

Оценка терапии бета-адреноблокаторами у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом в амбулаторной клинической практике

Комкова Н. А.¹, Загребельный А. В.¹, Лукина Ю. В.¹, Лукьянов М. М.¹, Воробьев А. Н.², Переверзева К. Г.², Кутишенко Н. П.¹, Киселева Н. В.¹, Марцевич С. Ю.¹ от имени рабочих групп регистров ПРОФИЛЬ* и РЕКВАЗА**

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО “Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова”. Рязань, Россия

Цель. Оценить практику применения бета-адреноблокаторов (β-АБ) у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и сахарным диабетом (СД) в рамках двух амбулаторных регистров.

Материал и методы. Регистр ПРОФИЛЬ — больные (n=1531) ССЗ, обратившиеся в специализированное кардиологическое подразделение медицинского исследовательского центра г. Москвы в период 2011-2015 гг и регистр РЕКВАЗА — больные (n=3690), обратившиеся в 3 городские поликлиники г. Рязани в 2012-2013 гг. Количество пациентов с СД составило 221 (14,4%) в регистре ПРОФИЛЬ и 699 (18,9%) в регистре РЕКВАЗА.

Результаты. В регистре РЕКВАЗА при различных ССЗ и СД частота назначения β-АБ была примерно одинаковой, в регистре ПРОФИЛЬ β-АБ назначались значительно чаще, особенно после перенесенного инфаркта миокарда — 86,4% и у больных с хронической сердечной недостаточностью — 72,6%. В обоих регистрах наиболее часто использовали бисопролол: 61,8% в ПРОФИЛЬ и 75,4% в РЕКВАЗА. Среди больных СД, не получающих β-АБ, в регистре ПРОФИЛЬ

чаще встречались дополнительные противопоказания: хроническая обструктивная болезнь легких или бронхиальная астма, чем в регистре РЕКВАЗА.

Заключение. Врачи специализированного кардиологического отделения в сравнении с врачами районных поликлиник более активно назначали β-АБ больным СД, в первую очередь в тех случаях, когда лечение этими препаратами способно улучшить отдаленные исходы болезни, что в большей степени соответствует современным клиническим рекомендациям.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, сахарный диабет, регистры, противопоказания.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(6): 111–114
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-111-114>

Поступила 16/11-2017

Принята к публикации 21/11-2017

Evaluation of beta-adrenoblockers treatment in cardiovascular diseases comorbid with diabetes in outpatient setting

Komkova N. A.¹, Zagrebely A. V.¹, Lukina Yu. V.¹, Lukyanov M. M.¹, Vorobyov A. N.², Pereverzeva K. G.², Kutishenko N. P.¹, Kiseleva N. V.¹, Martsevich S. Yu.¹ on behalf of the workgroups of the PROFILE* and RECVAZA** registries

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow; ²FSBEI HE I. P. Pavlov Ryazansky State Medical University. Ryazan, Russia

Aim. To evaluate the practice of beta-blockers (BB) usage in cardiovascular disease (CVD) patients with diabetes (DM) in two outpatient registries.

Material and methods. Registry PROFILE is the patients (n=1531) with CVD, visited specialized cardiological department of medical research center of Moscow during the period 2011-2015, and registry RECVAZA — patients (n=3690), visited 3 city polyclinics in Ryazan city in 2012-2013. Number of DM patients is 221 (14,4%) in PROFILE and 699 (18,9%) in RECVAZA.

Results. In the RECVAZA, the rate of BB prescription was almost the same in CVD and DM; in PROFILE there was significantly more frequent prescription of BB, especially after myocardial infarction (86,4%) and in chronic heart failure (72,6%). In both registries bisoprolol was in use most commonly: 61,8% in PROFILE and 75,4% in RECVAZA. Among DM

patients, not taking BB, in PROFILE registry there were additional contraindications: chronic obstructive pulmonary disease and asthma, than in RECVAZA.

Conclusion. Clinicians in the specialized cardiological department, comparing to clinicians in local outpatient institutions more actively prescribed BB to DM patients, especially in the cases when this could improve long-term outcomes of the disease. This matches with recent clinical guidelines.

Key words: beta-blockers, diabetes mellitus, registries, contraindications.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(6): 111–114
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-111-114>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (926) 344-66-32

e-mail: doctorhope@list.ru

[Комкова Н. А.* — м.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, Загребельный А. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, Лукина Ю. В. — к.м.н., в.н.с. отдела, Лукьянов М. М. — к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Воробьев А. Н. — ассистент кафедры госпитальной терапии, Переверзева К. Г. — ассистент кафедры госпитальной терапии, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, Киселева Н. В. — к.м.н., с.н.с., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии].

БА — бронхиальная астма, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ПРОФИЛЬ — регистр сердечно-сосудистых заболеваний отдела специализированного кардиологического центра, РЕКВАЗА — амбулаторно-поликлинический РЕгистр КардиоВАСкулярных ЗАболеваний, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, β-АБ — бета-адреноблокаторы.

Введение

Бета-адреноблокаторы (β-АБ) играют важнейшую роль в лечении различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ); в ряде случаев они становятся препаратами выбора, т.к. имеют строгую доказательную базу положительного влияния на отдаленные исходы заболевания, в первую очередь у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), а также у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1, 2].

Вместе с тем, β-АБ имеют целый ряд противопоказаний и ограничений к применению [3, 4]. Одним из таких ограничений является сахарный диабет (СД). При СД β-АБ могут усилить выраженность метаболических нарушений [5]. С другой стороны, СД часто сочетается с ССЗ, в таких случаях применение β-АБ может стать необходимым [6]. В таких случаях у врача возникает трудный выбор в оценке пользы и риска от назначения этого класса препаратов.

Исследования, посвященные практике применения β-АБ у больных СД, немногочисленны [7].

Цель настоящей работы — изучить практику применения β-АБ у больных ССЗ при наличии СД по данным двух амбулаторных регистров, проводящихся в лечебных учреждениях разного уровня: в районных поликлиниках и специализированном кардиологическом подразделении.

Материал и методы

Проанализированы данные двух амбулаторных регистров: регистра ПРОФИЛЬ (регистр сердечно-сосудистых заболеваний отдела специализированного кардиологического центра), в который включены пациенты (n=1531) в возрасте ≥18 лет, обратившиеся за консультацией по поводу ССЗ в специализированное кардиологическое подразделение научно-исследовательского центра в период

2011-2015гг, и регистра РЕКВАЗА (амбулаторно-поликлинический РЕгистр КардиоВАСкулярных ЗАболеваний), в который вошли пациенты (n=3690) в возрасте ≥18 лет, с ССЗ, наблюдавшиеся в трех городских поликлиниках г. Рязани в 2012-2013гг [8].

В обоих регистрах фиксировались результаты лечения, в т.ч. при назначении β-АБ. В работе использована только ретроспективная часть регистров: информация о назначении β-АБ получена из амбулаторных карт и в дальнейшем внесена в базу данных каждого регистра.

О наличии СД у пациента судили на основании соответствующего диагноза, указанного в первичной медицинской документации.

Статистический анализ. Обработку результатов проводили при помощи SPSS Statistics 20.0 с использованием стандартных методов описательной статистики. Проведен расчет медианы и 25-75-й перцентилей (Me [25;75]) при распределении, отличном от нормального. Для сравнения частот пользовались критерием χ^2 , χ^2 с поправкой Йейтса, критерия Фишера (для малых групп). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В регистре РЕКВАЗА больные СД встречались несколько чаще — 18,9% (n=221), чем в регистре ПРОФИЛЬ — 14,4% (n=699) ($p < 0,01$). По возрасту пациенты с наличием СД были сопоставимы в обоих регистрах: 67 [62;74] лет в ПРОФИЛЬ и 67 [57;75] лет в РЕКВАЗА.

Среди пациентов в регистре ПРОФИЛЬ доля мужчин составила 56,1%, в регистре РЕКВАЗА — 28,9%. Пациентам с ССЗ при наличии СД β-АБ чаще назначали в регистре ПРОФИЛЬ — 65,2%, чем в регистре РЕКВАЗА — 39,5% ($p < 0,01$).

Если в регистре РЕКВАЗА частота назначения β-АБ при разных ССЗ была примерно одинаковой, то в регистре ПРОФИЛЬ β-АБ значительно чаще использовали при наличии ишемической болезни

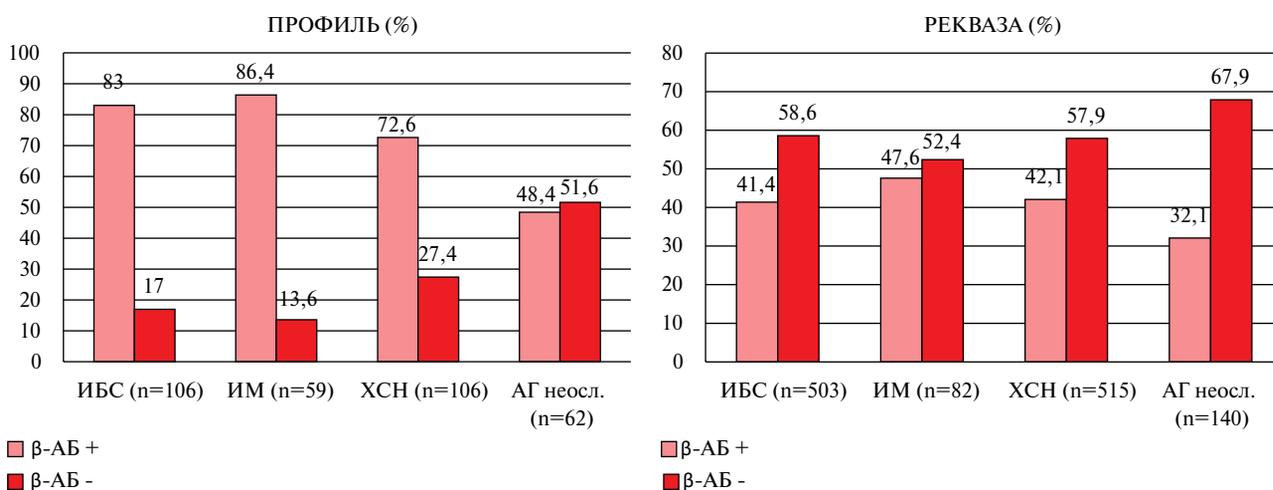


Рис. 1 Практика применения β-АБ при наличии СД в регистрах ССЗ.

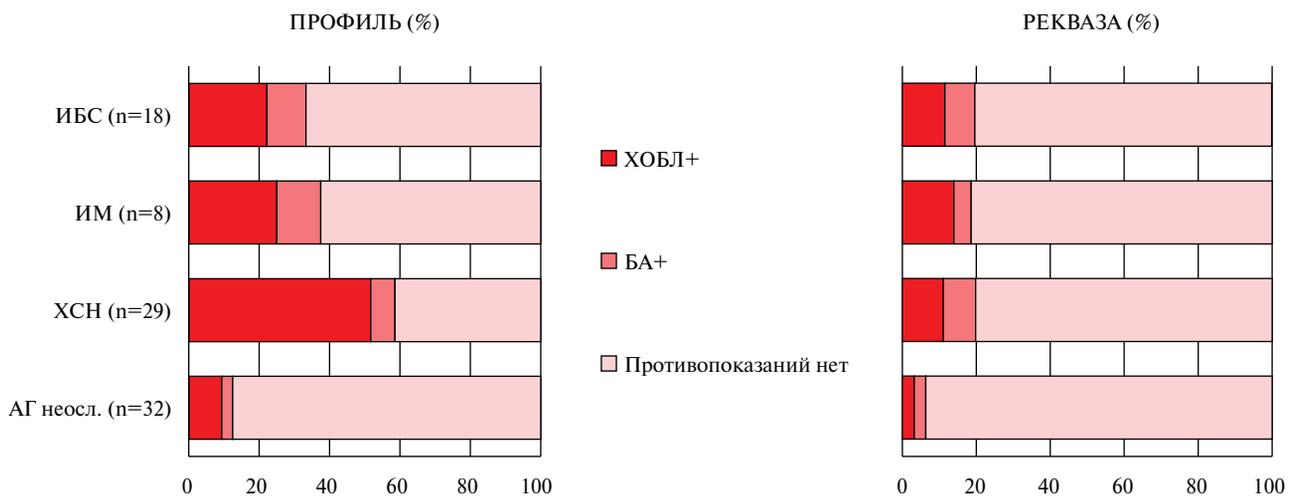


Рис. 2 Наличие дополнительных противопоказаний у пациентов с ССЗ, не получающих β-АБ в регистрах.

сердца (ИБС), после перенесенного ИМ и при ХСН (рисунок 1).

При анализе у больных ССЗ и СД, не получающих β-АБ, чаще встречались возможные дополнительные противопоказания: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА) (рисунок 2). Особенно это отмечалось у больных ИБС (33,3%), после перенесенного ИМ (37,5%), с ХСН (58,6%) в регистре ПРОФИЛЬ, и 19,6%, 18,6%, 19,8%, соответственно, в регистре РЕКВАЗА.

При анализе частоты назначения конкретных препаратов из класса β-АБ, в обоих регистрах чаще использовали бисопролол: 61,8% (n=89) в регистре ПРОФИЛЬ и 75,4% (n=208) в регистре РЕКВАЗА, при этом в регистре РЕКВАЗА большее количество пациентов получали этот β-АБ (p<0,01). Далее по частоте применения в регистре ПРОФИЛЬ использовался карведилол 15,3% (n=22), в регистре РЕКВАЗА его назначение было значительно меньшим — 4,7% (n=13) (p<0,01). Одинаково часто в регистрах использовался метопролол: 13,9% (n=20) в ПРОФИЛЬ и 16,3% (n=45) в РЕКВАЗА (p>0,05), отсутствовали различия у небиволола: 3,5% (n=5) и 1,8% (n=5), соответственно, (p>0,05); 5,6% (n=8) в регистре ПРОФИЛЬ и 1,8% (n=5) в регистре РЕКВАЗА составили другие β-АБ (атенолол, бетаксолол, сотагексал).

Обсуждение

О возможности β-АБ оказывать отрицательное влияние на метаболизм глюкозы и течение СД известно практически с того же времени, как β-АБ стали использоваться в клинической практике [5, 10]. В связи с этим β-АБ, как правило, не рекомендуют назначать больным СД. С другой стороны, довольно часто наличие ССЗ у больных СД [6] требует назначения β-АБ и ставит врача перед трудным

решением вопроса о соотношении пользы и риска этого назначения.

Современные клинические рекомендации однозначно настаивают на необходимости назначения β-АБ тем больным СД, у которых есть прямые показания к их применению, в первую очередь у больных, перенесших ИМ или имеющих ХСН [1, 2].

Необходимо отметить, что исследований, в которых бы изучалась реальная практика назначения β-АБ у больных СД, практически не проводилось ни в РФ, ни за рубежом. Для решения поставленной задачи были использованы результаты двух амбулаторных регистров ССЗ [8], отличающихся между собой в первую очередь по тому, какие врачи непосредственно назначали лекарственную терапию. В регистре РЕКВАЗА это были врачи-терапевты районных поликлиник, в регистре ПРОФИЛЬ — врачи специализированного кардиологического отделения научного медицинского центра, в основном кандидаты и доктора медицинских наук.

Как показали результаты исследования, врачи специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра значительно активнее назначали β-АБ больным СД, особенно тем, которые реально нуждались в них как препаратах, способных улучшить исходы заболевания — больным, перенесшим ИМ, и больным с ХСН. При лечении неосложненной артериальной гипертензии, когда β-АБ не являются препаратами выбора и могут быть заменены на препараты других классов [11], врачи специализированного кардиологического отделения, в отличие от врачей районных поликлиник, назначали β-АБ значительно менее активно. Частота назначения β-АБ в регистре ПРОФИЛЬ больным СД теоретически могла быть и больше, поскольку анализ других противопоказаний к назначению β-АБ, в частности БА и ХОБЛ,

показал, что эти состояния нередко являлись причиной отказа от β -АБ (рисунок 2).

Не менее важным является вопрос о выборе конкретного препарата из класса β -АБ при назначении их больным СД. Хорошо известно, что метаболически нейтральными являются только те β -АБ, которые обладают дополнительными вазодилатирующими свойствами, к которым в первую очередь относят карведилол [5]. Этот препарат продемонстрировал свою безопасность при назначении больным в целом ряде контролируемых исследований [12, 13]. Однако, к сожалению, карведилол назначали лишь небольшой части больных СД (несколько чаще в регистре ПРОФИЛЬ, чем в регистре РЕКВАЗА). Большая часть больных в обоих регистрах в качестве β -АБ получала препарат бисопролол, для которого, как известно, отсутствуют доказательства его метаболической нейтральности при СД [14].

Заключение

Таким образом, выполненный анализ показал, что врачи специализированного кардиоло-

гического отделения более активно в сравнении с врачами районных поликлиник назначают β -АБ больным СД, в первую очередь в тех случаях, когда назначение этих препаратов способно улучшить отдаленные прогнозы болезни, что полностью соответствует современным клиническим рекомендациям. Выбирая конкретный препарат из класса β -АБ, врачи, как правило, не учитывают результатов доказательной медицины и не отдают предпочтение метаболически нейтральным β -АБ.

***Рабочая группа регистра ПРОФИЛЬ:** Акимова А. В., Воронина В. П., Дмитриева Н. А., Захарова А. В., Загребельный А. В., Комкова Н. А., Кутищенко Н. П., Лерман О. В., Лукина Ю. В., Марцевич С. Ю., Толпыгина С. Н.,

****Рабочая группа регистра РЕКВАЗА:** Андреев Е. Ю., Бойцов С. А., Воробьев А. Н., Загребельный А. В., Козминский А. Н., Кудряшов Е. В., Лукина Ю. В., Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Мосейчук К. А., Мясников Р. П., Никулина Н. Н., Переверзева К. Г., Правкина Е. А., Якушин С. С.

Литература

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37 (27): 2129-200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
2. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2017; (October): 1-66. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
3. UK JM, UK HD, Poland MT, 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 (15): 1341-62. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.06.002.
4. Opie LH, Gersh BJ. Drug for the heart 8th edition. *Cardiol Pharmacol* 2013. DOI: 10.1017/CBO9781107415324.004.
5. Carella AM, Antonucci G, Conte M, et al. Antihypertensive treatment with beta-blockers in the metabolic syndrome: a review. *Curr Diabetes Rev* 2010; 6 (4): 215-21. DOI: 10.2174/157339910791658844.
6. Boytsov SA, Chuchalin AG. Prevention of chronic non-infectious diseases. Guidelines 2013. Moscow. National Foundation for the Support of Preventive Medicine "PROFMEDFORUM" 2013; 40 p. (in Russ.) Бойцов С. А., Чучалин А. Г. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Рекомендации 2013. Москва. Национальный фонд поддержки профилактической медицины "ПРОФМЕДФОРУМ" 2013; 40 с.
7. Dézsi CA, Szentes V. The Real Role of β -Blockers in Daily Cardiovascular Therapy. *Am J Cardiovasc Drugs* 2017; 17 (5): 361-73. DOI: 10.1007/s40256-017-0221-8.
8. Martsevich SYu, Zakharova NA, Kutishenko NP, et al. Practice of prescribing beta-blockers and its compliance with clinical guidelines according to two registers of cardiovascular diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016; 3: 260-4. (in Russ.) Марцевич С. Ю., Захарова Н. А., Кутищенко Н. П., et al. Изучение практики назначения бета-адреноблокаторов и ее соответствия современным клиническим рекомендациям в рамках двух амбулаторных регистров сердечно-сосудистых заболеваний. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016; 12 (3): 260-4. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-260-264
9. Boytsov SA, Yakushin SS, Martsevich SYu, et al. Outpatient register of cardiovascular diseases in the ryazan region (RECVASA): Principal tasks, experience of development and first results. *Ration Pharmacother Cardiol* 2013; 9 (1): 4-14. (in Russ.) Бойцов С. А., Якушин С. С., Марцевич С. Ю. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2013; 9 (1): 4-14.
10. Dornhorst A, Powell S, Pinsky J. Aggravation by propranolol of hyperglycaemic effect of hydrochlorothiazide in type II diabetics without alteration of insulin secretion. *Lancet*. 1985; 325 (8421): 123-6. DOI: 10.1016/S0140-6736(85)91900-2.
11. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013; 34 (28): 2159-219. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf151.
12. Messerli FH, Bell DSH, Fonseca V, et al. Body Weight Changes with β -Blocker Use: Results from GEMINI. *Am J Med* 2007; 120 (7): 610-15. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.10.017.
13. Martsevich SYu, Kutishenko NP. CAMELLIA trial: comparison in therapies based on carvedilol and metoprolol in hypertensive patients with overweight and obesity. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2008; 4 (5): 34-8. (in Russ.) Марцевич С. Ю., Кутищенко Н. П. Исследование камелия: сравнение терапии, основанной на карведилоле и метопрололе, у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2008; 4 (5): 34-8.
14. Martsevich SYu, Tolpygina SN, Volkova EG, et al. Comparison of the influence of long-term treatment based on carvedilol or bisoprolol on metabolic parameters in hypertensive patients with overweight or obesity results of the randomized open-label parallel-groups stepped trial cabriolet (part I). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2012; 4: 488-99. (in Russ.) Марцевич С. Ю., Толпыгина С. Н., Волкова Э. Г. и др. Сравнение влияния длительной терапии, основанной на карведилоле или бисопрололе, на метаболические параметры у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела или ожирением. Результаты рандомизированного открытого параллельного ступенчатого иссл. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2012; 8 (4): 488-99.