25%); адаптировано [43]

Table 4. MERIT-HF: clinical events in subgroups of post-infarction patients with CHF II/IV FC according to NYHA (LV EF<40%) and in subgroups of post-infarction patients with CHF III/IV FC according to NYHA (LV EF<25%); adapted [43]

Клинические события	Все постинфарктные пациенты с ХСН II/IV ФК (ФВ ЛЖ<40%)				Постинфарктные пациенты с тяжелой ХСН (III/IV ФК и ФВ ЛЖ<25%)			
	Плацебо (n=976)	Метопролол CR/XL (n=950)	Снижение риска (95% ДИ)	p	Плацебо (n=195)	Метопролол CR/XL (n=189)	Снижение риска (95% ДИ)	p
Смерть от всех причин	122	74	40 (20–55)	0,0004	44	24	47 (13–68)	0,011
Сердечно-сосудистая смертность	115	64	45 (25–60)	0,0001	43	21	52 (20–72)	0,004
ВСС	75	38	50 (26–66)	0,0004	24	11	55 (8–78)	0,024
Смертность от ухудшения ХСН	33	17	49 (9–72)	0,021	17	7	60 (4–83)	0,034
<i>Комбинированная конечная точка</i>								
Все случаи смерти/все случаи госпитализации	400	350	14 (0–25)	0,0003	105	82	23 (-2–43)	0,07
Все случаи смерти/госпитализация из-за ССО	326	258	22 (9–34)	0,0022	93	60	41 (19–57)	0,0012
Все случаи смерти/госпитализация из-за ухудшения ХСН	220	161	31 (16–44)	<0,0001	77	44	47 (23–63)	0,0008
Сердечно-сосудистая смертность/нефатальный ИМ	132	74	45 (26–58)	<0,0001	46	22	53 (22–72)	0,003

смертности/нефатального ИМ на 46% ($p=0,0014$) и количества госпитализаций из-за утяжеления ХСН на 45% ($p<0,0001$).

Метопролол CR/XL хорошо переносился такими тяжелыми пациентами: отказ от терапии по всем причинам на препарате ниже на 31% ($p=0,027$) при сравнении с подгруппой плацебо. Доказано, что при аккуратном и постепенном повышении дозы метопролола сукцинат замедленного высвобождения безопасен для большинства пациентов как с умеренной, так и с тяжелой ХСН.

В рамках исследования MERIT-HF выделена подгруппа пациентов с ИМ в анамнезе ($n=1926$, из них 856 пациентов подверглись чрескожному коронарному вмешательству или коронарному шунтированию, 384 пациента имели ХСН III/IV ФК по NYHA и ФВ ЛЖ<25%) [43]. В группу плацебо вошли 976 пациентов и 950 пациентов – в группу метопролола CR/XL. В табл. 4 представлено положительное влияние терапии метопрололом CR/XL на конечные клинические точки. Кроме того, прием метопролола CR/XL постинфарктными пациентами с ХСН II/IV ФК привел к сокращению числа госпитализаций по причине сердечно-сосудистых событий на 17% ($p=0,037$) и по причине утяжеления ХСН на 32% ($p<0,006$), а у постинфарктных пациентов с тяжелой ХСН III/IV ФК – на 39% ($p=0,014$) и на 52,8% ($p=0,009$) соответственно.

Согласно результатам исследования MERIT-HF метопролола сукцинат контролируемого высвобождения способен предотвращать примерно 7 смертей и 15 госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН на каждые 100 пациентов в течение 2 лет [44].

В исследовании MERIT-HF у 741 пациента с ХСН II–IV ФК по NYHA оценивалось качество жизни врачами и самими пациента-

ми с использованием специального опросника (McMaster Overall Treatment Evaluation score). Показатели качества жизни достоверно улучшились в группе метопролола CR/XL по сравнению с группой плацебо ($p=0,009$) [39].

В исследовании Q. Zhang и соавт. (2019 г.) изучали влияние разных доз метопролола CR/XL на показатели эхокардиографии, качество жизни и психологический статус пациентов с ХСН III/IV ФК по NYHA [45]. Пациенты разделялись на две группы в зависимости от получаемой дозы препарата: низкая доза препарата – в среднем 47,5 мг ($n=37$; средняя ФВ ЛЖ $39,35\pm 5,93\%$) и высокая доза препарата – 118,75 мг ($n=74$; средняя ФВ ЛЖ). Через 12 мес в группе с низкой дозой метопролола ЧСС в покое уменьшилась на 23,1% ($p<0,0001$) и в группе с высокой дозой лекарства – на 20,4% ($p<0,0001$), при этом различия между группами отсутствовали; ФВ ЛЖ увеличилась на 23,5% ($p<0,0001$) и на 25,8% ($p<0,0001$) соответственно; расстояние пройденной дистанции при тесте с 6-минутной ходьбой выросло на 58,49 м ($p<0,0001$) и на 48,78 м ($p<0,0001$) соответственно. Показатели качества жизни, оцениваемые по опроснику SF-8 (8-item short-form questionnaire), на малой дозе метопролола улучшились на 18,2% ($p<0,0001$) и на высокой дозе – на 19% ($p<0,0001$); тревожность пациентов по опроснику HADS достоверно ($p<0,0001$) снизилась в обеих группах на 14,9 и на 13,1% соответственно. В представленном исследовании низкая доза метопролола CR/XL у пациентов с ХСН оказалась такой же эффективной, как и высокая доза данного препарата.

По данным метаанализа K. Prins и соавт. (2015 г.) с включением 5 наблюдательных исследований и 1 РКИ (2704 пациента,

продолжающих прием β-АБ, и 439 пациентов, прекративших прием β-АБ), отказ от приема β-АБ в 3,72 раза повышал риск госпитальной смерти (95% ДИ 1,51–9,14; данные 2 исследований), в 1,61 раза – смертность в течение 6 мес после госпитализации (95% ДИ 1,04–2,49; данные 4 исследований) и в 1,59 раза – риск повторной госпитализации и смертности в течение 6 мес (95% ДИ 1,03–2,45; данные 4 исследований) [46].

Практические аспекты применения β-АБ у пациентов с ХСН с низкой ФВ ЛЖ. Перед началом терапии β-АБ пациент должен находиться на терапии иАПФ (практически во всех случаях, за редким исключением) и мочегонными препаратами [37]. Дозы иАПФ не должны быть максимальными, что облегчит последующую титрацию β-АБ. Начинать терапию необходимо с низких доз β-АБ, титровать медленно, удваивать дозу не чаще чем 1 раз в 2 нед и всегда стремиться к достижению целевой дозы. Если это невозможно, то целесообразно достигать максимально переносимой дозы. Назначение очень низких доз β-АБ всегда лучше, чем отсутствие такой терапии. При этом важно регулярно контролировать ЧСС, АД и клиническое состояние (особенно симптомы застоя жидкости, массу тела).

Например, для метопролола сукцината CR/XL рекомендуемая начальная доза при стабильной ХСН II ФК по NYHA – 25 мг 1 раз в сутки в течение первых 2 нед, далее она увеличивается до 50 мг 1 раз в сутки и потом удваивается каждые 2 нед до целевой дозы 200 мг 1 раз в сутки. При стабильной ХСН III–IV ФК по NYHA рекомендуемая начальная доза – 12,5 мг 1 раз в сутки, после 1–2 нед она может быть увеличена до 25 мг 1 раз в сутки, затем до 50 мг 1 раз в сутки и далее до достижения целевой дозы – 200 мг 1 раз в сутки.

Меры предосторожности на терапии β-АБ. При нарастании признаков застоя жидкости необходимо увеличить дозу диуретика и/или вдвое уменьшить дозу β-АБ (при неэффективности увеличения дозы диуретика) [37]. При наличии выраженной слабости дозу β-АБ следует уменьшить вдвое; при нарастании симптомов ХСН после начала терапии β-АБ дозу сократить вдвое или прекратить прием (только в случае крайней необходимости). При достижении ЧСС < 50 уд/мин и ухудшении симптомов ХСН рекомендовано сократить дозу β-АБ вдвое, а при наличии выраженного ухудшения лучше полностью отменить препарат (требуется редко). В то же время отменять внезапно β-АБ без крайней необходимости не следует из-за риска развития синдрома «рикошета», возможного усиления ишемии/развития ИМ, аритмии.

β-АБ в лечении нарушений ритма сердца

β-АБ часто назначаются для лечения и профилактики нарушений ритма сердца разного характера. β-АБ не обладают непредсказуемым проаритмогенным эффектом. Этот класс препаратов рекомендуется для лечения и профилактики наджелудочковых тахикардий: симптомной синусовой тахикардии; фокусной предсердной тахикардии; рецидивирующей симптомной полифокусной предсердной тахикардии; эпизодов трепетания предсердий и симптомной рецидивирующей атриовентрикулярной реципрокной тахикардии, если катетерная абляция нежелательна или неосуществима; не-риентри узловой тахикардии при отсутствии структурных изменений сердца или ИБС [47].

β-АБ не рекомендуется назначать пациентам с синдромом WPW, так как они способны улучшать проведение по дополнительным проводящим путям, что может спровоцировать резкий рост ЧСС и артериальную гипотонию, и даже ВСС.

Применение β-АБ рекомендуется для контроля частоты желудочкового ритма при сохраняющейся ФП (класс рекомендаций I,

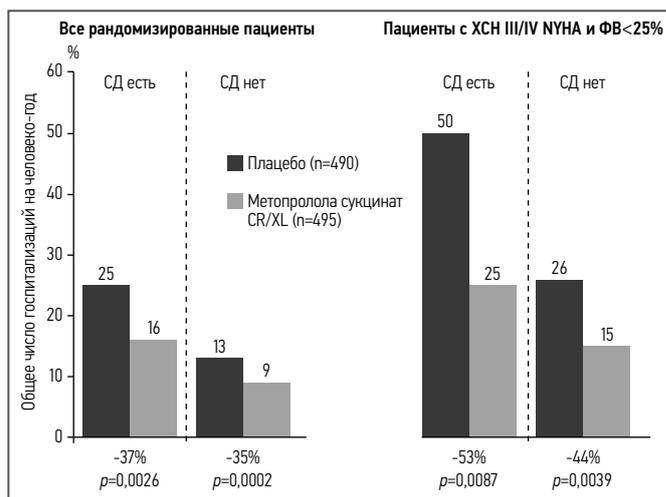


Рис. 5. Исследование MERIT-HF: частота госпитализаций в группах метопролола сукцината CR/XL и плацебо у больных СД и при его отсутствии (адаптировано [55]).

Fig. 5. MERIT-HF study: hospitalization rates in the metoprolol succinate CR/XL and placebo groups in patients with and without diabetes mellitus (adapted from [55]).

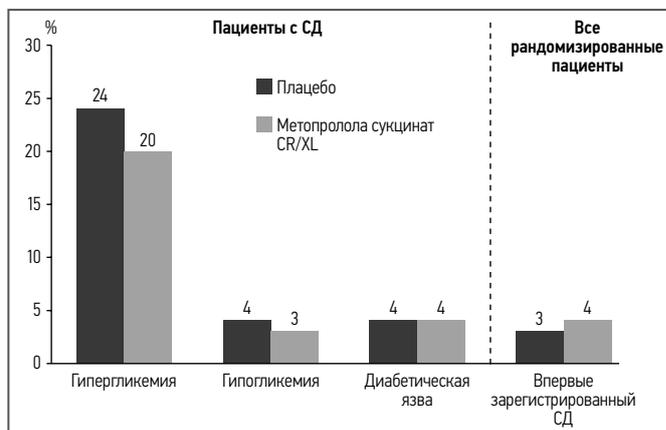


Рис. 6. Исследование MERIT-HF: частота развития побочных эффектов, связанных с углеводным обменом, у больных СД и частота новых случаев СД (адаптировано [38]).

Fig. 6. The MERIT-HF study: the incidence of carbohydrate metabolism-related side effects in patients with diabetes mellitus and the incidence of new cases of diabetes mellitus (adapted from [38]).

уровень доказательств A) [48, 49]. β-АБ рассматриваются как препараты первого выбора для контроля ЧСС при ФП у пациентов с нормальной ФВ ЛЖ, с незначительно сниженной ФВ ЛЖ (≥40%), и сниженной ФВ ЛЖ (<40%; класс рекомендаций I, уровень доказательств B) [48, 49]. β-АБ, эффективно снижая ЧСС, препятствуют прогрессированию ХСН при тахиформе ФП. Среди комбинаций препаратов, отличающихся наибольшей эффективностью и безопасностью, для контроля частоты ритма желудочков на фоне ФП предпочтение имеет сочетание β-АБ с дигоксином. С назначения β-АБ рекомендуется начинать профилактику рецидивов ФП у пациентов без структурных заболеваний сердца (класс рекомендаций I, уровень доказательств B) [48, 49]. С целью снижения частоты развития послеоперационной ФП можно рассмотреть назначение β-АБ (при отсутствии противопоказаний) в предоперационном периоде коронарного шунтирования (класс рекомендаций I, уровень доказательств B) [50].

β-АБ необходимо рассматривать в качестве основы антиаритмической терапии желудочковых аритмий. Этот класс препаратов успешно применяют у пациентов без структурной патологии серд-

ца/дисфункции ЛЖ для лечения желудочковой эктопической активности (*класс рекомендаций IIa, уровень доказательств B*) [31]. β -АБ рекомендуются для лечения пациентов со структурным поражением миокарда/дисфункцией ЛЖ (при отсутствии противопоказаний) при повышенном риске ВСС и нуждающихся в ее первичной или вторичной профилактике (*класс рекомендаций I, уровень доказательств A*); для лечения желудочковой экстрасистолии (*класс рекомендаций I, уровень доказательств A*); с целью профилактики желудочковых аритмий (*класс рекомендаций I, уровень доказательств A*). Лечение β -АБ рекомендовано при повторных эпизодах полиморфной желудочковой тахикардии (*класс рекомендаций I, уровень доказательств B*) и в качестве препаратов выбора при желудочковой тахикардии, провоцируемой ФН.

Эффективность метопролола сукцината CR/XL как антиаритмического препарата для профилактики ФП наглядно продемонстрирована в РКИ ($n=394$) исследователями V. Kühlkamp и соавт. (2000 г.) [51]. За 6 мес рецидивы ФП и трепетания предсердий наблюдались у 118 (59,9%) пациентов в группе плацебо и у 96 (48,7%) пациентов в группе метопролола сукцината CR/XL ($p=0,005$).

В другом РКИ оценивалась эффективность метопролола CR/XL в комбинации с повторными кардиоверсиями (против плацебо) для поддержания синусового ритма у пациентов ($n=168$) с персистирующей формой ФП [52]. Лечение метопрололом (средняя доза 169 ± 47 мг/плацебо начиналось как минимум за 1 нед до планируемой электроимпульсной терапии, далее за пациентами наблюдали в течение 6 нед. При рецидиве ФП выполнялась повторная кардиоверсия. Синусовый ритм после кардиоверсии встречался чаще у пациентов из группы метопролола CR/XL как через 1 нед – у 46 (55%) пациентов против 34 (40%) пациентов из группы плацебо, $p=0,04$, так и через 6 мес – у 38 (46%) пациентов против 22 (26%) пациентов соответственно, $p<0,01$.

В рамках РКИ MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure) определена способность метопролола CR/XL существенно уменьшать на 48% (95% ДИ 0,37–0,75, $p=0,0004$) риск появления новых случаев ФП у пациентов с ХСН [53].

Метаболические эффекты β -АБ

Отличительной особенностью селективных β -АБ, включая метопролола сукцинат, является их метаболическая нейтральность. Это дает основания активно их применять в лечении пациентов с СД и предиабетом. При назначении селективных β -АБ снижается вероятность маскировки симптомов гликемии в случае ее развития на фоне гликемических препаратов.

V. Falkner и H. Kushner у пациентов с СД 2-го типа и АГ изучили эффекты метопролола сукцината контролируемого высвобождения на чувствительность тканей к инсулину (проводился инсулиновый – зугликемический гиперинсулинемический – клэмп-тест). Одна группа пациентов принимала только стандартную гипотензивную терапию (иАПФ, диуретики), а другая группа дополнительно к этой терапии – метопролола сукцинат [54]. На фоне

12-недельного приема метопролола сукцината CR/XL (в средней дозе 76 мг/сут) не обнаруживалось достоверных изменений в чувствительности к инсулину, содержании гликированного гемоглобина, липидов и липопротеидов в плазме крови.

Анализ данных в исследовании MERIT-HF у пациентов с ХСН показал, что применение метопролола сукцината при СД обеспечивало эффективное снижение частоты госпитализаций (при сравнении с группой без СД); **рис. 5** [55]. При этом не отмечено роста частоты побочных эффектов, связанных с углеводным обменом, – их общее число составляло 32% в группе метопролола сукцината ($n=495$) и 27% в группе плацебо ($n=490$), а также развития новых случаев СД относительно группы плацебо (**рис. 6**) [38].

Итак, доказанная метаболическая нейтральность (по отношению к углеводному и липидному обмену) метопролола сукцината CR/XL расширяет возможности его применения для лечения АГ, нарушений ритма сердца, стенокардии, ХСН у пациентов с СД, предиабетом, метаболическим синдромом.

Заключение

Класс β -АБ представляет неоднородную группу в плане возможностей клинического использования. Ряд β -АБ, особенно неселективных, обладает отрицательными эффектами и в некоторых клинических ситуациях не может быть использован. Современные суперселективные β -АБ, к числу которых относится проверенный метопролола сукцинат CR/XL, исключительно воздействуют на β_1 -адренорецепторы. Это снижает риск развития побочных эффектов и расширяет врачебные возможности их применения в клинической практике, в том числе при метаболических нарушениях, хронической обструктивной болезни легких, периферическом атеросклерозе.

Метопролола сукцинат CR/XL в РКИ доказал свою высокую клиническую эффективность у пациентов с АГ, ИБС (при стенокардии и после перенесенного ИМ), атеросклерозом, ХСН и аритмиями, что делает этот препарат одним из наиболее востребованных в современной кардиологии.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «АстраЗенека». При подготовке рукописи автор сохранил независимость мнения.

Funding source. This study was supported by AstraZeneca. During the preparation of the manuscript, the author maintained her independence of opinion.

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Бубнова Марина Геннадьевна** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ НМИЦ ТПМ. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru; ORCID: 0000-0003-2250-5942

✉ **Marina G. Bubnova** – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru; ORCID: 0000-0003-2250-5942

Литература/References

- Plosker GL, Clissold SP. Controlled release metoprolol formulations: a review of their pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and ischaemic heart disease. *Drugs*. 1992;43:382-414. DOI:10.2165/00003495-199243030-00006
- Белюсов Ю.Б., Леонова М.В., Машенина О.А., и др. Метопролола сукцинат и тартрат: влияет ли соль на эффективность препарата. *Фарматека*. 2006;19:14-9 [Belousov YuB, Leonova MV, Mashenina OA, et al. Metoprolol succinate and tartrate: does salt affect on the effectiveness of the drug. *Farmateca*. 2006;19:14-9 (in Russian)].
- Prakash A, Markham A. Metoprolol. A Review of its Use in Chronic Heart Failure. *Drugs*. 2000;60(3):647-78. DOI:10.2165/00003495-200060030-00011
- Sandberg A, Blomqvist I, Jonsson UE, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of a new controlled-release formulation of metoprolol: a comparison with conventional tablets. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988;33(Suppl.):S9-14. DOI:10.1007/BF00578406
- Oosterhuis B, Jonkman JHG, Kerkhof FA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of a new controlled-release formulation of metoprolol with a traditional slow-release formulation. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988;33(Suppl.):S15-8. DOI:10.1007/BF00578407
- Blomqvist I, Westergren G, Sandberg A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of controlled-release metoprolol: a comparison with atenolol. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988;33(Suppl.):S19-24. DOI:10.1007/BF00578408
- Deroubaix X, Lins RL, Lens S, et al. Comparative bioavailability of a metoprolol controlled release formulation and a bisoprolol tablet after single oral dose administration in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1996;34(2):61-70.
- Jansson SO, Malm AE, Lundström T. In Silico Comparison Between Metoprolol Succinate and Bisoprolol on 24-Hour Systolic Blood Pressures. *Drugs R D*. 2014;14:325-32. DOI:10.1007/s40268-014-0073-5
- Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Метопролол CR/XL: усовершенствованная форма эталонного β -блокатора. *Кардиология*. 2003;43(9):101-10 [Kobalava ZHD, Gudkov KM. Metoprolol Succinate (CR/XL): Advanced formulation of classical β -blocker. *Kardiologiya*. 2003;43(9):101-10 (in Russian)].
- Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786 [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339
- Morales-Salinas A, Kones R. Concerning the degradation of β -blocker use in the 2018 ESC/ESH hypertension guidelines. *Eur Heart J*. 2019;40:2091. DOI:10.1093/eurheartj/ehz125
- Okin PM, Kjeldsen SE, Julius S, et al. All-cause and cardiovascular mortality in relation to changing heart rate during treatment of hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J*. 2010;31(18):2271-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehq2255
- Westergren G, Olofsson B, Parlevliet K. Effective once-daily treatment of hypertension with low-dose, controlled-release metoprolol. Pooled results from three randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Curr Ther Res*. 1994;55(2):142-8. DOI:10.1016/S0011-39X(05)80686-1
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425
- Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076 [2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4076
- Seccareccia F, Pannozzo F, Dima F, et al. Heart rate as predictor of mortality: the MATISS project. *Am J Public Health*. 2001;91:1258-63. DOI:10.2105/ajph.91.8.1258
- Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, et al. NIPPONDATA80 Research Group. Resting heart rate and cause-specific death in a 16,5-year cohort study of Japanese general population. *Am Heart J*. 2004;147:1024-32. DOI:10.1016/j.ahj.2003.12.020
- Headland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation*. 2001;104(13):1477-82. DOI:10.1161/hc3801.096325
- Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г., и др. (от имени участников исследования). Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. Российское исследование «ПЕРСПЕКТИВА» (часть I). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(6):41-56 [Bubnova MD, Aronov DM, Oganov RG, et al. (on behalf of the Study Group). Clinical characteristics of stable angina patients and their treatment strategies in real-world clinical practice. A Russian PERSPECTIVE Study (Part I). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(6):41-56 (in Russian)].
- Egstrup K, Gundersen T, Harkönen R. The antianginal efficacy and tolerability of controlled-release metoprolol once daily: a comparison with conventional metoprolol tablets twice daily. *J Clin Pharmacol*. 1988;33:45-9. DOI:10.1007/BF00578412
- Тепляков А.Т., Дьякова М.Л., Кузнецова А.В., и др. Антиишемические и гемодинамические эффекты, безопасность применения β -адреноблокатора беталок зок у больных с постинфарктной дисфункцией сердца. *Бюллетень СО РАМН*. 2006;119(1):8-12 [Teplyakov AT, Dyakova ML, Kuznetsova AV, et al. Anti-ischemic and hemodynamic effects, application safety beta-blocker betaloc zok in patients with postinfarction heart dysfunction. *Biulleten' SO RAMN*. 2006;119(1):8-12 (in Russian)].
- Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Эффективность и безопасность высоких доз метопролола пролонгированного действия при лечении пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2008;5:46-52 [Tolpygina SN, Martsevich SY. Efficacy and safety of metoprolol succinate in high doses in patients with stable course of ischemic heart disease. *Ratsional'naya farmakoterapiia v kardiologii*. 2008;5:46-52 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446
- Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103 [2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4103
- Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25:1341-62. DOI:10.1016/j.ehj.2004.06.002
- Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищников Д.А., и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4449 [Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateischikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4449
- Dondo TB, Hall M, West RM, et al. Beta-blockers and mortality after acute myocardial infarction in patients without heart failure or ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2710-20. DOI:10.1016/j.jacc.2017.03.578
- Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M, et al. Effect of beta-blocker dose on survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1431-41. DOI:10.1016/j.jacc.2015.07.047
- Sorbets E, Steg PG, Young R, et al. β -blockers, calcium antagonists, and mortality in stable coronary artery disease: an international cohort study. *Eur Heart J*. 2019;40:1399-407. DOI:10.1093/eurheartj/ehy811
- Herlitz J, Dellborg M, Karlsson BW, et al. Similar risk reduction of death of extended-release metoprolol once daily and immediate-release metoprolol twice daily during 5 years after myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1999;13(2):127-35. DOI:10.1023/a:1007736226093

31. Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминуший Н.М., и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4600 [Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminiuschiy NM, et al. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4600 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4600
32. Kaplan JR, Manuck SB, Adams MR, et al. The effects of beta-adrenergic blocking agents on atherosclerosis and its complications. *Eur Heart J*. 1987;8:928-44. DOI:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a062370
33. Kaplan JR, Pettersson K, Manuck SB, et al. Role of sympathoadrenal medullary activation in the initiation and progression of atherosclerosis. *Circulation*. 1991;84(Suppl. VI):VI23-32.
34. Östlund-Lindqvist AM, Lindqvist P, Brautigam J, et al. Effect of metoprolol on diet-induced atherosclerosis in rabbits. *Arteriosclerosis*. 1988;8:40-5. DOI:10.1161/01.atv.8.1.40
35. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, et al. Low-Dose Metoprolol CR/XL and Fluvastatin Slow Progression of Carotid Intima-Media Thickness Main Results From the b-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation*. 2001;103:1721-6. DOI:10.1161/01.cir.103.13.1721
36. Wiklund O, Hulthe J, Wikstrand J, et al. Effect of Controlled Release/Extended Release Metoprolol on Carotid Intima-Media Thickness in Patients With Hypercholesterolemia A 3-Year Randomized Study. *Stroke*. 2002;33:572-7. DOI:10.1161/hs0202.102332
37. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083 [Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
38. The MERIT-HF investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001-7. DOI:10.1016/S0140-6736(99)04440-2
39. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure. *JAMA*. 2000;283:1295-302. DOI:10.1001/jama.283.10.1295
40. Gullestad L, Wikstrand J, Deedwania P, et al. What Resting Heart Rate Should One Aim For When Treating Patients With Heart Failure With a Beta-Blocker? *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:252-9. DOI:10.1016/j.jacc.2004.10.032
41. Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F, et al. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:491-8. DOI:10.1016/S0735-1097(02)01970-8
42. Goldstein S, Fagerberg B, Hjalmarson A, et al. Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure: analysis of the experience in the MERIT-HF study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:932-8. DOI:10.1016/S0735-1097(01)01516-9
43. Jánosi A, Ghali JK, Herlitz J, et al. Metoprolol CR/XL in postmyocardial infarction patients with chronic heart failure: Experiences from MERIT-HF. *Am Heart J*. 2003;146:721-8. DOI:10.1016/S0002-8703(03)00163-7
44. Caro JJ, Migliaccio-Walle K, O'Brien LA, et al. Economic implications of extended-release metoprolol succinate for heart failure in the MERIT-HF trial: a US perspective of the MERIT-HF trial. *J Card Fail*. 2005;11(9):647-56. DOI:10.1016/j.cardfail.2005.06.43
45. Zhang Q, Shu Q, Wu L, et al. Dose-independent influence of metoprolol on cardiac and motor functions, QoL, and mental status in Chinese patients with CHF. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:23-31. DOI:10.2147/TCRM.S188123
46. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, et al. Effects of Beta-Blocker Withdrawal in Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2015;3(8):647-53. DOI:10.1016/j.jchf.2015.03.008
47. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Попов С.В., и др. Российское кардиологическое общество. Наджелудочковые тахикардии у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4484 [Bokeria LA, Golukhova EZ, Popov SV, et al. Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Supraventricular tachycardia in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4484 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4
48. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594 [Arakelyan MG, Bokeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4594
49. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;42:373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612
50. Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(1):5-33. DOI:10.1093/ejcts/ezx314
51. Kühlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, et al. Use of Metoprolol CR/XL to Maintain Sinus Rhythm After Conversion from Persistent Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(1):139-46. DOI:10.1016/S0735-1097(00)00693-8
52. Nergårdh AK, Rosenqvist M, Nordlander R, Frick M. Maintenance of sinus rhythm with metoprolol CR initiated before cardioversion and repeated cardioversion of atrial fibrillation: randomized, double-blind placebo-controlled study. *Eur Heart J*. 2007;28(11):1351-57. DOI:10.1093/eurheartj/ehl544
53. van Veldhuisen DJ, Aass H, El Allaf D, et al. Presence and development of atrial fibrillation in chronic heart failure. Experiences from the MERIT-HF Study. *Eur J Heart Fail*. 2006;8(5):539-46. DOI:10.1016/j.ejheart.2006.01.015
54. Falkner B, Kushner H. Treatment With Metoprolol Succinate, a Selective Beta Adrenergic Blocker, Lowers Blood Pressure Without Altering Insulin Sensitivity in Diabetic Patients. *J Clin Hypertens*. 2008;10:51-7. DOI:10.1111/j.1524-6175.2007.07458.x
55. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, et al. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J*. 2005;149:159-67. DOI:10.1016/j.ahj.2004.05.056



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.05.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.06.2022

Статья опубликована / Article published: 30.06.2022