



Комбинированное применение бета-адреноблокаторов и недигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов: возможно или противопоказано?

Якушин С. С., Переверзева К. Г.

Одними из наиболее эффективных лекарственных препаратов, применяемых при различных кардиологических заболеваниях и синдромах для улучшения симптоматики и в ряде случаев прогноза, являются бета-адреноблокаторы (БАБ) и блокаторы медленных кальциевых каналов (БМК). Комбинация БАБ и дигидропиридиновых БМК обладает синергизмом клинического эффекта и хорошей переносимостью. Клинические эффекты сочетания БАБ и недигидропиридиновых БМК (верапамила, дилтиазема) также синергичны, но вместе с тем данная комбинация препаратов увеличивает частоту побочных эффектов и осложнений лекарственной терапии.

В статье обсуждаются дискуссионные вопросы использования такой комбинации и обосновывается главный вывод о том, что в рутинной клинической практике обсуждаемая комбинация не применима, и эта позиция должна быть четко отражена во всех российских клинических рекомендациях по кардиологии. Тем не менее в статье рассматривается возможное комбинированное применение БАБ с недигидропиридиновыми БМК в единичных случаях при исключении противопоказаний, с учетом практически ежедневного клинико-функционального мониторингирования переносимости, учетом индивидуальных особенностей пациента и по решению врачебной комиссии или консилиума.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, недигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов, медикаментозно-обусловленная брадикардия.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия.

Якушин С. С.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0002-1394-3791, Переверзева К. Г. — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0001-6141-8994.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
prof.yakushin@gmail.com

АВ — атриовентрикулярный, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БАБ — бета-адреноблокаторы, БМК — блокаторы медленных кальциевых каналов, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — клинические исследования, КР — клинические рекомендации, ЛЖ — левый желудочек, МЗ — Министерство здравоохранения, МОБ — медикаментозно обусловленная брадикардия, не-ДГП-БМК — недигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов, НЖТ — наджелудочковая тахикардия, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, РФ — Российская Федерация, СН — сердечная недостаточность, СС — стабильная стенокардия, ТФН — тест с физической нагрузкой, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХКС — хронические коронарные синдромы, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧЖС — частота желудочковых сокращений, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 09.08.2023

Рецензия получена 04.10.2023

Принята к публикации 15.10.2023



Для цитирования: Якушин С. С., Переверзева К. Г. Комбинированное применение бета-адреноблокаторов и недигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов: возможно или противопоказано? *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1):5562. doi:10.15829/1560-4071-2024-5562. EDN RUHWTW

Combined use of beta-blockers and non-dihydropyridine calcium channel blockers: possible or contraindicated?

Yakushin S. S., Pereverzeva K. G.

One of the most effective medications used for various cardiac diseases and syndromes to improve symptoms and, in some cases, prognosis, are beta-blockers (BBs) and calcium channel blockers (CCBs). The combination of BBs and dihydropyridine CCBs has a synergistic clinical effect and is well tolerated. The clinical effects of a combination of beta blockers and non-dihydropyridine CCBs (verapamil, diltiazem) are also synergistic. However, this combination increases the incidence of side effects and complications of drug therapy.

The article discusses the controversial issues of such a combination and substantiates the main conclusion that the discussed combination is not applicable in routine practice. This position should be clearly reflected in all Russian cardiology guidelines. However, the article discusses the possible combined use of BBs with non-dihydropyridine CCBs in isolated cases, excluding contraindications, taking into account almost daily monitoring of tolerability, individual characteristics of the patient and by decision of a medical team.

Keywords: beta-blockers, calcium channel blockers, non-dihydropyridine calcium channel blockers, drug-induced bradycardia.

Relationships and Activities: none.

Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.

Yakushin S. S.* ORCID: 0000-0002-1394-3791, Pereverzeva K. G. ORCID: 0000-0001-6141-8994.

*Corresponding author: prof.yakushin@gmail.com

Received: 09.08.2023 **Revision Received:** 04.10.2023 **Accepted:** 15.10.2023

For citation: Yakushin S. S., Pereverzeva K. G. Combined use of beta-blockers and non-dihydropyridine calcium channel blockers: possible or contraindicated? *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1):5562. doi:10.15829/1560-4071-2024-5562. EDN RUHWTW

Ключевые моменты

- Сочетание бета-адреноблокаторов и недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов в рутинной клинической практике применяться не должно.
- Их применение возможно у пациентов со стабильной стенокардией или инфарктом миокарда при недостаточной антиишемической эффективности и невозможности реваскуляризации и/или неконтролируемой тахикардии при терапии бета-адреноблокаторами в максимально переносимых дозах.
- Такое сочетание применимо для контроля частоты желудочковых сокращений при фибрилляции предсердий после исключения истинной причины высокочастотной фибрилляции предсердий.

Key messages

- The combination of beta-blockers and non-dihydropyridine calcium channel blockers should not be used in routine practice.
- Their use is possible in patients with stable angina or myocardial infarction with insufficient anti-ischemic effectiveness and the impossibility of revascularization and/or uncontrolled tachycardia when treated with beta-blockers in maximum tolerated doses.
- This combination is applicable to control the ventricular rate in atrial fibrillation after excluding the true cause of high-frequency atrial fibrillation.

Основанием для подготовки данной статьи и возможной дискуссии послужило появление в клинических рекомендациях (КР) Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2019г указания на возможность комбинированного применения при хронических коронарных синдромах (ХКС) бета-адреноблокаторов (БАБ) и недигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов (БМК) (не-ДГП-БМК) [1]. Ранее в КР ЕОК, в частности в предыдущей версии 2013г, подобная рекомендация отсутствовала [2].

Смысловое содержание цитаты европейских экспертов (разделы 3.3.1.2.2 "Бета-адреноблокаторы" и 3.3.1.2.3. "Блокаторы кальциевых каналов" КР) следующее: "следует соблюдать осторожность при сочетании БАБ с верапамилом или дилтиаземом из-за возможности декомпенсации сердечной недостаточности (СН), развития чрезмерной брадикардии и/или атриовентрикулярной (АВ) блокады", что означает возможность и допустимость применения такой комбинации. Тем не менее в разделе 3.3.1.2.3. "Блокаторы кальциевых каналов" этих же КР для верапамила и дилтиазема приводятся отличающиеся рекомендации: для верапамила — применение с БАБ не рекомендовано (из-за риска блокады), для дилтиазема — использование в сочетании с БАБ возможно при лечении стабильной стенокардии (СС) у некоторых пациентов при тщательном контроле из-за склонности к возникновению брадикардии или хронической СН (ХСН). Однако экспертами не приводится информация о том, у каких больных такая рекомендация может быть выполнена [1].

Более того, в алгоритме пошаговой стратегии антиишемической лекарственной терапии у паци-

ентов с ХКС в зависимости от гемодинамических фенотипов при высокой частоте сердечных сокращений (ЧСС) (>80 уд./мин) рекомендуется комбинация БАБ с не-ДГП-БМК без уточнения лекарственного препарата (верапамил и дилтиазем). При этом в ссылке указывается, что в такой комбинации должны первоначально использоваться низкие дозы каждого из препаратов под тщательным контролем переносимости, в частности, ЧСС и артериального давления (АД).

Также европейские эксперты указывают на то, что остается неясным, имеет ли комбинированная терапия, в частности, БАБ и БМК, превосходство над монотерапией любым из классов антиангинальных препаратов в уменьшении клинических событий [1].

Почти сразу после публикации КР по ХКС европейскими экспертами 21.09.2019 мы направили электронное письмо сопредседателям данного документа Juhani Knuuti (Финляндия) и William Wijns (Ирландия) о разъяснении возможности применения у некоторых пациентов с ХКС комбинации БАБ и не-ДГП-БМК с приведением своей позиции о противопоказанности такой комбинации в реальной практике. Приводим дословный ответ сопредседателей КР: "Спасибо за ваше электронное письмо. Вы подняли вопросы, которые, как мы уже заметили, являются такими, которые, по-видимому, вызывают размышления. Сейчас мы создаем новый документ, который должен ответить на эти и другие вопросы, поднятые сообществом ранее". В связи с сохраняющейся актуальностью данного вопроса и нашим экспертным участием в переработке КР Министерства здравоохранения (МЗ) Российской Федерации (РФ) по стабильной ишемической болезни сердца (ИБС), в июне 2023г мы вновь обратились с тем же вопросом к европейским экспертам. К сожалению, на этот раз наше обращение не имело ответа.

Для получения определенного ответа, поставленного в названии статьи, прежде всего, необходимо кратко остановиться на механизмах действия и патофизиологических эффектах БАБ и не-ДГП-БМК. Механизмы действия БАБ и не-ДГП-БМК имеют принципиальные различия (блокада бета-адренорецепторов и торможение перехода кальция внутрь миокардиоцитов), но патофизиологические механизмы антиангинальных эффектов этих групп препаратов во многом сопоставимы (урежение ЧСС, снижение АД, уменьшение сократительной способности миокарда и внутрижелудочкового объема и другие), что приводит к синергичному снижению потребности миокарда в кислороде [3]. При этом есть и противоположные патофизиологические аспекты такого взаимодействия. Например, БМК противодействуют коронарной вазоконстрикции, вследствие применения БАБ, что может увеличить перфузию только в неишемизированных областях и может уменьшить кровотоки в зонах ишемии [4, 5]. Увеличение риска ишемии миокарда и ухудшение течения стенокардии при применении такой комбинации также возможно вследствие потенцирования гипотензивного действия [6], увеличения нагрузки на стенку левого желудочка (ЛЖ) или выраженной брадикардии [7, 8].

С учетом того, что верапамил и дилтиазем, так же как и БАБ, оказывают прямое отрицательное инотропное и хронотропное действие и замедляют АВ проводимость [9], сочетание верапамила или дилтиазема с БАБ может вызвать тяжелую брадикардию и АВ блокаду [3]. При совместном применении верапамила или дилтиазема с БАБ возможно развитие гипотонии и прогрессирование СН [3]. При этом комбинация БАБ с верапамилем наиболее часто приводит к неблагоприятным побочным эффектам, в то время как дилтиазем оказывает меньшее прямое депрессивное состояние на сократительную способность [10].

Кроме того, верапамил и БАБ конкурируют за один и тот же путь цитохрома P450 [11], а также уменьшают печеночный кровоток, замедляя клиренс друг друга [12], поэтому даже введение обычных терапевтических доз обоих препаратов приводит к высокой концентрации БАБ и верапамила в плазме и синергическому угнетению функции миокарда. Следует отметить, что практически все цитируемые статьи, оценивающие эффективность и побочные эффекты комбинированного применения БАБ и не-ДГП-БМК, имеют почти 40-летнюю давность.

На основании каких же научных доказательств европейскими экспертами было принято решение о допустимости использования в клинической практике у больных с ХКС комбинации БАБ и не-ДГП-БМК? Европейские авторы КР по ХКС ссылаются на результаты двух достаточно крупных метаанализов [13, 14].

В первый метаанализ были включены статьи, опубликованные на английском языке в 1980-1999 гг в MEDLINE и Кокрановской библиотеке, а также обзорные статьи по медикаментозному лечению СС на основании рандомизированных клинических исследований (КИ) или контролируемых КИ [13], в которых сравнивалась комбинация двух из трех разных классов препаратов: БАБ, БМК или нитратов длительного действия и монотерапия одним из них. Критериями оценки результатов являлись параметры теста с физической нагрузкой (ТФН): общая продолжительность теста, время до появления боли и время до появления депрессии сегмента ST глубиной 1 мм. Из общего количества обнаруженных 83 статей включены в метаанализ 22 статьи, сравнивающие БАБ с БМК. Применительно к теме нашей публикации из 22 статей метаанализа только 4 были посвящены сравнению эффективности БАБ с не-ДГП-БМК, причем во всех из них с пропранололом сравнивался только дилтиазем [15-18].

Данный метаанализ имел ряд ограничений (неоднородность протоколов ТФН, размеры выборки и др.). Он подтвердил предположения о том, что комбинация БМК и БАБ по сравнению с монотерапией позволяет улучшить переносимость физической нагрузки. Однако эта разница минимальна (на 4-12%) и ограничивается первыми 6 часами после приема препаратов. При этом в данном метаанализе совершенно не приводится информация об осложнениях и безопасности проводимой комбинированной терапии.

Второй метаанализ основывался на поиске в базах данных MEDLINE, EMBASE и Кокрановском центральном регистре КИ по сентябрь 2013 г для выявления рандомизированных КИ антиангинальных препаратов, используемых в лечении хронической ИБС в качестве дополнительной терапии к БАБ или БМК [14]. В качестве критериев эффективности применяемых препаратов использовались ТФН, частота приступов стенокардии и количество используемых дополнительных доз нитратов короткого действия. В метаанализ вошли результаты 28 исследований БМК, добавленных к БАБ (n=2468) и 12 исследований БАБ, добавленных к БМК (n=1489). Полученные авторами результаты в целом согласуются с выводами предыдущего метаанализа и свидетельствуют, что эффект клинических изменений, связанных с частотой и тяжестью приступов, более очевиден при сравнении ТФН. Если улучшение ТФН варьировало от 1 до 4%, то снижение частоты стенокардии и использования нитратов достигало 20-30%. На основании данного метаанализа также не представляется возможным в полной мере определить эффективность комбинированной терапии БАБ и не-ДГП-БМК, т.к. из 30 включенных исследований только 5 были посвящены интересующей нас теме (при этом 4 — вхо-

дящих в предыдущий метаанализ и одно новое исследование, посвященное сравнению пропранолола с дилтиаземом и верапамилом). Так же как и в предыдущем метаанализе, оценки побочных эффектов данной терапии не проводилось.

В целом комментируя научные публикации, входившие в метаанализы и посвященные комбинированной терапии БАБ и не-ДГП-БМК, нельзя не отметить очень небольшое количество больных, включенных в исследования (от 12 [15] до 24 [16]), различный дизайн и сроки наблюдения: от 1 до 14 нед. лечения [16], чаще — 4 нед. [17, 19], различные способы оценки эффективности (отсутствие одинаковых критериев ТФН [15], разные критерии эффективности [17, 19]) и очень частое возникновение побочных эффектов комбинаций: для пропранолола с дилтиаземом 42% [15], 37% [19], 29% и 33% — в зависимости от дозы препарата [18]; для пропранолола с верапамилом из 19 больных авторы [19] отметили 20 побочных эффектов. Из наиболее неблагоприятных кардиальных осложнений по прогнозу назывались брадикардии, АВ блокады, СН.

Еще в 1989г вышла обзорная статья по комбинированному применению БАБ и БМК, в заключении которой не подтверждается концепция дополнительных или синергетических клинических преимуществ верапамила и дилтиазема у большинства пациентов со стабильной ИБС [3]. Более того, преимущества такой комбинированной терапии для снижения частоты приступов стенокардии и повышения толерантности к физической нагрузке у пациентов с нормальной или умеренно нарушенной функцией ЛЖ (фракция выброса (ФВ) >40%) при сохранении симптомов, несмотря на оптимальное лечение только одним препаратом, непредсказуемы, т.к. аналогичные и часто превосходящие результаты могут быть получены у многих пациентов при монотерапии одним препаратом с увеличением дозы до максимально переносимой, а не при добавлении второго препарата. При этом комбинированное лечение будет сопровождаться большим количеством побочных эффектов, чем применение одного антиангинального препарата.

Тем более, у пациентов с умеренной или тяжелой дисфункцией ЛЖ (ФВ <40%) и с заболеваниями проводящей системы данную комбинацию применять не следует [3]. Большинство БМК (верапамил, дилтиазем и короткодействующие дигидропиридиновые БМК) из-за отрицательного инотропного действия способствуют развитию декомпенсации ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [20, 21]. Для облегчения симптомов и улучшения прогноза таким пациентам разумно провести реваскуляризацию коронарных артерий.

Таким образом, в КР ЕОК 2019г и доказательной базе по комбинированному применению БАБ и не-ДГП-БМК присутствуют неопределенность

и противоречивость, что одним авторам позволяет рекомендовать применение данной комбинации в отдельных группах пациентов, например, при недостаточном антиангинальном эффекте, высокой ЧСС (>80 уд./мин), неконтролируемом АД, а другим — нет.

В ряде зарубежных и основных российских публикациях и монографиях по проблеме возможности комбинированной терапии БАБ и не-ДГП-БМК при стабильной ИБС также приводятся разноречивые взгляды: так, некоторые авторы (Гасилин С. В. [22], Шевченко О. П., Мишнев О. Д. [23], Окорочков В. Г., Якушин С. С. [24], Гленн Н. Левайн [25], Карпов Ю. А., Сорокин Е. В. [26]) считают противопоказанным или не рекомендуемым такую комбинацию, другие ученые (Чазов Е. И. и др. [27], Оганов Р. Г., Фомина И. Г. [28], Гилман А. Г. [29], Мазур Н. А. [30], Шляхто Е. В. и др. [31]) допускают возможность ее применения в отдельных группах больных с высокой ЧСС при отсутствии сердечной дисфункции, в половинной от средне-терапевтической дозы с рекомендациями "возможно", "очень осторожно", "нежелательно".

В проекте российских КР по стабильной ИБС, размещенных в 2019г на сайте Российского кардиологического общества, было обозначено следующее: "не рекомендуется комбинированное назначение БАБ с не-ДГП-АК (верапамилом, дилтиаземом) у больных стабильной ИБС из-за риска суммирования побочных эффектов", тем не менее КР также указывали на возможность применения такой комбинации (продолжение ранее цитируемой фразы) — "за исключением случаев, когда, несмотря на монотерапию БАБ или не-ДГП-БМК в максимально переносимых дозах, сохраняется ЧСС >80 уд./мин" (ЕОК IIIС (УУР С, УДД 3)). В утвержденном варианте КР по стабильной ИБС 2020г полностью исключается возможность такой комбинации: "не рекомендуется комбинированное назначение БАБ с не-ДГП-БМК (верапамилом, дилтиаземом) у всех больных стабильной ИБС из-за риска суммирования побочных эффектов" с таким же низким уровнем эффективности и доказательности (ЕОК IIIС (УУР С, УДД 5)) [32].

В КР МЗ РФ по стабильной ИБС [32] о невозможности применения комбинации БАБ и не-ДГП-БМК указывается ссылка на КР ЕОК 2013г [2].

Комментируя такие изменения по полному отказу от комбинации БАБ и не-ДГП-БМК, можно констатировать уход от рекомендаций европейских экспертов и сохранение российского подхода к невозможности применения подобной комбинации. Однако, если в проекте КР по стабильной ИБС 2019г вторым шагом при неэффективности применения БАБ или не-ДГП-БМК было добавление ивабрадина к БАБ, то в окончательном варианте вторым шагом становится комбинация БАБ и БМК без уточнения группы

последних, что допускает возможность комбинации БАБ вместе с не-ДГП-БКК.

Таким образом, в российских рекомендациях по стабильной ИБС 2020г [33] мы также сталкиваемся с несогласованностью неприменения или применения комбинации БАБ и не-ДГП-БКК.

В 2022г начата экспертная работа по переработке КР по стабильной ИБС. В первом проектом документе в разделе 3.1.2.1. (лечение, направленное на устранение симптомов) экспертами в комментариях указывается, что "комбинация БАБ с не-ДГП-БКК (верапамил, дилтиазем) из-за риска суммирования побочных эффектов, особенно влияния на проводимость сердца, нежелательна" без указания класса доказательств и уровня эффективности данной рекомендации со ссылкой на КР ЕОК 2013г десятилетней давности [2]; и далее "может назначаться в редких случаях с малых доз с возможностью контроля электрокардиограммы (ЭКГ) и гемодинамики" со ссылкой на КР ЕОК 2019г [1].

Более того, в разделе проекта этих рекомендаций таблица по терапии стабильной ИБС¹ в зависимости от клинической ситуации выглядит идентично таблице в утвержденных КР по стабильной ИБС в 2020г [33]. Новым в таблице является появление ссылок, и, в частности, при 2-м шаге неэффективной антиангинальной терапии БАБ при ЧСС >80 уд./мин указывается, "что сочетание БАБ с не-ДГП-БКК из-за риска суммирования побочных эффектов — нежелательно, но при необходимости препараты должны быть назначены с малых доз каждого препарата в особых условиях под тщательным мониторингом переносимости, особенно ЭКГ, ЧСС и АД".

Комментируя последнюю ссылку, нельзя не обратить внимание на очень убедительную рекомендацию "должны быть назначены" без указания класса эффективности и уровня доказательств, тем более не приводятся клинические ситуации, при которых данная комбинация может быть использована.

И все же, по нашему мнению, несмотря на то, что данная рекомендация в редких случаях представляется возможной, в рутинной практике сочетание БАБ с не-ДГП-БКК назначаться не должно. Оно допустимо в единичных случаях при недостаточной антиишемической эффективности и/или неконтролируемой тахикардии при монотерапии БАБ в максимально переносимых дозах, т.е. чаще всего при наличии состояний, ограничивающих дальнейшую титрацию БАБ (хроническая обструктивная болезнь легких, нарушения сна и др.), невозможности применить комбинацию БАБ и ингибитора I_r-каналов синусового узла ивабрадина и/или провести реваскуляризацию коронарных артерий (отсутствие технической возможности, нежелание пациента, высокий риск раз-

вития контрастиндуцированной нефропатии, отсутствие атеросклеротически измененных коронарных артерий и др.), а также при отсутствии противопоказаний к приему не-ДГП-БКК. Безусловно, такая терапия требует тщательного (почти ежедневного) контроля ЧСС, уровня АД, показателей ЭКГ (возможно в условиях стационара), а также учета некоторых иных особенностей пациента — пожилого и старческого возраста, массы тела, снижения когнитивных функций и наличия деменции, патологии печени с нарушением ее функции, наличия и стадии хронической болезни почек, СН (в т.ч. с сохраненной и промежуточной ФВ), уровня электролитов, иных принимаемых лекарственных препаратов, а возможно и генетических особенностей пациента (в частности, наличия следующих аллелей гена *CYP2D6*: *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*8*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41* [34]).

Представляется также необходимым обсудить возможность использования комбинации БАБ с не-ДГП-БКК и в других КР по кардиологии.

В КР по острому коронарному синдрому (ОКС) без подъема сегмента ST ЭКГ [32] и острому инфаркту миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST ЭКГ [35] приводится утверждение о том, что "совместный прием верапамила или дилтиазема с БАБ в целом [32] и крайне нежелателен [35]". При этом прямых указаний на возможность применения такой комбинации в КР при ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ [35] нет, в них лишь указано, что "дилтиазем, верапамил и дигидропиридиновые производные (амлодипин) можно назначать пациентам с постинфарктной стенокардией при недостаточной эффективности БАБ и нитратов или при невозможности контролировать артериальную гипертензию (АГ) другими средствами. Дилтиазем и верапамил иногда используют для контроля сердечного ритма, реже — для купирования суправентрикулярных аритмий в случае неэффективности/противопоказаний к БАБ" [35]. Данная формулировка не позволяет сделать вывод о том, комбинировать ли не-ДГП-БКК с БАБ или заменить БАБ на не-ДГП-БКК.

Нет четкой рекомендации и в КР по ОКС без подъема сегмента ST ЭКГ [32]. В них указано, что "у пациентов с сохраняющейся ишемией миокарда при недостаточной эффективности БАБ можно рассмотреть добавление длительно действующих дигидропиридиновых производных; совместный прием верапамила и дилтиазема с БАБ в целом нежелателен из-за суммирования рисков побочных эффектов". Наш взгляд, совместное применение БАБ и не-ДГП-БКК у пациентов с ОИМ или ОКС возможно только в единичных случаях при соблюдении всех ограничений, указанных нами выше при обсуждении ведения пациентов со СС, и обусловлено тем, что ингибитор

¹ https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Proekt_S_IBS_2023.pdf.

I_f-каналов синусового узла — ивабрадин противопоказан при ОИМ.

В российских КР по фибрилляции предсердий (ФП) 2020г в разделе 3.1.2.1.2. "Выбор препарата для контроля ЧСС" указывается, что применение комбинаций различных препаратов, влияющих на частоту желудочковых сокращений (ЧЖС) при ФП, рекомендовано в случаях, когда при использовании одного лекарственного препарата не удастся достичь целевых значений ЧСС (ЕОК IV (УУР А, УДД 2)), в комментариях уточняется, что "сочетание селективных БКК (верапамил/дилтиазем) и БАБ нежелательно, поскольку может привести к опасному взаимному потенцированию их отрицательного хронотропного и инотропного эффектов" [36]. При этом в таблицах П6 и П7 этих же КР в алгоритмах длительного контроля ЧЖС при бессимптомной и симптомной ФП обсуждаемая комбинация БАБ с не-ДГП-БКК отсутствует. В новом проекте КР МЗ РФ по ФП 2023г приводятся идентичные данные и в том же разделе 3.1.2.1.2 и таблицах алгоритма контроля ЧЖС².

В европейских КР по ФП в разделе 10.2.1.3. "Острый контроль частоты" указано, что в некоторых случаях может потребоваться комбинированная терапия; при этом комбинация БАБ и не-ДГП-БКК отсутствует. В то же время в алгоритме выбора препарата для контроля ЧЖС при субоптимальном контроле (ЧЖС покоя >110 в мин), ухудшении симптомов или качества жизни рекомендуется рассмотреть возможность назначения терапии второй линии, в частности БАБ и/или не-ДГП-БКК, что означает возможность применения подобной комбинации препаратов. В ссылке указывается на "аккуратное назначение БАБ, не-ДГП-БКК, холтеровское мониторирование на предмет брадикардии" [37]. Таким образом, и в российских, и европейских КР по ФП оставляется возможность комбинированного применения БАБ и не-ДГП-БКК.

Изменения в европейских КР по ФП инициировали интерес к оценке возможности практического применения комбинации БАБ и не-ДГП-БКК в реальной клинической практике. Так, в работе Diemberger I, et al. у пациентов с ФП и ХСН, получающих один из следующих вариантов лечения: БАБ в сочетании с дилтиаземом, БАБ в сочетании с дилтиаземом и дигоксином, дилтиазем или дилтиазем в сочетании с дигоксином в течение годовичного наблюдения произошло 7 (8,2%) смертельных исходов, а в группе пациентов, получающих БАБ с дигоксином — 47 (18,4%), $p=0,039$. На основании этих данных авторы сделали вывод о преимуществе дилтиазема для контроля ЧЖС у пациентов с ФП либо отдельно, либо в комбинации с БАБ, в т.ч. у отдельных пациентов с ХСН [38]. Вместе с тем полученные

авторами данные о влиянии на общую смертность различных комбинаций пульсурежающих препаратов с обязательным включением в них дилтиазема не сопровождались данными о частоте и тяжести нежелательных явлений, развившихся в ходе лечения. Кроме того, приводя информацию о функциональных классах ХСН, авторы не указывают частоту ХСН 3-4-го функциональных классов, а ограничиваются указанием того, что ХСН 2 и более функциональных классов встречалась в 95,3% случаев, а среднее значение ФВ ЛЖ составляло $49,1 \pm 16,0\%$. При этом авторы акцентируют внимание на необходимости дальнейших исследований в этой области [38].

На наш взгляд, подобная комбинация не только не может быть применима у подавляющего большинства пациентов, а может быть опасна — и не только осложнениями терапии, а и маскированием истинной причины высокочастотной ФП. Поэтому ее назначение представляется нам возможным только после тщательного обследования пациента с целью выявления причин высокой ЧЖС, а также при невозможности достичь целевой ЧЖС у пациентов с ФП путем комбинации БАБ и дигоксина, БАБ и амиодарона или при наличии противопоказаний к этим комбинациям. При отсутствии возможности обеспечить безопасность такой терапии целесообразно склониться к аблации АВ соединения и имплантации электрокардиостимулятора.

Что касается купирования других наджелудочковых тахикардий (НЖТ), то в соответствующих КР по НЖТ указано, что "для купирования НЖТ часто используют вагусные пробы и трифосаденин, но их эффективность при АВ узловой реципрокной тахикардии меньше, чем при АВ реципрокной тахикардии. Пероральное использование дилтиазема 120 мг в сочетании с БАБ (пропранолол 80 мг) купирует тахикардию в 94% случаев, но может быть причиной гипотензии, преходящей АВ блокады или (редко) синкопе" [39]. Вместе с тем доказательная база такой рекомендации очень слабая — в КР дана ссылка только на одно исследование, включившее 33 пациента [40]. В обсуждении этого исследования авторы приводят ранее проведенное (опубликовано в 1985г) исследование, включившее всего 15 больных, имевших большое число побочных эффектов такой терапии [41]. В связи с этим, на наш взгляд, предпочтительным вариантом восстановления синусового ритма у таких пациентов является синхронизированная электроимпульсная терапия, возможность и целесообразность которой прописана в КР по НЖТ [39].

Наконец, в недавно опубликованных европейских КР по АГ в разделе лечение АГ при ИБС однозначно не рекомендовано комбинированное применение БАБ и не-ДГП-БКК (ПКС) [42]. В предыдущих европейских КР по АГ 2018г [43], так же как и в россий-

² https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Proekt_FP_2023.pdf.

ских КР 2020г по применению у больных АГ и ИБС, обсуждаемая комбинация отсутствовала [44].

Наконец, при обсуждении данного вопроса следует обратиться к официальным инструкциям к не-ДГП-БМК и БАБ, зарегистрированным МЗ РФ (grls.rosminzdrav.ru). Так, для дилтиазема³ прописано то, что его "с осторожностью назначают пациентам, уже принимающим другие лекарственные средства, в частности, БАБ для приема внутрь. У данной группы пациентов процесс лечения следует проводить под тщательным наблюдением кардиолога". Для верапамила⁴ также рекомендовано соблюдать осторожность при назначении с БАБ.

Из раздела фармакокинетики обращает на себя внимание то, что у пациентов пожилого возраста может увеличиваться период полувыведения как дилтиазема, так и верапамила, что в отдельных случаях требует коррекции дозы, а также, что 70% принятой дозы верапамила выводится с мочой, для дилтиазема этот процент меньше — 35%.

Что касается БАБ (биспролола, метопролола сукцината и метопролола тартрата, карведилола), то возраст не оказывает значимого влияния на фармакокинетику данных препаратов, так же как и не оказывает на фармакокинетику небиволола. Вместе с тем в инструкции к данному лекарственному препарату дано указание на осторожное его применение у пациентов в возрасте >65⁵ лет (75⁶ лет) (с дозировки 2,5 мг однократно и достижением дозы в 5 мг в сут.). При этом необходимо помнить, что если возраст не имеет самостоятельного влияния на фармакокинетику препарата, то на нее могут влиять коморбидные состояния и заболевания, в частности, хроническая болезнь почек, заболевания желудочно-кишечного тракта, частота которых с возрастом растет. Также необходимо отметить, что для БАБ есть отдельные рекомендации для дозирования препаратов с коррекцией по скорости клубочковой фильтрации [45].

В связи с изложенным выше, интересны данные, полученные в Госпитальном Регистре передозировок кардиологических лекарственных препаратов "ГРОЗА" [46, 47]: при анализе 34130 госпитализаций в Рязанский областной клинический кардиологический диспансер в 2014–2018гг выявлено 325 случаев медикаментозно обусловленной брадикардии (МОБ). Из клинико-демографических особенностей анализируемых случаев МОБ обращало на себя внимание:

— преобладание пациентов пожилого и старческого возраста (86,8%) и женского пола (73,9%);

— тяжесть клинических проявлений: в 51,4% случаев зарегистрирована брадикардия <40 в мин, в 36,0% — синкопальные состояния, в 13,6% — АВ-блокады 3 степени, в 5,9% — сердечные паузы >3 сек; 42,2% — госпитализированы в реанимационное отделение, в 7,7% случаев требовалась временная электрокардиостимуляция;

— средняя летальность составила 7,5%;

— высокая доля пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации: <60 мл/мин*1,73 м² — 77,7%, <30 мл/мин*1,73 м² — 31,7%.

Последний факт объяснял значительное преобладание (89,4%) случаев относительной передозировки пульсурежающих лекарственных препаратов. За 4 года ведения регистра отмечается неблагоприятная динамика роста удельного веса МОБ среди всех причин госпитализации (в 6,3 раза) при одновременном утяжелении ее клинического профиля (увеличилась доля АВ-блокад 3 степени в 3,6 раза).

Причинами, приводящими к МОБ, являлось неправильное назначение врачом или применение пациентами пульсурежающих препаратов, среди которых наиболее часто пациентам назначались БАБ (64,3%) и комбинации с не-ДГП-БМК (7,9%). Наконец, необходимо отметить, что, несмотря на то, что проведенный регистр является госпитальным, все МОБ возникали на амбулаторно-поликлиническом этапе ведения больных.

В аналогичной работе Edoute Y, et al. частота возникновения побочных эффектов при комбинации БАБ и не-ДГП-БМК составила 1%, при этом из 26 пациентов с побочными эффектами у 22 развилась брадиаритмия, купировавшаяся в течение 24 ч после отмены препаратов, из них одному пациенту потребовалась временная электрокардиостимуляция [48]. В данном исследовании два пациента скончались от причин, не связанных с побочными эффектами комбинации БАБ и не-ДГП-БМК, а у двух пациентов подобная комбинация оказала влияние на смертельный исход [48]. В работе Alowais SA, et al. частота побочных эффектов составляла 3,7% при достижении целевой ЧЖС при ФП в 46% случаев [49].

Заключение

Подводя итоги обсуждаемой проблемы — возможного комбинированного применения БАБ и не-ДГП-БМК при различных кардиологических нозологиях и состояниях, следует отметить, что в большинстве КР (европейских и российских), кроме КР по АГ, и в опубликованных научных статьях и руководствах отмечается противоречивость взглядов — от "противопоказано, нежелательно" до "возможно", "очень осторожно", "в отдельных случаях".

По нашему мнению, комбинация БАБ с не-ДГП-БМК в лечении больных при обсуждаемых кардио-

³ <https://grls.rosminzdrav.ru/Instrlmg/2023/05/03/1493066/1c9dd1a9-c555-47bc-ac3e-7106ef106e4b.pdf>.

⁴ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a64d4c69-f9c9-4ff9-a513-7709fd96e47a.

⁵ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3afaaf13-e87c-4661-b4bd-8209274ca016.

⁶ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=394aee6a-81a3-40ca-8c8c-fe6350722ab5.

логических состояниях в рутинной практике применяться не должна, и эта позиция должна быть четко отражена во всех российских КР по кардиологии.

Тем не менее в исключительных случаях она может быть назначена решением врачебной комиссии или консилиума. Необходимо помнить, что в официальных инструкциях к не-ДГП-БМК и БАБ, зарегистрированным МЗ РФ (grls.rosminzdrav.ru), назначение этой комбинации препаратов допускается с осторожностью при условии тщательного контроля со сторо-

ны кардиолога (в т.ч. ЧСС, АД, ЭКГ). При этом должны быть исключены противопоказания к назначению БАБ и не-ДГП-БМК, а также учтены индивидуальные особенности пациента. В случаях комбинирования БАБ и не-ДГП-БМК более предпочтительным является применение дилтиазема, чем верапамила.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Russian Journal of Cardiology. 2020;25(2):3757. (In Russ.) Knuuti J, Wijns W, Saraste A, и др. 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. Российский кардиологический журнал. 2020;25(2):3757. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3757.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2014;(7):7-79. (In Russ.) Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013. Российский кардиологический журнал. 2014;(7):7-79. doi:10.15829/1560-4071-2014-7-7-79.
- Packer M. Drug therapy. Combined beta-adrenergic and calcium-entry blockade in angina pectoris. N Engl J Med. 1989;320(11):709-18. doi:10.1056/NEJM198903163201107.
- Tilmant PY, LaBlanche JM, Thieuleux FA, et al. Detrimental effect of propranolol in patients with coronary arterial spasm countered by combination with diltiazem. Am J Cardiol. 1983;52:230-3. doi:10.1016/0002-9149(83)90113-3.
- Kern MJ, Petru MA, Ferry DR, et al. Regional coronary vasoconstriction after combined beta-adrenergic and calcium channel blockade in patients with coronary artery disease. Am Coll Cardiol. 1985;5:1438-50. doi:10.1016/s0735-1097(85)80361-2.
- Boden WE, Korz KS, Bough EW. Nifedipine-induced hypotension and myocardial ischemia in refractory angina pectoris. JAMA. 1985;253:1131-5.
- Johnston DL, Gebhardt VA, Donald A, et al. Comparative effects of propranolol and verapamil alone and in combination on left ventricular function and volumes in patients with chronic exertional angina: a double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover study with radionuclide ventriculography. Circulation. 1983;68:1280-9. doi:10.1161/01.cir.68.6.1280.
- Findlay IN, MacLeod K, Gillen G, et al. A double blind placebo controlled comparison of verapamil, atenolol, and their combination in patients with chronic stable angina pectoris. Br Heart J. 1987;57:336-43. doi:10.1136/hrt.57.4.336.
- Naylor WG, Chipperfield D, Lowe TE. The negative inotropic effects of adrenergic beta-receptor blocking drugs on human heart muscle. Cardiovasc Res. 1969;3:30-6. doi:10.1093/cvr/3.1.30.
- Nakaya H, Schwartz A, Millard RW. Reflex chronotropic and inotropic effects of calcium channel-blocking agents in conscious dogs: diltiazem, verapamil, and nifedipine compared. Circ Res. 1983;52:302-11. doi:10.1161/01.res.52.3.302.
- Keech AC, Harper RW, Harrison PM, et al. Pharmacokinetic interaction between oral metoprolol and verapamil in angina pectoris. Am J Cardiol. 1986;58:551-2. doi:10.1016/0002-9149(86)90032-9.
- Hamann SR, Kaltenborn KE, Vore M, et al. Cardiovascular and pharmacokinetic consequences of combined administration of verapamil and propranolol in dogs. Am J Cardiol. 1985;56:147-56. doi:10.1016/0002-9149(85)90584-3.
- Klein WW, Jackson G, Tavazzi L. Efficacy of monotherapy compared with combined antianginal drugs in the treatment of chronic stable angina pectoris: a meta-analysis. Coronary Artery Disease. 2002;13:427-36. doi:10.1097/00019501-200212000-00008.
- Belsey J, Savelle I, Mugelli A, Camm AJ. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: A systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2015;22(7):837-48. doi:10.1177/2047487314533217.
- Hung J, Lamb IH, Connolly SJ, et al. The effect of diltiazem and propranolol, alone and in combination, on exercise performance and left ventricular function in patients with stable effort angina: a double-blind, randomized, and placebo-controlled study. Circulation. 1983;68(3):560-7. doi:10.1161/01.cir.68.3.560.
- Strauss WE, Parisi AF. Superiority of combined diltiazem and propranolol therapy for angina pectoris. Circulation. 1985;71(5):951-7. doi:10.1161/01.cir.71.5.951.
- Kenny J, Kiff P, Holmes J, et al. Beneficial effects of diltiazem and propranolol, alone and in combination, in patients with stable angina pectoris. Br Heart J. 1985;53(1):43-6. doi:10.1136/hrt.53.1.43.
- Humen DP, O'Brien P, Purves P, et al. Effort angina with adequate beta-receptor blockade: comparison with diltiazem alone and in combination. J Am Coll Cardiol. 1986;7:329-35. doi:10.1016/s0735-1097(86)80500-9.
- Johnston DL, Lesoway R, Humen DP, et al. Clinical and hemodynamic evaluation of propranolol in combination with verapamil, nifedipine and diltiazem in exertional angina pectoris: a placebo-controlled, double-blind, randomized, crossover study. Am J Cardiol. 1985;55(6):680-7. doi:10.1016/0002-9149(85)90136-5.
- 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, et al. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. Circulation. 1991;83(1):52-60. doi:10.1161/01.cir.83.1.52.
- Gasilin VS. Angina pectoris. Moscow: Medicine, 1981. 200 p. (In Russ.) Гасилин В.С. Стенокардия. Москва: Медицина, 1981. 200 с. ISBN: 5-1442491-A.
- Shevchenko O.P. Ischemic heart disease Moscow: Reafarm, 2005. 416 p. (In Russ.) Шевченко О.П. Ишемическая болезнь сердца. Москва: Реафарм, 2005. 416 с. ISBN: 5-98299-001-9.
- Okorokov VG, Yakushin SS. Pharmacotherapy of stable angina pectoris: [guide] Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (Moscow : Nauka Printing House of the Russian Academy of Sciences). 156 p. (In Russ.) Окорок В.Г., Якушин С.С. Фармакотерапия стабильной стенокардии: [руководство] Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010 (М.: Типография "Наука" РАН). 156 с. ISBN: 978-5-9704-1344-9.
- Glenn N. Levine; translated from English D.A. Strutynsky; edited by S.N. Tereshchenko. Secrets of cardiology. Moscow: MEDpress-inform, 2012. 542 p. (In Russ.) Гленн Н. Левайн; пер. с англ. Д.А. Струтынский; под ред. С.Н. Терещенко. Секреты кардиологии Москва. МЕДпресс-информ, 2012. 542 с. ISBN: 978-5-98322-830-6.
- Karpov YuA, Sorokin EV. Stable coronary heart disease: Strategy and tactics of treatment. Moscow: Publishing House "Medical Information Agency" LLC, 2012. 272 p. (In Russ.) Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Стабильная ишемическая болезнь сердца: Стратегия и тактика лечения. М.: ООО "Издательство "Медицинское информационное агентство", 2012. 272 с. ISBN: 978-5-9986-0080-7.
- Chazov EI, Belenkov YuN, Borisova EO, et al. Rational pharmacotherapy of cardiovascular diseases: A guide for practitioners. M.: Litterra, 2005. 972 p. (In Russ.) Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., Борисова Е.О. и др. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра, 2005. 972 с. ISBN: 5-98216-006-7.
- Oganov RG. Cardiology: a guide for doctors. Moscow: Medicine, 2004 (JSC Mozhaish polygr. comb.). 847 p. (In Russ.) Оганов Р.Г. Кардиология: руководство для врачей. Москва: Медицина, 2004 (ОАО Можайский полигр. комб.). 847 с. ISBN: 5225040985.
- Gilman AG. Clinical pharmacology according to Goodman and Gilman. Moscow: Praktika, 2006 (Moscow: Tip. News). 1648 p. (In Russ.) Гилман А.Г. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Москва: Практика, 2006 (М.: Тип. Новости). 1648 с. ISBN: 5-89816-060-4.
- Mazur NA. Practical cardiology. Moscow: Medpraktika-M, 2012. 678 p. (In Russ.) Мазур Н.А. Практическая кардиология. Москва: Медпрактика-М, 2012. 678 с. ISBN: 978-5-98803-260-1.
- Shlyakhto EV. Cardiology: National Guide. Moscow: GEOTAR-Media. 2021. 800 p. (In Russ.) Шлякхто Е.В. Кардиология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2021. 800 с. ISBN: 978-5-9704-6092-4.
- Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateichikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищikov Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
- Russian Society of Cardiology (RSC). Stable ischemic heart disease. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические

- рекомендации. 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
34. De VA, Zagorodnikova KA, Ivashchenko DV, et al. Drug-induced diseases. Volume I. Moscow: Prometheus, 2022. 540 p. (In Russ.) Де В.А., Загородникова К.А., Иващенко Д.В. и др. Лекарственно-индуцированные заболевания. Том I. Москва: Прометей, 2022. 540 с. ISBN: 978-5-00172-269-4.
35. 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:10.15829/1560-4071-2020-4103.
36. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4594. (In Russ.) 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. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
37. 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). Russian Journal of Cardiology. 2021;26(9):4701. (In Russ.) Hindricks G, Potpara T, Dagres N, и др. Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS). Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):4701. doi:10.15829/1560-4071-2021-4701.
38. Diemberger I, Spadotto A, Massaro G, et al. Use of Diltiazem in Chronic Rate Control for Atrial Fibrillation: A Prospective Case-Control Study. Biology. 2023;12(1):22. doi:10.3390/biology12010022.
39. Bokeria LA, Golukhova EZ, Popov SV, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Supraventricular tachycardia in adults. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4484. (In Russ.) Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Попов С.В. и др. Наджелудочковые тахикардии у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4484. doi:10.15829/1560-4071-2021-4484.
40. Alboni P, Tomasi C, Menozzi C, et al. Efficacy and safety of out-of hospital self-administered single-dose oral drug treatment in the management of infrequent, well-tolerated paroxysmal supraventricular tachycardia. Journal of the American College of Cardiology. 37(2):548-53. doi:10.1016/s0735-1097(00)01128-1.
41. Yeh SJ, Lin FC, Chou YY, et al. Termination of paroxysmal supraventricular tachycardia with a single oral dose of diltiazem and propranolol. Circulation. 1985;71(1):104-9. doi:10.1161/01.cir.71.1.104.
42. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). J Hypertens. 2023. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
43. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
44. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
45. Moiseev VC, Mukhin NA, Smirnov AV, et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. Russian Journal of Cardiology. 2014;(8):7-37. (In Russ.) Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал. 2014;(8):7-37. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.
46. Nikulina NN, Seleznev SV, Chernysheva MB, Yakushin SS. Drug-induced bradycardia as a medical and social problem: data from the Cardiac Drug Overdoses Hospital Registry (STORM). Russian Journal of Cardiology. 2020;25(7):3918. (In Russ.) Никулина Н.Н., Селезнев С.В., Чернышева М.Б., Якушин С.С. Медикаментозно обусловленная брадикардия как медико-социальная проблема: результаты Госпитального Регистра передозировок кардиологических лекарственных препаратов (ГРОЗА). Российский кардиологический журнал. 2020;25(7):3918. doi:10.15829/1560-4071-2020-3918.
47. Yakushin SS, Nikulina NN, Filippov EV, et al. Results of the pilot part of the cardiac drug overdoses hospital registry (STORM): focus on drug-induced bradycardia. I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2020;28(2):153-63. (In Russ.) Якушин С.С., Никулина Н.Н., Филиппов Е.В. и др. Результаты пилотной части госпитального регистра передозировок кардиологических лекарственных препаратов (ГРОЗА): фокус на медикаментозно обусловленную брадикардию. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2020;28(2):153-63. doi:10.23888/PAVLOVJ2020282153-163.
48. Edoute Y, Nagachandran P, Svirski B, et al. Cardiovascular adverse drug reaction associated with combined beta-adrenergic and calcium entry-blocking agents. J Cardiovasc Pharmacol. 2000;35(4):556-9. doi:10.1097/00005344-200004000-00007.
49. Alowais SA, Hayes BD, Wilcox SR, et al. Heart rate outcomes with concomitant parenteral calcium channel blockers and beta blockers in rapid atrial fibrillation or flutter. Am J Emerg Med. 2021;44:407-10. doi:10.1016/j.ajem.2020.04.093.