

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Раннее внутривенное введение бета-адреноблокаторов у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: результаты российского регистра РЕГИОН-ИМ

Сухинина Т. С.^{1*}, Тереничева М. А.¹, Гулян Р. Г.¹, Шахнович Р. М.¹, Стукалова О. В.¹, Сайгина О. А.², Явелов И. С.³, Певзнер Д. В.¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия

²Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

Цель. изучить особенности назначения терапии бета-адреноблокаторами (БАБ) в ранние сроки инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) в реальной клинической практике в России по данным регистра РЕГИОН-ИМ, проанализировать частоту и варианты использования внутривенных (в/в) форм.

Материал и методы. РЕГИОН-ИМ — многоцентровой проспективный российский регистр острого инфаркта миокарда (ОИМ). В базе данных регистрируются демографические, анамнестические, клинические характеристики больных, результаты лабораторных и инструментальных обследований. Включение пациентов осуществлялось с 01.11.2020 по 30.06.2023. В РЕГИОН-ИМ было включено 10884 пациента с ОИМ, из них — 3252 больных с ОИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST) и 7631 — с ИМпST, информация о назначении или отказе от терапии в/в БАБ в первые сутки госпитализации присутствует для 7597 больных с ИМпST.

Результаты. В первые сутки после госпитализации терапию в/в БАБ получили 1,2% (n=91) пациентов с ИМпST. Во всех случаях использовался метопролол в средней суточной дозе 4,43 мг. Большинство пациентов (61,5%, n=56) были переведены на пероральный прием БАБ в первые сутки, еще 33% пациентов (n=30) — на следующий день, 4,4% (n=4) получили только в/в БАБ, об одном (1,1%) информация отсутствует в связи с переводом в другой стационар. Наиболее часто встречаемые относительные и абсолютные противопоказания к назначению БАБ — острая сердечная недостаточность (ОСН), включая Killip II, и систолическое артериальное давление (АД) менее 120 мм рт.ст. наблюдались менее чем у 20% всех больных с ИМпST и у 13% и 12% пациентов, получивших в/в БАБ. Пероральные БАБ в первые сутки получили 74% пациентов. Пероральные формы БАБ использовались для начала терапии в 61 раз чаще, чем в/в БАБ (p<0.0001). Госпитальная летальность среди всех больных с ИМпST составила 4,3% (n=328). Из них 3,3% (n=249) — кардиальная смерть, 0,7% (n=58) — некардиальная причина смерти, 0,3% (n=21) — причина смерти не указана. В группе пациентов, получивших в/в БАБ, умерло 2,2% (n=2, из них 1 — кардиальная причина, 1 — не указана), не получивших — 4,3% (n=326, 76% — кардиальная причина). Статистически значимой разницы в госпитальной летальности у пациентов, пролеченных в/в БАБ, и не получивших в/в БАБ не наблюдалось.

Заключение. Результаты регистра РЕГИОН-ИМ демонстрируют необоснованно редкую частоту использования в/в БАБ в ранние сроки заболевания у пациентов с ИМпST. В/в введение метопролола в средней суммарной дозе около 4-5 мг в первые сутки госпитализации с дальнейшим переходом на пероральный прием БАБ было безопасным. Статистически значимой разницы в частоте смертей в стационаре, случаев развития ОСН, кардиогенного шока, тяжелых нарушений проводимости в виде атриовентрикулярной блокады II-III степени между группами пациентов, получивших и не получивших в/в БАБ, не наблюдалось.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, реперфузионное повреждение, микрососудистая обструкция, бета-адреноблокаторы, внутривенное введение, чрескожное коронарное вмешательство, РЕГИОН-ИМ, магнитно-резонансная томография сердца, фибрилляция желудочков, регистр острого инфаркта миокарда.



Для цитирования: Сухинина Т. С., Тереничева М. А., Гулян Р. Г., Шахнович Р. М., Стукалова О. В., Сайгина О. А., Явелов И. С., Певзнер Д. В. Раннее внутривенное введение бета-адреноблокаторов у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: результаты российского регистра РЕГИОН-ИМ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(5):532-540. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3107. EDN FDZBSI

Early intravenous beta-blockers injection in patients with acute STEMI: the results of the Russian registry REGION-IM

Sukhinina T. S.^{1*}, Terenicheva M. A.¹, Gulyan R. G.¹, Shakhnovich R. M.¹, Stukalova O. V.¹, Saygina O. A.², Yavelov I. S.³, Pevsner D. V.¹

¹E. I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russia

²M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Aim. To study the features of the appointment of beta-blockers (BB) therapy in the early stages of acute myocardial infarction without ST segment elevation (non-STEMI) in real clinical practice in the Russian Federation according to the REGION registry, to analyze the frequency and use cases of Intravenous forms (IVF).

Material and methods. REGION-IM is a multicenter prospective Russian registry of acute myocardial infarction (AMI). The database records demographic, anamnestic, clinical characteristics of patients, results of laboratory and instrumental examinations. The patient's recruitment was carried out from 01.11.2020 to 30.06.2023. Overall, 10,884 patients with AMI were included in the MI REGION, of which 3252 patients with non-STEMI and 7631 — with acute myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI), information on the appointment or refusal of IV therapy on the first day of hospitalization is present for 7597 patients with STEMI.

Results. On the first day after hospitalization, 1.2% (n=91) of patients with STEMI received IVF therapy. In all cases, metoprolol was used at an average daily dose of 4.43 mg. The majority of patients (61.5%, n=56) were transferred to oral administration of BB on the first day, another 33% of patients (n=30) – the next day, 4.4% (n=4) received only intravenous BB, one (1.1%) information is missing due to the transfer to another hospital. The most common relative and absolute contraindications to the appointment of BB – acute heart failure (AHF), including Killip II, and systolic blood pressure less than 120 mmHg. They were observed in less than 20% of all patients with STEMI and in 13% and 12% of patients who received IVF. 74% of patients received oral medications on the first day. Oral forms of BB were used to initiate therapy 61 times more often than IVF of BAB ($p<0.0001$). Hospital mortality among all patients with STEMI was 4.3% (n=328). Of these, 3.3% (n=249) – cardiac death, 0.7% (n=58) – non-cardiac cause of death, 0.3% (n=21) – the cause of death is not specified. In the group of patients who received IVF, 2.2% died (n=2, of which 1 was a cardiac cause, 1 was not indicated), 4.3% did not receive it (n=326, 76% was a cardiac cause). There was no statistically significant difference in hospital mortality in patients treated with IVF and those who did not receive IVF.

Conclusion. The results of the REGION-IM registry demonstrate an unreasonably rare frequency of IVF use in the early stages of the disease in patients with STEMI. Intravenous administration of metoprolol at an average total dose of about 4-5 mg on the first day of hospitalization with further transition to oral administration of BAB was safe. There was no significant difference in the frequency of deaths in the hospital, cases of AHF, cardiogenic shock, severe conduction disorders in the form of grade II-III AV block between the groups of patients who received and did not receive IVF.

Keywords: acute myocardial infarction, reperfusion injury, microvascular obstruction, beta-blockers, intravenous injection, percutaneous coronary intervention, REGION-IM, magnetic resonance imaging, ventricular fibrillation, acute myocardial infarction registry.

For citation: Sukhinina T.S., Terenicheva M.A., Gulyan R.G., Shakhnovich R.M., Stukalova O.V., Saygina O.A., Yavelov I.S., Pevsner D.V. Early intravenous beta-blockers injection in patients with acute STEMI: the results of the Russian registry REGION-IM. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(5):532-540. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3107. EDN FDZBSI

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): sukhinina.t@mail.ru

Received/Поступила: 02.09.2024

Review received/Рецензия получена: 01.10.2024

Accepted/Принята в печать: 30.10.2024

Введение

Традиционно бета-адреноблокаторы (БАБ) используются у всех больных с инфарктом миокарда (ИМ) при отсутствии противопоказаний, начиная с первых суток заболевания. Увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) – индикатор высокого симпатического тонуса, который является триггером дополнительного повреждения кардиомиоцитов в острой фазе ИМ [1]. Первые сутки ИМ – крайне уязвимый период в отношении риска развития желудочковых аритмий и микроциркуляторных нарушений вследствие ишемии и реперфузии [1]. Внутривенные (в/в) БАБ могут оказать существенный кардиопротективный эффект [2]. В то же время, в первые часы ИМ высок риск развития состояний, при которых применение БАБ противопоказано и может усугубить осложнения. Это – острая сердечная недостаточность (ОСН), кардиогенный шок (КШ), дисфункция синусового узла, нарушения атриовентрикулярной (АВ)-проводимости. Гемодинамически стабильным пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) рекомендуется назначать БАБ в первые сутки заболевания. В текущих Российских рекомендациях по ведению пациентов с ИМпST говорится о том, что первая доза препарата может быть введена в/в [1]. Убедительные данные об улучшении прогноза пациентов с ИМпST на фоне терапии БАБ получены в дореперфузионную эру [1]. Польза рутинного применения пероральных БАБ у больных, подвергшихся первичному чрескожному коронарному вмешательству (пЧКВ) на основании рандомизированных клинических исследований (РКИ) и системных мета-анализов не показана [1]. В тоже время, по данным неко-

торых РКИ, в/в введение БАБ в ранние сроки ИМпST до проведения пЧКВ снижает частоту фибрилляции желудочков (ФЖ) и желудочковой тахикардии, а также способствует уменьшению реперфузионного повреждения и размеров ИМ [2, 3]. Согласно последним клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК), в/в БАБ (предпочтительно метопролол) на раннем этапе (до пЧКВ) показан всем пациентам с ИМпST без симптомов ОСН, уровнем артериального давления (АД) $>120/80$ мм рт.ст. и отсутствием противопоказаний к применению БАБ (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности A) [2].

В реальной клинической практике частота использования одних и тех же методов лечения, а также их эффективность, количество взаимосвязанных с терапией осложнений могут существенно различаться в разных странах, регионах одной страны и разных стационарах. Частично это обусловлено географическими особенностями, влияющими на временной интервал, в течение которого пациент может быть доставлен в специализированное лечебное учреждение; квалификацией медицинского персонала, оказывающей неотложную помощь. Для изучения современной реальной ситуации в отношении особенностей диагностики и лечения пациентов с ИМ в российских стационарах в 2020 г. создан Российский реГИстр Острого иНфаркта миокарда (РЕГИОН-ИМ) [4].

Цель исследования – изучить особенности назначения терапии БАБ в ранние сроки ИМпST в реальной клинической практике в РФ по данным регистра РЕГИОН-ИМ, проанализировать частоту и варианты использования в/в форм.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, получивших и не получивших в/в БАБ

Параметры	Всего	Пациенты, получившие в/в БАБ в первые сутки	Пациенты, не получившие в/в БАБ в первые сутки	P
Количество пациентов, n (%)	7597	91	7506	<0,0001
Возраст, (Me [IQR], min – max), годы	63 [55;70], (18-97)	60 [51;70], (36-97)	63 [55;70], (18-97)	0,406
Мужчины, n (%)	5311 (70)	67 (74)	5244 (70)	0,507
Женщины, n (%)	2286 (30)	24 (26)	2262 (30)	0,507
Локализация ИМ				
передняя	3080 (41)	44 (48)	3036 (40)	0,155
нижняя	3821 (50)	41 (45)	3780 (50)	0,367
с вовлечением боковой стенки	1938 (26)	33 (36)	1905 (25)	0,024
с вовлечением ПЖ	81 (1)	0	81 (1)	
ТЛТ, n (%)	2126	13 (14)	2113 (28)	<0,05 (0,004)
не известно	63 (1)	0	63 (1)	
ЧКВ, n (%)	6258 (82)	78 (86)	6180 (82)	0,482
не известно	30 (0,4)	0	30 (0,4)	0,101
после ТЛТ	1569 (21)	12 (13)	1557 (21)	
Killip, n (%)				
I	5627 (74)	78 (86)	5549 (74)	0,015
II	905 (12)	8 (9)	897 (12)	0,446
III	216 (3)	0	216 (3)	1,0
IV	339 (4)	4 (4)	333 (4)	
не известно	516 (7)	1 (1,1)	515 (7)	0,049
Отек легких в первые сутки, n (%)	182 (2,40)	0	182 (2,43)	
Кардиогенный шок в первые сутки, n (%)	192 (2,52)	1 (1,1)	191 (2,54)	0,5637
ФВ ЛЖ (%), (Me [IQR], min – max)	48 [43;55], (5-70)	46 [41;54], (26-63)	48 [43;55], (5-70)	0,084
Менее 35, n (%)	516 (7)	12 (13)	504 (7)	0,458
не определялась, n (%)	743 (10)	3 (3)	740 (10)	0,055
Бронхиальная астма/ХОБЛ, n (%)	375 (5)	3 (3)	372 (5)	0,629
Брадикардия при поступ. (<50), n (%)	199 (3)	0	199 (3)	
АВ-блокада II-III ст. в первые сутки, n (%)	198 (3)	1 (1)	197 (3)	0,563
Средняя ЧСС при поступлении (Me [IQR], min – max)	76 [68;86], (5-200)	83 [72;95], (60-150)	76 [68;86], (5-200)	<0.0001
Среднее САД при поступлении (Me [IQR], min – max)	135 [120;150], (40-260)	140 [130;167], (100-243)	135 [120;150], (40-260)	<0.0001
менее 120 мм рт.ст., n (%)	1379 (18)	11 (12)	1368 (18)	0,2733
Среднее ДАД при поступлении (Me [IQR], min – max)	80 [75;90], (20-170)	85 [80;95], (60-131)	80 [75;90], (20-170)	<0,05 (0,008; 0,001)
СВТ/АВТ, n (%)	28 (0,45)	1 (1,1)	27 (0,4)	0,774
ФП/ТП, n (%)	461 (6)	8 (9)	453 (6)	0,382
ФЖ/ЖТ, n (%)	123 (2)	3 (3)	120 (2)	0,390
Госпитальная летальность	328 (4,3)	2 (1,8)	326 (4,3)	0,458

АВТ – атриовентрикулярная тахикардия, БАБ – бета-адреноблокатор, в/в – внутривенное введение, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЖТ – желудочковая тахикардия, ИМ – инфаркт миокарда, ПЖ – правый желудочек, САД – систолическое артериальное давление, СВТ – суправентрикулярная тахикардия, ТП – трепетание предсердий, ТЛТ – тромболитическая терапия, ФЖ – фибрилляция желудочков, ФП – фибрилляция предсердий, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Материал и методы

Регистр РЕГИОН-ИМ – проспективное многоцентровое наблюдательное исследование. Включение пациентов осуществлялось с 01.11.2020 по 30.06.2023. В РЕГИОН-ИМ было включено 10884 пациента с ОИМ, из них – 3252 больных с ОИМ без подъема сегмента ST и 7631 – с ИМnST. В регистре РЕГИОН-ИМ принимали участие 57 лечебных учреждений, входящих в "инфарктную сеть",

в Центральном, Северо-Западном, Приволжском, Уральском, Сибирском, Дальневосточном округах, из них 35 региональных сосудистых центров и 22 стационара с первичными сосудистыми отделениями [5]. В исследование включались все пациенты, госпитализированные в стационар с диагнозом ОИМ, установленным на основании критериев четвертого универсального определения ИМ ЕОК [6].

Дизайн проведения многоцентрового проспективного наблюдательного исследования – Российского

Таблица 2. Варианты начала терапии пероральными БАБ у больных, не получивших внутривенные БАБ, в ранние сроки госпитализации

Препарат	Время начала приема			
	Первые сутки госпитализации		Вторые сутки госпитализации	
	Количество пациентов, n (%)	Средняя суточная доза БАБ, мг	Количество пациентов, n (%)	Средняя суточная доза БАБ, мг
Бисопролол	3694 (66,3)	3,8	16 (0,84)	8,4
Метопролол	1769 (31,7)	37,8	1810 (94,9)	45,6
Пропранолол	106 (1,9)	20,8	-	-
Карведилол	3 (0,05)	11,7	81 (4,25)	17,9
БАБ — бета-адреноблокатор				

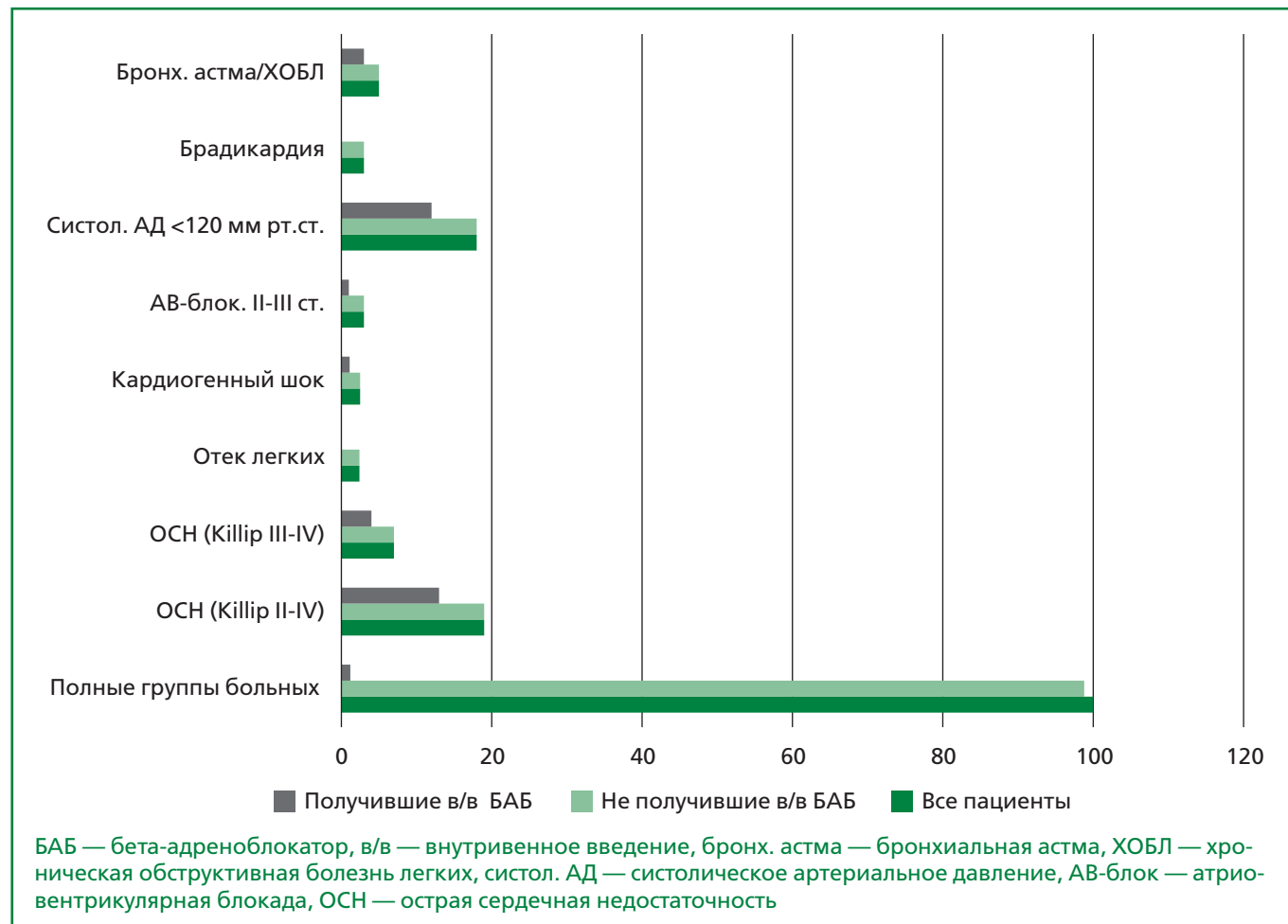


Рисунок 1. Частота встречаемости (%) относительных и абсолютных противопоказаний к внутривенным БАБ в исследуемых группах

регистр Острого инфаркта миокарда (РЕГИОН-ИМ) был подробно описан в наших предыдущих статьях [4, 5, 7]. Протокол и информированное согласие одобрены Этическим комитетом "НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова". Данный проект был разработан и проводится в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации, трехсторонним соглашением Международной конференции по гармонизации и Российским ГОСТом по надлежащей клинической практике.

В настоящее исследование включено 7597 пациентов с ИМпST, в регистрационные карты которых была внесена информация о назначении или отказе от терапии в/в БАБ в первые сутки госпитализации. Около 80% включенных больных (n=5978) поступили в стационар в первые 48 ч заболевания и получили реперфузионную терапию с помощью пЧКВ, тромболитической терапии (ТЛТ) или фармакоинвазивной стратегии.

Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью программ IBM SPSS Statistics ver.24, R

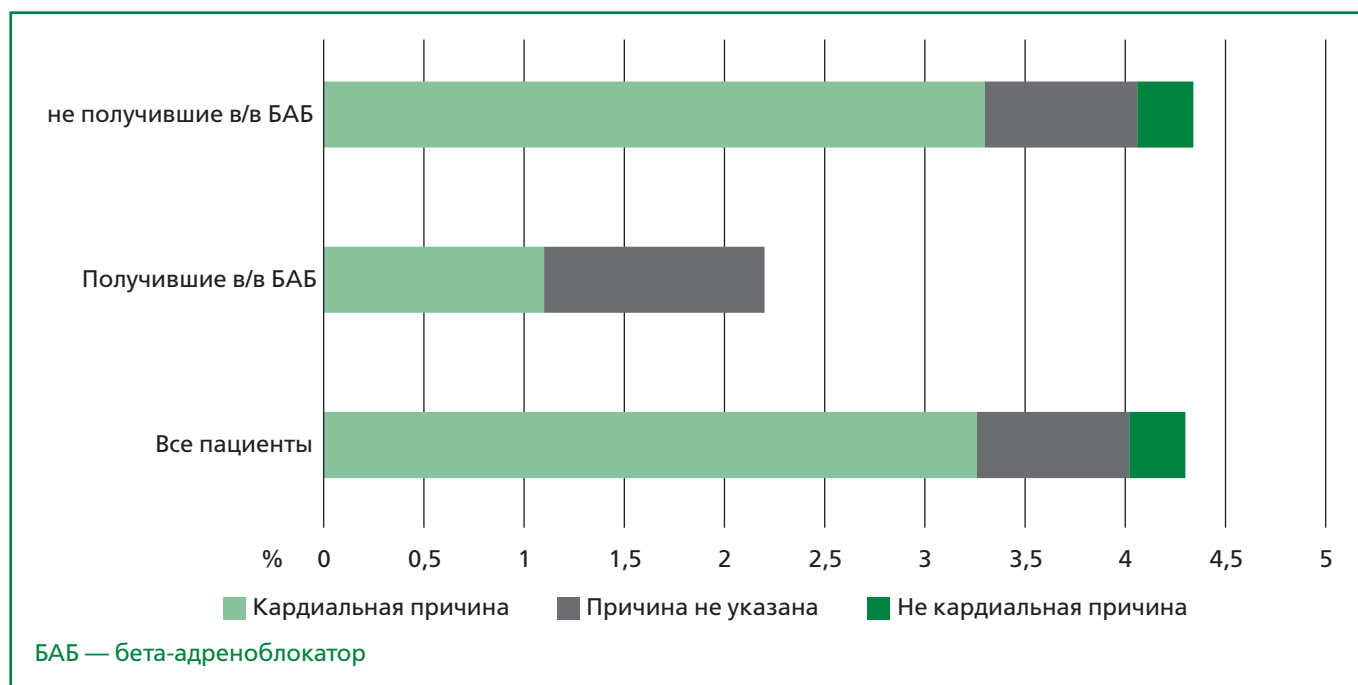


Рисунок 2. Госпитальная летальность (%) в исследуемых группах

и MedCalc 22.021. Для количественных параметров определяли медиану (Me) и интерквартильный размах (IQR). При сравнении двух независимых выборок по количественным параметрам использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. При сравнении частоты встречаемости признака или события применяли критерий хи-квадрат. В случаях с частотой наблюдения не более 5 использовали метод с расчетом точного критерия Фишера. Статистически значимую разницу между двумя группами определяли при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Лечение в/в БАБ в первые сутки госпитализации проводилось только у 1,2% пациентов ($n=91$) из 7597 пациентов, включенных в анализ, и у 1,3% ($n=78$) — из группы больных, получивших реперфузионную терапию. Клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1. Группы больных не различались по полу, возрасту и большинству клинических характеристик, включая среднее значение фракции выброса (ФВ), частоту встречаемости артериальной гипотонии или бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких. Среднее значение ЧСС и АД при поступлении были статистически значимо выше у пациентов, получивших в/в БАБ (табл. 1).

В большинстве случаев отказ лечащих врачей от назначения в/в БАБ не был обусловлен наличием противопоказаний к введению препарата. На рис. 1 представлена частота (в %) относительных и абсолютных

противопоказаний к в/в БАБ в исследуемых группах. Наиболее часто встречаемые противопоказания — ОСН, включая Killp II, и систолическое АД менее 120 мм рт.ст. наблюдались менее чем у 20% всех больных с ИМпСТ и у 13% и 12% пациентов, получивших в/в БАБ. Информация о точном времени введения в/в БАБ отсутствует. В/в БАБ был использован у 4 пациентов с Killp IV, 1 — с КШ и 1 — с АВ-блокадой II-III ст. Лечащие врачи объясняют это тем, что препарат использовался после стабилизации состояния. Во всех случаях в/в введения БАБ использовался метопролол в средней суммарной дозе 4,43 мг. Большинство пациентов ($n=57$, 70%) получили 5 мг, максимально используемая доза составила 10 мг, минимальная 1 мг.

В первые сутки госпитализации после в/в БАБ 61,5% больных ($n=56$) был назначен пероральный прием БАБ, еще 33% ($n=30$) были переведены на пероральные препараты на следующий день, 4,4% ($n=4$) получили только в/в БАБ, об 1 пациенте (1,1%) информация отсутствует в связи с переводом в другой стационар. Двое из четырех пациентов, у которых использовался только в/в БАБ, умерли в первые сутки госпитализации. Одному из них проводилось пЧКВ, у второго при проведении коронароангиографии было выявлено многососудистое поражение, реваскуляризация не проводилась. Среди больных, переведенных на пероральный прием, бисопролол получали 82% пациентов ($n=75$), средняя суточная доза составила 4,37 мг; метопролол — 11% ($n=10$) в средней суточной дозе 41,5 мг; карведилол — 1,1% ($n=1$), в дозе 25 мг в сутки.

Среди пациентов, не получивших в/в БАБ, 74% больных ($n=5572$) в первые сутки госпитализации

начали принимать БАБ перорально, 25% (n=1907) – во вторые сутки. Большинству назначался бисопролол и метопролол (табл. 2). Среди всех включенных в исследования больных пероральный БАБ был назначен в первые сутки пребывания в стационаре 74% пациентов (n=5628), 73% больных (n=5542) получили препарат без предварительного в/в введения. Пероральная форма БАБ использовалась для начала терапии в 61 раз чаще, чем в/в БАБ (p<0,0001).

Госпитальная летальность среди всех больных с ИМнСТ составила 4,3% (n=328). Из них у 3,3% (n=249) причиной была кардиальная смерть, у 0,7% (n=58) – некардиальная причина, 0,3% (n=21) – причина смерти не указана (рис. 2). В группе пациентов, получивших в/в БАБ, умерло 2,2% (n=2, из них 1 – кардиальная причина, 1 – не указана), не получивших – 4,3% (n=326, 76% – кардиальная причина). Статистически значимой разницы в госпитальной летальности у пациентов, пролеченных в/в БАБ, и не получивших в/в БАБ не наблюдалось (p=0,6827 на основании точного критерия Фишера).

Обсуждение

По данным регистра РЕГИОН-ИМ, в реальной клинической практике в РФ частота назначения в/в БАБ больным с ИМнСТ, которым проводится реперфузионная терапия (не менее 60% – пЧКВ), является низкой (1,2%). При этом у большинства включенных в исследования больных не было ОЧН и других противопоказаний к в/в БАБ. Это частично может быть обусловлено более строгими показаниями к применению в/в БАБ в текущих Российских рекомендациях по ведению пациентов с ИМнСТ [1] по сравнению с рекомендациями ЕОК 2023 г. и опасением врачей назначать БАБ в первые часы заболевания, до проведения реваскуляризации и очевидной стабилизации состояния, из-за риска развития осложнений. Пациентам с ИМнСТ, включенным в регистр РЕГИОН-ИМ, в первые сутки госпитализации значительно чаще назначался пероральный БАБ, без предварительного использования в/в форм (73% пациентов). Такая тактика лечения соответствует принципам, изложенным в клинических рекомендациях Американской коллегии кардиологов/Американской кардиологической ассоциации 2013 г. [8], согласно которым в первые 24 ч заболевания пациентам с ИМнСТ, у которых отсутствуют признаки ОЧН, высокого риска развития КШ и другие противопоказания к назначению БАБ, рекомендованы пероральные БАБ (класс I, уровень доказанности В); в/в БАБ могут быть использованы у пациентов с артериальной гипертензией или продолжающейся ишемией при отсутствии противопоказаний (класс IIa, уровень доказанности В [8]. Основой этих принципов лечения послужили РКИ, проведенные в тот период.

В дореперфузионную эру в двух РКИ (с использованием атиенолола в одном и метопролола в другом) было показано, что в/в введение БАБ в ранние сроки ИМнСТ с последующим переходом на пероральный прием улучшает выживаемость пациентов в первые 3 мес. после перенесенного ИМ, в основном, за счет снижения смертности в первые сутки заболевания [9-11]. С началом использования ТЛТ было выполнено несколько РКИ для подтверждения положительных эффектов применения в/в БАБ в ранние сроки ИМнСТ. Преимуществ от раннего использования в/в форм по сравнению с назначением пероральных БАБ в отношении снижения смертности, уменьшения размеров ИМ и увеличения ФВ не было показано [11]. Следует отметить, что во всех этих исследованиях БАБ назначались в первые сутки заболевания, но уже после проведения ТЛТ. В одном из РКИ в группе пациентов, у которых использовалась комбинация в/в и пероральной форм атиенолола в ранние сроки ИМ, чаще развивались КШ, ОЧН, требовалась имплантация электрокардиостимулятора и наблюдалась более высокая смертность в первые 30 дней госпитализации по сравнению с больными, получившими БАБ только перорально (отношение шансов (ОШ) =1,2 (1,1-1,5), p=0,0001, для скорректированной смертности, с учетом исходной тяжести состояния,) [12]. При этом смертность в первые 30 дней у пациентов, получивших только пероральный или только в/в атиенолол, была значительно ниже, чем у больных группы плацебо (ОШ=0,33 (0,31-0,36), p<0,0001 для скорректированной смертности) [12]. Это исследование вызвало сомнения в целесообразности в/в применения БАБ. Было выдвинуто предположение, что прием БАБ лучше начинать перорально, после стабилизации состояния [11]. В последующем РКИ – COMMIT/CCS-2 с участием более 45000 пациентов с ИМ (более 90% с ИМнСТ) рутинное раннее использование в/в метопролола с последующей пероральной терапией высокими дозами не оказало влияние на частоту комбинированной первичной конечной точки, включающей смерть, повторный ИМ, остановку сердца [8]. В группе с в/в препарата реже наблюдались ФЖ и рецидивы ИМ, но чаще развивался КШ, особенно в первые 48 ч, у пациентов старше 70 лет, с исходным систолическим АД <120 мм рт.ст., ЧСС >110 в минуту и с увеличением времени от начала симптомов до поступления [8]. На основании полученных данных в клинических рекомендациях того периода всем больным с ИМнСТ при отсутствии противопоказаний было рекомендовано назначение пероральных БАБ в первые 24 ч от начала заболевания. В последнее десятилетие эти рекомендации, ограничивающие широкое применение в/в БАБ, подверглись критике. Анализ популяции, участвующей в РКИ COMMIT/CCS-2, показал, что около 50% пациентов не получили реперфузионной терапии. У большинства больных из тех, кому была выполнена ТЛТ, она проводилась в достаточно поздние сроки. Среднее время от

начала симптомов до проведения ТЛТ составило 10,3 ч, никому из пациентов после ТЛТ не было выполнено ЧКВ. Большинство случаев КШ, развившегося у пациентов, получивших метопролол в/в, в основном, наблюдалось у больных с ОЧН Killip III при поступлении. У пациентов с Killip I-II при поступлении в/в введение метопролола было ассоциировано со снижением общей смертности [13]. В более поздние РКИ, показавшие пользу и безопасность в/в введения метопролола в острейшую фазу ИМпСТ у больных, которым проводилось пЧКВ, включались пациенты с Killip I-II и достаточно ранними сроками проведения пЧКВ: в METOCARD-CNIC — в первые 6 ч от начала заболевания [14], в EARLI-BAMI — в первые 12 ч [15]. В этих двух РКИ препарат снижал частоту ФЖ; осложнений после в/в метопролола, увеличения частоты неблагоприятных клинических исходов не наблюдалось. В METOCARD-CNIC было продемонстрировано, что назначение в/в метопролола перед проведением ЧКВ у больных с передним ИМпСТ уменьшает размер ИМ, наличие и степень микроциркуляторных нарушений, так называемых микрососудистых обструкций по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием препаратами гадолиния, а также увеличивает ФВ в долгосрочной перспективе [16]. Крупное РКИ EARLI-BAMI, аналогичное METOCARD-CNIC, не подтвердило кардиопротективного действия в/в метопролола для снижения размера ИМ [17]. Причиной противоречивых результатов исследований в отношении влияния препарата на размер ИМ может быть более позднее введение метопролола и более поздние сроки реперфузии в EARLI-BAMI по сравнению с METOCARD-CNIC. Результаты экспериментов на животных показали зависимость влияния метопролола на размер ИМ от продолжительности окклюзии коронарной артерии и времени назначения препарата перед реперфузией [16]. Считается, что в/в БАБ нужно назначать как можно раньше, лучше сразу после постановки диагноза ИМпСТ [2].

В исследовании РЕГИОН-ИМ отсутствует информация о точном времени назначения в/в БАБ и критериях к их использованию, 1,2% (91 человек) — это те пациенты, которые получили препарат в/в в течение первых суток госпитализации. Возможно, именно этим обусловлена одинаковая частота встречаемости ФЖ и желудочковой тахикардии у пациентов, которых лечили в/в БАБ и которым БАБ не назначали. Терапия могла быть назначена уже после развития нарушения ритма сердца, с целью вторичной профилактики. В реальной клинической практике в первые сутки ИМ нередко именно желудочковые нарушения ритма сердца или фибрилляция предсердий являются частыми показаниями, на основании которых в/в вводятся БАБ. Другая часто встречающаяся причина назначения в/в БАБ — синусовая тахикардия, которая может способствовать продолжающейся ишемии. Тахикардия у пациентов с ИМ — независимый

предиктор прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений и смертности от кардиальных причин. Снижение ЧСС — один из аспектов положительного влияния БАБ у пациентов с ИМ. Вместе с тем тахикардия может быть обусловлена более тяжелым состоянием пациента, являться первым проявлением развивающейся ОЧН. Введение в/в БАБ в таких ситуациях может отрицательно повлиять на клинические исходы. При проведении регистров и наблюдательных исследований в группе пациентов, получивших в/в БАБ, могут оказаться больные исходно с более высокой ЧСС и более тяжелым повреждением миокарда, что может быть одной из причин, приводящих к впечатлению о негативном влиянии в/в БАБ на прогноз больных. По данным шведского регистра SWEDEHEART, в период с 2006 по 2013 гг. частота назначения в/в БАБ пациентам с ИМпСТ, подвергшихся пЧКВ, составила 17%. В/в введение БАБ было ассоциировано с увеличением смертности в первые 30 дней, более низкой ФВ при выписке и более высоким риском развития КШ в стационаре. Увеличение смертности в течение 30 дней было обусловлено увеличением частоты развития КШ в группе, получившей в/в БАБ [18]. Авторы исследования, анализируя полученные данные в 2017 г., сообщают о том, что рутинное применение в/в БАБ перед пЧКВ может быть использовано только у тщательно отобранных больных, и обращают внимания на ограничения исследования, провоцирующие сомнения в достоверности результатов. На протяжении исследования, в период с 2006 по 2013 гг. частота использования в/в БАБ неуклонно снижалась, а другие методы лечения совершенствовались, увеличилась частота использования тикагрелора, радиального доступа для ЧКВ и др. Это могло повлиять на результаты работы [18]. В регистре SWEDEHEART также, как и в представленном исследовании, отсутствует информация о точном времени введения БАБ. В представленной работе статистически значимой разницы в частоте госпитальной летальности в группах назначения в/в БАБ и без их использования не наблюдалось, но в/в БАБ вводился значительно реже, чем в шведском регистре. В российском регистре РЕГИОН-ИМ в качестве в/в БАБ всегда использовался метопролол, средняя суточная доза составила 4,43 мг. В исследовании на основании регистра SWEDEHEART нет данных о точных вариантах и дозах препаратов. Известно, что часть пациентов получила в/в БАБ в соответствии с клиническими рекомендациями, вероятно, метопролол. Для других больных использовались препараты, не указанные в клинических рекомендациях [18]. Эксперты ЕОК рекомендуют использовать именно метопролол для в/в введения у пациентов с ИМпСТ, так как этот препарат наиболее изучен и обладает более выраженным кардиопротективным эффектом по сравнению с пропранололом и атенололом (по данным экспериментальных исследований) [2, 16, 19]. Исследователи объясняют это способностью мето-

пролола вызывать отчетливые конформационные изменения β_1 -адренорецепторов [19].

В последних РКИ по изучению эффективности в/в метопролола использовались достаточно высокие дозы препарата. В METOCARD-CNIC, продемонстрировавшем снижение размера переднего ИМ после раннего в/в метопролола, большинство пациентов получили 15 мг, в РКИ EARLI-BAMI — 10 мг. Метопролол — БАБ со средней продолжительностью действия, период полувыведения препарата 3-4 ч, у больных с нарушенной функцией печени действие препарата может продолжаться до 8 ч. В реальной клинической практике использование высоких доз БАБ с достаточно медленным выведением из организма в острейшую фазу ИМпСТ, до проведения реперфузионной терапии, когда нередко сложно однозначно оценить прогноз пациента, может быть проблематичным. С точки зрения безопасности предпочтительней применение в/в БАБ с коротким и ультракоротким периодом полувыведения. Селективный БАБ эсмолол обладает уникальной фармакокинетикой: препарат начинает действовать уже через 60 сек после введения, полный терапевтический эффект достигается через 2 мин, период полувыведения препарата составляет 9 мин, полное восстановление β -адренорецепторов наблюдается через 10-30 мин после прекращения в/в инфузии. Препарат метаболизируется эстеразой эритроцитов и не зависит от функции печени и почек. Применение в/в инфузии эсмолола у больных с ОИМ с подъемом сегмента ST (Killip I и II) и успешным пЧКВ, выполненным в первые 6 часов от начала симптомов заболевания, изучалось в одноцентровом рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании BEAT-AMI [20]. Препарат начинали вводить после выполнения ЧКВ. В качестве конечных точек были выбраны маркеры объема повреждения миокарда: динамика уровня тропонина к 48 часу после поступления, КФК, МВ-КФК, NT-pro-BNP и ФВ ЛЖ. Лечение эсмололом статистически значимо снижало уровень исследуемых маркеров и являлось безопасным, в группе эсмолола не наблюдалось случаев развития КШ (в плацебо группе — 3), клинически значимых нарушений проводимости сердца [20]. Путем изменения химической структуры эсмолола был разработан БАБ с более высокой β_1 -селективностью и еще более коротким периодом полувыведения (3-4 мин) — ландиолол [21]. Японскими учеными были проведены два небольших исследования, в которых было показано, что в/в инфузия ландиолола, начатая перед проведением пЧКВ, является безопасной и способствует восстановлению миокарда после реперфузии у пациентов с ИМпСТ по данным МРТ [22, 23]. В реальной клинической практике эсмолол редко используется у больных с ИМпСТ, в нашем исследовании случаев введения этого препарата не зарегистрировано. В текущих Российских рекомендациях по ведению пациентов с ИМпСТ эсмолол упоминает-

ся в качестве возможного варианта терапии в/в БАБ [1]. Несмотря на это, в инструкции к препарату ИМ не включен в перечень нозологий по МКБ-10, являющихся показаниями к его введению¹. Дальнейшее изучение эффективности кардиопротективного действия и безопасности применения эсмолола при ИМ может способствовать изменению инструкции и его более широкому использованию у больных ИМпСТ. В ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова" стартовало небольшое открытое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ESMO-VASCM (ClinicalTrials.gov ID NCT06376630), цель которого — оценка влияния эсмолола на выраженность реперфузионного повреждения по данным МРТ и клинические исходы у больных с ИМпСТ. Планируется включение не менее 100 гемодинамически стабильных больных, подлежащих пЧКВ, не имеющих абсолютных противопоказаний к приему БАБ, которым лечащие врачи не планируют в/в вводить метопролол, опасаясь риска развития осложнений.

Ограничения исследования

Дизайн наблюдательного исследования РЕГИОН-ИМ не предусматривал анализ точного времени в/в введения БАБ в течение первых суток. Неизвестно, кому из больных, получивших в/в БАБ терапия проводилась до пЧКВ, кому после реперфузионной терапии, какова была продолжительность периода от начала симптомов до введения лекарственного препарата. При анализе частоты нарушений ритма сердца невозможно оценить, развивалась ли аритмия, несмотря на в/в БАБ, или препарат использовался для ее лечения или вторичной профилактики. По поводу случаев КШ, ОШ Killip III-IV, АВ-блокады II-III степени среди пациентов, пролеченных в/в БАБ, ситуация дополнительно уточнялась у лечащих врачей. Эти осложнения заболевания наблюдались до введения в/в БАБ, препарат назначался после стабилизации состояния.

Заключение

Результаты проведенного исследования (на основе данных регистра РЕГИОН-ИМ) демонстрируют необоснованно редкую частоту использования в/в БАБ в ранние сроки заболевания у пациентов с ИМпСТ. В/в введение метопролола в средней суммарной дозе около 4-5 мг в первые сутки госпитализации с дальнейшим переходом на пероральный прием БАБ являлось безопасным. Частота госпитальной летальности, случаев развития ОШ, КШ, тяжелых нарушений проводимости в виде АВ-блокады II-III степени в группах больных, получивших и не получивших в/в БАБ, статистически значимо не различалась. Дальнейшие исследования по изучению эффектов в/в БАБ в ранние

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Москва, Минздрав России. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (дата обращения: 2024 г.

сроки ИМпСТ, включая изучения с использованием БАБ с ультракоротким периодом полувыведения, могут способствовать более широкому применению и назначению более эффективных доз в/в БАБ в острейшую фазу ИМпСТ.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

References / Литература

- 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. DOI: 10.15829/291560-4071-2020-4103.
- Byrne RA, Rosello X, Coughlan JJ, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2024;13(1):55-161. DOI:10.1093/ehjacc/zuad107.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39(2):119-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Boytsov SA, Shakhnovich RM, Erlikh AD, et al. Registry of Acute Myocardial Infarction. REGION-MI — Russian Registry of Acute Myocardial Infarction. Kardiologiya. 2021;61(6):41-51 (In Russ.) [Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Эрлих А.Д. и др. Регистр острого инфаркта миокарда. РЕГИОН-ИМ — Российский регистр острого инфаркта миокарда. Кардиология. 2021;61(6):41-51]. DOI:10.18087/cardio.2021.6.n1595.
- Boytsov SA, Shakhnovich RM, Tereshchenko SN, et al. Features of the Reperfusion Therapy for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction According to the Russian Registry of Acute Myocardial Infarction — REGION-IM. Kardiologiya. 2024;64(2):3-17 (In Russ.) [Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н. и др. Особенности реперфузионной стратегии лечения пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда — РЕГИОН-ИМ. Кардиология. 2024;2(64):3-17]. DOI:10.18087/cardio.2024.2.n2601.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J. 2019;40(3):237-69. DOI:10.1093/eurheartj/ehy462.
- Kostritsa NS, Rabinovich RM, Shakhnovich RM, et al. Use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in myocardial infarction in the Russian Federation, according to the Russian Registry of Acute Myocardial Infarction REGION-IM. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2024;20(3):322-30 (In Russ.) [Кострица Н.С., Рабинович Р.М., Шахнович Р.М., и др. Применение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa при инфаркте миокарда в Российской Федерации по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда — РЕГИОН-ИМ. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2024;3(20):322-30]. DOI:10.20996/1819-6446-2024-3045.
- O' Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013;127(4):362-425. DOI:10.1161/CIR.0b013e3182742cf6.
- Randomised Trial of Intravenous Atenolol among 16027 Cases of Suspected Acute Myocardial Infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Lancet. 1986;2(8498):57-66.
- Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, et al. Effect on Mortality of Metoprolol in Acute Myocardial Infarction. A Double-Blind Randomised Trial. Lancet. 1981;2(8251):823-7. DOI:10.1016/s0140-6736(81)91101-6.
- Santucci A, Cavallini C. Favorable Effects of Intravenous Beta Blockers in ST Elevation Myocardial Infarct: Time for a Revival? J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2018;19 Suppl 1:e26-e30. DOI:10.2459/JCM.0000000000000553.
- Pfisterer M, Cox JL, Granger CB, et al. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol. 1998;32(3):634-40. DOI:10.1016/s0735-1097(98)00279-4.
- Ibanez B. Intravenous β-blockers in STEMI: what you are about to do, do it quickly. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2020;9(5):459-61. DOI:10.1177/2048872620950205.
- Ibanez B, Macaya C, Sanchez-Brunete V, et al. Effect of Early Metoprolol on Infarct Size in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: The Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) Trial. Circulation. 2013;128(14):1495-503. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003653.
- Fabris E, Hermanides R, Roolvink V, et al. Beta-Blocker Effect on ST-Segment: A Prespecified Analysis of the EARLY-BAMI Randomised Trial. Open Heart. 2020;7(2):e001316. DOI:10.1136/openhrt-2020-001316.
- Lobo-Gonzalez M, Galán-Arriola C, Rossello X, et al. Metoprolol Blunts the Time-Dependent Progression of Infarct Size. Basic Res Cardiol. 2020;115(5):55. DOI:10.1007/s00395-020-0812-4.
- Roolvink V, Ibáñez B, Ottervanger JP, et al; EARLY-BAMI Investigators. Early intravenous beta-blockers in patients with ST-segment elevation myocardial infarction before primary percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol. 2016;67(23):2705-15. DOI:10.1016/j.jacc.2016.03.522.
- Mohammad MA, Andell P, Koul S, et al. Intravenous beta-blocker therapy in ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention is not associated with benefit regarding short-term mortality: a Swedish nationwide observational study. EuroIntervention. 2017;13(2):e210-e218. DOI:10.4244/EIJ-D-16-01021.
- Clemente-Moragón A, Gómez M, Villena-Gutiérrez R, et al. Metoprolol Exerts a Non-Class Effect against Ischaemia-Reperfusion Injury by Abrogating Exacerbated Inflammation. Eur Heart J. 2020;41(46):4425-40. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa733.
- Er F, Erdmann E, Nia AM, et al. Esmolol for tight heart rate control in patients with STEMI: Design and rationale of the beta-blocker in acute myocardial infarction (BEAT-AMI) trial. Int J Cardiol. 2015;190:351-2. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.04.177.
- Nasrollahi-Shirazi S, Susic S, Yang Q, et al. Comparison of the β-Adrenergic Receptor Antagonists Landiolol and Esmolol: Receptor Selectivity, Partial Agonism, and Pharmacochaperoning Actions. J Pharmacol Exp Ther. 2016;359(1):73-81. DOI:10.1124/jpet.116.232884.
- Kiyokuni M, Konishi M, Sakamaki K, et al. Beneficial Effect of Early Infusion of Landiolol, a Very Short-Acting Beta-1 Adrenergic Receptor Blocker, on Reperfusion Status in Acute Myocardial Infarction. Int J Cardiol. 2016;221:321-6. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.07.076.
- Miyamoto M, Osawa K, Miyoshi T, et al. Efficacy and Safety of Early Intravenous Landiolol on Myocardial Salvage in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction before Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Randomized Study. Acta Med Okayama. 2021;75(3):289-97. DOI:10.18926/AMO/62220.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Funding: The study was performed with the support of the Chazov National Medical Research Center of Cardiology.

Сведения об Авторах/About the Authors

Сухинина Татьяна Сергеевна [Tatiana S. Sukhinina]
SPIN 6629-7608, ORCID 0000-0002-5509-6623

Тереничева Мария Алексеевна [Mariya A. Terenicheva]
eLibrary SPIN 4817-7828 ORCID 0000-0002-6064-4663

Гулян Римма Гагиковна [Rimma G. Gulyan]
eLibrary SPIN 8569-9407, ORCID 0000-0003-3629-6192

Шахнович Роман Михайлович [Roman M. Shakhnovich]
eLibrary SPIN 9864-1107, ORCID 0000-0003-3248-0224

Стукалова Ольга Владимировна [Olga V. Stukalova]
eLibrary SPIN 4261-0827, ORCID 0000-0001-8377-2388

Сайгина Оксана Александровна [Oksana A. Saygina]
ORCID 0009-0002-0768-7688

Явелов Игорь Семенович [Igor S. Yavelov]
eLibrary SPIN 7248-923, ORCID 0000-0003-2816-1183

Певзнер Дмитрий Вольфович [Dmitry V. Pevsner]
eLibrary SPIN 9982-5926, ORCID 0000-0002-5290-0065