

Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Кузьмина И.М., Васильева И.С., Голшмид М.В.
Кафедра клинической фармакологии и терапии РМАПО, Институт скорой помощи им.
Н.В. Склифосовского, Москва

Изменение представлений о роли β -блокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

ИБС —	ишемическая болезнь сердца
ИМ —	инфаркт миокарда
ЛЖ —	левый желудочек
ОКС —	острый коронарный синдром
РКИ —	рандомизированное контролируемое испытание
СН —	сердечная недостаточность
СР —	синусовый ритм
ФВ —	фракция выброса
ФП —	фибрилляция предсердий
ХСН —	хроническая сердечная недостаточность
ЧСС —	частота сердечных сокращений

Нет ничего вреднее для новой истины, как старое заблуждение.
Иоганн Вольфганг фон Гете

Одна из важных и сложных задач, стоящих перед современными экспертами, заключается, может быть, не только и не столько в получении новой информации об эффектах определенных вмешательств, но в формировании «информационного поля» доказательной медицины, которая не может считаться эффективной как без точного знания врачами доказательных фактов (т.е. результатов исследований), так и без понимания постоянно изменяющегося понятия «оптимальной лекарственной терапии». Такая терапия включает применение средств, которое максимально повышает выживаемость больных без развития тяжелых осложнений и/или в наибольшей степени уменьшает выраженность симптомов заболевания при минимальном числе побочных эффектов. Трудность этой задачи во всех странах мира во многом определяется наличием конфликта интересов при формировании информационного поля доказательной медицины. В кардиологии, как в наиболее быстро развивающейся области медицины, такие проблемы стоят наиболее остро.

Очевидно, что β -блокаторы занимают особое место в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Препараты, относящиеся к такому классу стали применять в клинической практике задолго до появления результатов крупных рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) β -блокаторов, что также затрудняло изменение представлений о роли их использования при лечении разных ССЗ. Причем это касается как расширения показаний, например, у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), так ограничения показаний, в частности у больных с артериальной гипертонией. В данной статье будут обсуждаться недавно опубликованные источники доказательной информации, которые могут стать основанием для изменения отношения к роли β -блокаторов в лечении больных с ССЗ.

Влияние приема β -блокаторов на прогноз больных с хроническим течением ишемической болезни сердца в отсутствие нарушения систолической функции левого желудочка

При обсуждении тактики применения противоишемических средств для лечения больных со стабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС) очень часто высказывается мнение, что такие препараты можно разделить на «серьезные» и «несерьезные», т.е. улучшающие прогноз и не улучшающие его. Следует обсудить, насколько обоснованно такое суждение и насколько оно соответствует доказанным фактам.

Применение β -блокаторов остается стандартным подходом к лечению больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), особенно после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) [1, 2]. Однако данные об эффективности применения препаратов этого класса были получены в относительно давно выполненных РКИ, которые включали больных, перенесших ИМ. Причем большая часть таких исследований проводилась в период, когда не применялись современные методы реперфузии и лекарственной терапии. Часть доказательной информации была получена в ходе выполнения рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) β -блокаторов у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а результаты таких РКИ просто экстраполировали на больных с ИБС и даже на лиц с высоким риском развития ИБС. Неизвестно, в какой степени такие экстраполяции обоснованы. Более того, неизвестно, насколько эффективно длительное применение β -блокаторов даже у больных, ранее перенесших ИМ, на фоне современной лекарственной терапии.

В то же время известно, что прием β -блокаторов может сопровождаться развитием побочных эффектов, а переносимость препаратов этого класса не идеальна.

В связи с этим будет полезно обсудить результаты анализа одного из самых крупных в мире регистров больных с ИБС — регистра REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) [3], опубликование которого стало своеобразной сенсацией в “кардиологическом мире”.

Анализ данных о больных, включенных в регистр REACH

Цели анализа включали оценку связи между длительным применением β -блокаторов и риском развития осложнений ССЗ: 1) у больных, которые ранее переносили ИМ; 2) у больных с ИБС, которые не переносили ИМ; 3) у лиц, имеющих высокий риск развития ИБС. Анализ представлял собой проспективное обсервационное исследование, включавшее данные об участниках регистра REACH; медиана продолжительности наблюдения 44 мес (межквартильный диапазон от 35 до 45 мес).

Последний участник был включен в регистр в декабре 2004 г., а последние данные об участниках были получены в апреле 2009 г. Участники были разделены на 3 группы: 1) больные, ранее перенесшие ИМ (n=14 043); 2) больные ИБС в отсутствие ранее перенесенного ИМ (n=12 012); 3) лица, имеющие только ФР развития ИБС (n=18 653). Диагноз ИБС в отсутствие перенесенного ИМ подтверждали при наличии указаний в медицинской документации на выполненное чрескожное вмешательство на коронарных артериях, коронарное шунтирование или ишемию миокарда.

Эффективность применения β -блокаторов оценивали с помощью основного и дополнительных показателей. Основной: комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, частоты развития несмертельного ИМ или несмертельного инсульта. Дополнительный: комбинированный показатель частоты развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной показатель, частоты госпитализаций по поводу осложнений, обусловленных атеросклерозом и тромбозом, и частоты выполнения реваскуляризации (в области кровоснабжения коронарными, мозговыми или периферическими артериями). Кроме того, отдельно оценивали такие показатели, как общая смертность, смертность от осложнений ССЗ, частота развития несмертельного ИМ, несмертельного инсульта и частота госпитализаций.

Анализ выполняли исходя из допущения, что все участники применяли назначенное лечение независимо от последующего применения β -блокатора. Учитывая различия в основных исходных характеристиках участников исследования, которые применяли или не применяли β -блокаторы, в ходе анализа использовали специальный метод подбора контрольной пары или группы по вероятности (соответствию), который обеспечивает сбалансированность групп по частоте предпочтительного выбора метода лечения.

В регистр REACH в период с декабря 2003 г. по июнь 2004 г. включали последовательно обследованных лиц 45 лет или старше с установленным диагнозом ИБС, сосудисто-мозгового заболевания или заболевания периферических артерий, а также лиц, у которых отмечалось не менее 3 факторов риска (ФР) развития заболеваний, связанных с атеросклерозом и тромбозом.

В ходе анализа были получены следующие результаты. Из 44 708 участников в анализ с использованием метода, который обеспечивает сбалансированность групп по частоте предпочтительного выбора метода лечения, были включены 21 860 участников. В ходе наблюдения даже в группе больных, которые ранее перенесли ИМ, прием β -блокаторов по сравнению с его отсутствием не приводил к снижению основного комбинированного показателя смертности от осложнений ССЗ, частоты развития несмертельного ИМ или несмертельного инсульта: неблагоприятные исходы, включенные в этот показатель, развились у 16,93 и 18,60% больных соответственно (отношение риска 0,90 при 95% ДИ от 0,79 до 1,03; $p=0,14$). В группе больных с ИБС, которые не переносили ИМ, прием β -блокаторов по сравнению с его отсутствием также не сопровождался статистически значимым изменением основного показателя, который достигал 12,94 и 13,55% соответственно (отношение риска 0,92 при 95% ДИ от 0,79 до 1,08; $p=0,31$). Более того, в этой группе прием β -блокаторов по сравнению с его отсутствием приводил к статистически значимому увеличению дополнительного комбинированного показателя, который достигал 30,59 и 27,84% соответственно (ОШ=1,14 при 95% ДИ от 1,03 до 1,27; $p=0,01$), а также увеличению частоты госпитализаций, которая составляла 24,17 и 21,48% соответственно (ОШ=1,17 при 95% ДИ от 1,04 до 1,30; $p=0,01$). В группе участников, у которых отмечались лишь ФР развития ИБС, прием β -блокаторов по сравнению с его отсутствием приводил не только к статистически значимому увеличению основного показателя, который составлял 14,22 и 12,11% соответственно (отношение риска 1,18 при 95% ДИ от 1,02 до 1,36; $p=0,02$), но и дополнительного показателя, который достигал 22,01 и 20,17% соответственно (ОШ=1,12 при 95% ДИ от 1,00 до 1,24; $p=0,04$), но статистически значимо не влиял на риск развития ИМ, частота развития которого составляла 2,82 и 2% соответственно (отношение риска 1,36 при 95% ДИ от 0,97 до 1,90; $p=0,08$) и риск развития инсульта, который в этой группе отмечался у 6,55 и 5,12% больных соответственно (отношение риска 1,22 при 0,99 до 1,52; $p=0,06$). Следует отметить, что в подгруппе больных, которые перенесли ИМ менее чем за год до включения в регистр, прием β -блокаторов по сравнению с его отсутствием приводил лишь к статистически значимому снижению дополнительного показателя (отношение шансов 0,77 при 95% ДИ от 0,64 до 0,92).

На основании выполненного анализа авторы сделали предположение о том, что применение β -блокаторов у больных ИБС, как не переносивших, так и перенесших ИМ, а также у лиц без ИБС, но при наличии высокого риска ее развития, в целом не приводит к снижению частоты развития осложнений ССЗ.

Как же относится к результатам анализа, выполненного S. Bangalore и соавт. [3].

Следует, в первую очередь, напомнить, что ранее были получены данные о том, что прием β -блокаторов после ИМ приводит к снижению смертности [4—6]. Результаты

мета-анализа РКИ, опубликованные в 1999 г. свидетельствовали о том, использование β -блокаторов в такой ситуации сопровождается снижением общей смертности на 23% [7]. Однако средняя продолжительность наблюдения за больными, данные о которых были включены в мета-анализ [7], достигала лишь 1,4 года, а медиана даты опубликования 82 анализировавшихся РКИ соответствовала 1982 г.; причем большая часть РКИ были выполнены в период, когда современные методы реперфузии и лекарственной терапии не применялись в качестве стандартных подходов к лечению больных ИМ. Достижение реперфузии, обеспечивающей сохранение жизнеспособного миокарда, создает ситуацию, отличную от таковой при развитии распространенного некроза или рубцевания миокарда, при которых развиваются аритмии, обусловленные механизмом повторного входа волны, что сопровождается более высокой вероятностью снижения риска внезапной смерти за счет применения β -блокаторов. В ходе выполнения данного исследования более 80% больных, перенесших ИМ и принимающих β -блокаторы, также принимали аспирин и гиполипидемические препараты, а более 50% принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Результаты анализа в подгруппах больных, включенных в исследование INVEST (International Verapamil-Trandolapril Study), которые ранее перенесли ИМ, свидетельствовали о том, что эффективность тактики, основанной на применении препаратов, отличных от β -блокаторов (верапамила и трандолаприла), статистически значимо не отличалась от эффективности тактики, основанной на использовании β -блокатора, для профилактики осложнений ССЗ. Кроме того, применение альтернативной β -блокаторам терапии сопровождалось большим ощущением благополучия и тенденцией к снижению частоты развития стенокардии и инсульта [8].

Полученные в ходе исследования данные о том, что прием β -блокаторов не сопровождался снижением частоты развития осложнений ССЗ у больных, перенесших ИМ, и больных ИБС, которые не переносили ИМ, в целом согласуется с относительно недавно обновленным вариантом рекомендаций Американской ассоциации кардиологов по вторичной профилактике ИБС и других заболеваний, связанных с атеросклерозом [9], в которых обоснованность приема β -блокаторов соответствует I классу только у больных с ХСН, а также в течение 3 лет после перенесенного ИМ или острого коронарного синдрома (ОКС), но более длительный прием препаратов этого класса даже у больных, перенесших ИМ, рассматривается как рекомендация IIa класса. Более того, применение β -блокаторов у всех других больных с ИБС или другими сосудистыми заболеваниями применение β -блокаторов теперь стало соответствовать классу рекомендаций IIb [9], т.е. прием β -блокаторов у таких больных в настоящее время стал считаться менее обоснованным. Точно так же в обновленном варианте Европейских клинических рекомендаций по ведению больных с ОКС без стойкого подъема сегмента ST в разделе, посвященном вторичной профилактике в отдаленные сроки после перенесенного ОКС, в качестве рекомендаций I класса длительный прием β -блокаторов рассматривается только у больных со сниженной систолической функцией ЛЖ [10].

В ходе выполнения анализа у S. Bangalore и соавт. [3] не было возможности учитывать эффекты приема β -блокаторов с определенными характеристиками. Следует, однако, отметить, что за исключением больных с ХСН, в других ситуациях в клинических рекомендациях не предлагается использование β -блокаторов определенного типа (в частности, метопролола сукцината, бисопролола и карведилола).

В группе больных ИБС, которые не переносили ИМ, а также в группе участников, у которых были только ФР развития ИБС, при использовании β -блокаторов по сравнению с его отсутствием отмечена более высокая частота развития некоторых

неблагоприятных клинических исходов. Ограниченные доказательные данные о применении β -блокаторов приведены в Европейских рекомендациях по ведению больных со стабильной стенокардией [11]. В этих рекомендациях отмечается отсутствие результатов РКИ, которые бы свидетельствовали о профилактическом влиянии приема β -блокаторов на риск развития осложнений ССЗ у больных со стабильным течением ИБС. Результаты ранее выполненных исследований, включавших больных артериальной гипертонией (АГ) [12—16], свидетельствовали о том, что прием β -блокаторов по сравнению с плацебо не приводил к снижению общей смертности или частоты развития ИМ. Применение препаратов этого класса сопровождалось снижением риска развития инсульта на 19—20% [17, 18], но такое снижение было менее выраженным, чем при использовании антигипертензивных препаратов, относящихся к другим классам [19]. С учетом таких данных β -блокаторы, в соответствии с некоторыми современными национальными клиническими рекомендациями по лечению АГ [20, 21], рассматриваются в качестве препаратов четвертого ряда. Среди возможных механизмов, обуславливающих недостаточно высокую эффективность применения препаратов этого класса при лечении АГ, указывают менее выраженное влияние их приема на центральное давление аорты, а также отрицательное влияние на метаболические показатели, что может приводить к увеличению риска развития сахарного диабета и дислипидемии. Кроме того, прием β -блокаторов не всегда хорошо переносится больными, а степень соблюдения предписанного режима приема β -блокаторов может быть недостаточно высокой. Имеющиеся доказательные данные позволяют предполагать, что применение β -блокаторов может иметь преимущества у больных с острым ИМ (в отсутствие высокого риска развития кардиогенного шока или атриовентрикулярной блокады высоких степеней) [22], а также в ранние или средние сроки после перенесенного ИМ и у больных с ХСН.

Следует отметить ряд недостатков анализа, выполненного S. Bangalore и соавт. [3]. Во-первых, в ходе его выполнения не анализировались тип применяемых β -блокаторов, а также их дозы или причины, по которым больные не принимали препараты этого класса. Кроме того, отсутствовали данные о типе перенесенного ИМ и предшествующем приеме β -блокаторов. Несмотря на то что наличие стенокардии и указание в анамнезе на ХСН учитывались в ходе исследования, ФВ ЛЖ не регистрировалась. Кроме того, несмотря на то что использование метода, который обеспечивает сбалансированность групп по частоте предпочтительного выбора метода лечения, позволяло учитывать возможные вмешивающиеся факторы, нельзя исключить влияние других факторов, которые не изучались в ходе исследования. Нельзя также исключить и того, что фактор предпочтительного выбора метода лечения также не полностью был учтен в ходе выполнения анализа.

Следует также учитывать, что данные, полученные в ходе анализа регистра, отличаются по доказательности от данных, полученных в ходе выполнения крупных РКИ. В то же время нельзя не учитывать, что результаты хорошо организованных регистров, например регистра CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA guidelines) [23] стали одним из оснований для изменения существующих клинических рекомендаций (в частности, для изменения класса рекомендаций по применению морфина у больных с ОКС без подъема сегмента ST с I класса на IIa класс). Отдельно следует отметить, что результаты другого анализа данных об участниках регистра REACH [24] в целом подтвердили статистически значимое снижение риска развития осложнений ССЗ за счет приема статинов (отношение риска 0,73 при 95% ДИ от 0,69 до 0,77; $p < 0,001$), и это может служить дополнительным критерием

обоснованности результатов анализа эффективности и применения β -блокаторов у тех же самых участников.

Таким образом, результаты анализа крупного международного регистра REACH позволяют предположить, что применение β -блокаторов в течение 44 мес не сопровождается снижением риска развития осложнений ССЗ у широкого круга больных ИБС или лиц с высоким риском ее развития; причем отсутствие эффекта от приема препаратов этого класса отмечено даже у больных, ранее перенесших ИМ. В связи с этим, по мнению авторов анализа [3], представляется обоснованным выполнение дополнительных исследований с целью определения групп больных, у которых применение β -блокаторов будет эффективно, а также для определения оптимальной продолжительности терапии препаратами этого класса.

Влияние приема β -блокаторов на частоту развития неблагоприятных клинических исходов у больных с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий

Прием блокаторов β -блокаторов относится к основным компонентам лечения больных с сердечной недостаточностью (СН) [25]. Результаты РКИ карведилола, метопролола, бисопролола и небиволола свидетельствовали о том, что применение β -блокаторов у больных с СН может приводить к снижению риска развития осложнений и смерти. На основании таких данных в современных клинических рекомендациях по лечению СН прием β -блокаторов относят к рекомендациями IA класса [25]. Фибрилляция предсердий (ФП) часто развивается у больных с СН, а ее распространенность в такой популяции в целом достигает 30—40% [26]. В клинические испытания β -блокаторов, результаты которых стали основанием для соответствующих рекомендаций, включали и больных с ФП. В современных клинических рекомендациях по лечению больных с СН [25] показания к применению β -блокаторов не ограничиваются только больными с синусовым ритмом (СР), но распространяются на всех случаи СН (т.е. также и на больных с ФП). Однако оставалось неясным, оказывает ли применение β -блокаторов такой же положительный эффект у больных с СН и ФП, как у больных с СН и СР. У больных с СР как при наличии СН, так и в ее отсутствие имеется связь между менее высокой частотой сердечных сокращений (ЧСС) и улучшением прогноза [27—29], а снижение ЧСС (за счет приема β -блокаторов), возможно, играет важную роль в эффективности препаратов этого класса. У больных же с ФП как при наличии СН, так и в ее отсутствие менее высокая ЧСС, как недавно было показано, не сопровождается более благоприятным прогнозом [30].

Несмотря на то что больные с ФП включались в крупные исследования по оценке эффективности лечения СН, абсолютное число больных с ФП в каждом отдельном исследовании было ограниченным [31—34].

Мета-анализ, выполненный для проверки гипотез об эффективности применения β -блокаторов у больных с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий

Цель мета-анализа состояла в оценке влияние приема β -блокаторов на риск развития неблагоприятных клинических исходов (т.е. на смертность и частоту госпитализаций по поводу СН) у больных с СН и ФП. Поиск соответствующих РКИ проводили в базах данных Medline с помощью системы поиска, предоставляемой в базе данных PubMed и OVID, по ключевым терминам «atrial fibrillation», «heart failure», «beta-blocker therapy», «beta-blockade» и «medical therapy», а также по сочетанию таких терминов. Поиск ограничивали статьями, опубликованными на английском языке. Кроме того, просматривали ссылки в отобранных для анализа публикациях, а также использовали

функцию поиска «see related articles» для основных публикаций, отраженных в базе данных PubMed, а также проводили поиск публикаций, которые цитировались в основных статьях, в базах данных Cochrane Library и ISI Web of Knowledge. В анализ включали плацебо-контролируемые рандомизированные исследования по оценке эффективности применения β -блокаторов у больных с ФП, подтвержденной с помощью электрокардиографии при включении в исследование, и СН со сниженной менее 40% ФВ ЛЖ. Окончательный поиск ограничивали РКИ, в которых оценивалась эффективность приема β -блокаторов, которые зарегистрированы для лечения СН (т.е. метопролола, карведилола, бисопролола и небиволола). В одно исследование, SENIORS, включали больных как со сниженной, так и с сохраненной ФВ ЛЖ. Однако в анализ включали только данные о больных с ФВ ЛЖ менее 35%.

Основной показатель включал общую смертность, а дополнительный — частоту госпитализаций по поводу утяжеления СН. Причем для каждого РКИ оценивали влияние приема β -блокатора на оба таких показателя отдельно для больных с ФП и СР. В результате поиска было найдено 248 ссылок; из них лишь 4 публикации удовлетворяли всем критериям включения анализ, поскольку представляли собой отчет об исследованиях, в которых больных с СН и ФП рандомизированно распределяли в группы приема β -блокатора или плацебо. Все публикации представляли собой отчеты о результатах анализа в подгруппах больных с ФП, которые были включены в крупные РКИ СН с оценкой частоты развития неблагоприятных клинических исходов (U.S.-Carvedilol, CIBIS II, MERIT-HF и SENIORS), в ходе которых сравнивали эффективность приема β -блокаторов и плацебо. Качество всех РКИ было признано хорошим, за исключением исследования U.S.-Carvedilol study, которое было признано удовлетворительным. В отчетах обо всех 4 РКИ сообщалось о влиянии применяемой терапии на общую смертность, а в 3 из 4 исследованиях — и на частоту госпитализаций по поводу утяжеления СН.

В целом в анализ были включены данные о 8680 больных. ФП в момент включения в исследования регистрировалась у 1667 (19%) больных (средний возраст 68 лет; 30% женщины); из них β -блокатор или плацебо принимали 842 и 835 больных соответственно. У остальных 7003 больных (средний возраст 63 года; 24% женщины) при включении в исследования регистрировался СР; из них в группу β -блокаторов и группу плацебо были включены 3640 и 3363 больных соответственно. Снижение ЧСС у больных с ФП было сходным с таковым у больных с СР, несмотря на то что исходная ЧСС была выше при ФП. Дозы β -блокаторов также были сходными в исследованиях CIBIS-II, MERIT-HF и SENIORS, а для исследования U.S.-Carvedilol study получить такие данные не удалось.

Продолжительность наблюдения в ходе выполнения указанных исследований варьировала от 13 мес для максимальной продолжительности в исследовании U.S.-Carvedilol study до 21 мес для средней продолжительности в исследовании SENIORS. При использовании β -блокаторов и плацебо смертность в подгруппе больных с ФП достигала 13,5 и 15,7% соответственно, а у больных с СР — 8,3 и 13,1% соответственно. Такие данные соответствовали ОШ для обобщенного показателя общей смертности при использовании β -блокаторов по сравнению с плацебо 0,86 (при 95% ДИ от 0,66 до 1,13; $p=0,28$) у больных с ФП и 0,63 (при 95% ДИ от 0,54 до 0,73; $p<0,00001$) у больных с СР. Результаты анализа, выполненного для оценки взаимодействия, свидетельствовали о наличии статистически значимого взаимодействия между эффектом приема β -блокаторов у больных с ФП по сравнению с больными с СР ($p=0,048$).

В 3 из 4 РКИ сообщалось о влиянии приема β -блокаторов на частоту госпитализаций

по поводу утяжеления СН (в отчете о результатах исследования U.S.-Carvedilol study о частоте таких госпитализаций не сообщалось). Таким образом, данные о частоте госпитализаций по поводу утяжеления СН имелись для 7586 больных, включая 1541 (20%) больных с ФП. Прием β -блокаторов по сравнению с плацебо у больных с ФП не сопровождался статистически значимым снижением частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН, которая достигала 16,2 и 14,8% соответственно (ОШ=1,11 при 95% ДИ от 0,85 до 1,47; $p=0,44$). У больных с СР прием β -блокаторов по сравнению с плацебо приводил к статистически значимому снижению частоты госпитализаций, которая составляла 8,5 и 14,3% соответственно (ОШ=0,58 при 95% ДИ от 0,49 до 0,68; $p<0,0001$). Результаты анализа, выполненного для оценки взаимодействия, свидетельствовали о наличии статистически значимого взаимодействия между эффектом приема β -блокаторов у больных с ФП по сравнению с больными с СР для частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН ($p<0,001$).

Таким образом, результаты мета-анализа позволяют предположить, что у больных с СН и сниженной ФВ ЛЖ при наличии ФП по сравнению с СР прием β -блокаторов оказывает менее выраженное влияние на частоту развития неблагоприятных клинических исходов.

Наиболее важными результатами мета-анализа можно считать получение данных, которые позволяют предположить, что эффект применения β -блокаторов у больных с СН и ФП статистически значимо отличается от такового у больных с СН и СР.

Действительно, в ходе выполнения мета-анализа не удалось подтвердить положительное влияние приема β -блокаторов на частоту госпитализаций или смертность у больных с ФП, которые были включены в соответствующие РКИ.

Такие данные представляют интерес, поскольку большинство больных с СН и больных с ФП принимают β -блокаторы, хотя и по разным показаниям [25, 35]. В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению СН применение β -блокаторов считается показанным всем больным с целью снижения частоты развития осложнений и смертности без разделения их на группы в зависимости от ритма сердца. В связи с этим препараты, относящиеся к этому классу, становятся частью стандартной лекарственной терапии у всех больных с СН и сниженной ФВ ЛЖ. Кроме того, имеются данные о том, что у больных с СН прием β -блокаторов приводит к снижению риска развития как новых случаев ФП, так и ее рецидивов [33, 36], в том числе после перенесенного ИМ [37], а также у лиц с относительно низким риском (т.е. у большинства больных с артериальной гипертензией) [38].

Однако в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ФП применение β -блокаторов считается показанным для снижения частоты ритма желудочков с целью уменьшения выраженности клинических проявлений ФП, но не для улучшения прогноза [35]. Обоснованность таких рекомендаций подтверждается относительно недавно полученными результатами анализа данных об участниках программы CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity). Эти результаты свидетельствуют о том, что у больных с СН и ФП, в отличие от больных с СН и СР, более высокая ЧСС не имеет прогностического значения [29].

Как можно объяснить такие различия в эффектах применения β -блокаторов у больных с СН и ФП по сравнению с больными с СН и СР? Во-первых, по мнению авторов мета-анализа, снижение ЧСС за счет применения β -блокаторов может быть менее эффективно у больных с ФП по сравнению с больными с СР, поскольку механизм действия β -блокаторов различается при ФП и СР. При СР прием β -блокаторов приводит к снижению ЧСС за счет влияния на синусный узел, в то время как при ФП

основным местом их действия становится атриовентрикулярный узел. В то же время, по данным мета-анализа, выраженность снижения ЧСС при использовании сопоставимых доз β -блокаторов была сходной у больных с ФП и СР. Однако следует отметить недоступность данных о достигнутой ЧСС в отчетах о результатах РКИ, так что такая ЧСС могла различаться у больных с ФП и больных с СР. Во-вторых, ЧСС измерялась только в покое. Известно, что выраженность снижения ЧСС во время переносимости даже умеренной физической нагрузки различается между больными с ФП и больными с СР. На самом деле могли быть различия между больными с ФП и больными с СР по частоте достижения оптимальной ЧСС в покое и во время переносимости физической нагрузки, а также по частоте достижения оптимального снижения ЧСС, которое достигалось за счет приема β -блокаторов. Имеются доказательства того, что у больных с СР достаточно выраженное снижение ЧСС за счет приема β -блокатора (независимо от применяемой дозы) или за счет дополнительного применения селективного ингибитора каналов I_f синусного узла ивабрадина, сопровождается снижением частоты развития осложнений и смертности [27, 28]. Относительно недавно были получены данные о том, что у больных с постоянной формой ФП более выраженное снижение частоты сокращения желудочков не имеет преимуществ перед менее выраженным снижением [30]. В-третьих, утрата сократимости предсердий и нерегулярная ответная реакция желудочков на импульсы может обуславливать необходимость более высокой ЧСС для поддержания определенного минутного объема сердца у больных с ФП по сравнению с больными с СР, что при наличии СН может иметь еще большее значение [39]. В-четвертых, низкая ЧСС у больных с ФП может быть проявлением имеющихся нарушений проводимости, которые сами по себе могут сопровождаться ухудшением прогноза. Наконец, ФП у больных с СН может быть маркером плохого клинического состояния, которое обуславливает развитие неблагоприятного исхода, на риск которого в таких случаях в меньшей степени может влиять применение β -блокаторов [40].

Кроме таких объяснений, авторы мета-анализа не исключают, что полученные результаты применимы к случаям использования определенных, но не всех β -блокаторов, поскольку различия в фармакологических свойствах β -блокаторов могут играть определенную роль. Метопролол и бисопролол относятся к селективным антагонистам β_1 -адренорецепторов, а карведилол и небиволол оказывают дополнительное вазодилатирующее действие.

Прием β -блокаторов рассматривается как компонент стандартной терапии СН. К другим препаратам, которые обычно рекомендуют использовать при СН, относят ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II и антагонисты альдостерона. Следует отметить, что по данным сходного мета-анализа, применение препаратов, относящихся к таким классам, у больных с СН и ФП было не менее эффективно, чем у больных с СН и СР [40, 41].

Авторы отметили несколько недостатков данного мета-анализа, выполненного для оценки влияния приема β -блокаторов на риск развития неблагоприятных клинических исходов у больных с СН и ФП. Во-первых, это был мета-анализ данных, полученных в подгруппах больных с ФП, для которых в ходе выполнения крупных РКИ не предполагалось выполнения отдельного анализа, поэтому такой анализ имеет определенные ограничения, которые необходимо учитывать. Несмотря на то что в целом в РКИ были включены 1677 больных, а число развившихся у них неблагоприятных исходов достигало 145, такого числа может быть недостаточно для выполнения анализа выживаемости, поэтому нельзя исключить, что полученные результаты мета-анализа могли быть отчасти обусловлены его недостаточной статистической мощностью. В то же время, если бы ОШ для эффектов применения β -

блокаторов по сравнению с плацебо у больных с ФП были сходными с таковыми у больных с СР, то статистическая мощность была бы достаточной для выявления эффекта, который был установлен у больных с СР. Однако если эффект приема β -блокаторов снижен у больных с ФП, необходимо увеличение выборки для того, чтобы сделать определенный вывод об эффективности применяемой терапии. Как бы там ни было, отмечалось статистически значимое взаимодействие между эффектом применения β -блокаторов и ритмом сердца (ФП или СР), что также подтверждает обоснованность полученных результатов. Кроме того, в ходе выполнения данного анализа оценивали суммарный эффект применения разных β -блокаторов в целом, что предполагало наличие эффекта, присущего всем препаратам, относящихся к этому классу («класс-эффект»). Однако специфические различия по фармакологическим свойствам могли увеличивать неоднородность изучаемой когорты и, следовательно, результатов мета-анализа. К присущим обобщенному анализу недостаткам следует отнести ограниченную доступность оценки вмешивающихся факторов, включая данные о ФП в анамнезе, длительности ФП, форме ФП (пароксизмальная или устойчивая/постоянная), впервые развившейся ФП, ответной реакции в зависимости от применяемой дозы, а также о переносимости препарата. В ходе выполнения мета-регрессионного анализа изучали возможные характеристики исследований, которые могли повлиять на суммарные оценки. Однако ввиду небольшого числа включенных в анализ РКИ анализ обладал лишь ограниченной статистической мощностью для установления вмешивающихся факторов. Наконец, в обобщенный анализ включали данные о группах больных в целом, но не было доступа к индивидуальным данным больных, что ограничивало возможность учета их индивидуальных характеристик. Как бы там ни было, результаты мета-анализа позволяют предположить, что влияние применения β -блокаторов у больных с СН и ФП на частоту развития неблагоприятных клинических исходов менее выражено, чем у больных с СН и СР. По мнению авторов мета-анализа, очевидна необходимость выполнения проспективных рандомизированных исследований, включающих больных с СН, для уточнения влияния приема β -блокаторов на прогноз у больных с СН и ФП.

Заключение

Таким образом, результаты мета-анализов и анализа крупного регистра позволяют предположить, что роль терапии β -блокаторами при лечении многих ССЗ на самом деле меньше, чем считалось ранее. Не вызывает сомнений обоснованность использования препаратов, относящихся к этому классу у больных с СН и сниженной ФВ ЛЖ, а также у больных, недавно перенесших ИМ. Во всех остальных случаях эффективность приема β -блокаторов (в том числе и современных препаратов с вазодилатирующим действием) с целью улучшения прогноза требует уточнения.

Литература

1. *Dargie H.J.* Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385—1390.
2. *Chen J., Radford M.J., Wang Y., et al.* Are β -blockers effective in elderly patients who undergo coronary revascularization after acute myocardial infarction? *Arch Intern Med* 2000;160:947—952.
3. *Bangalore S., Steg G., Deedwania P., et al.* β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308:1340—1349.
4. *Snow P.J.* Effect of propranolol in myocardial infarction. *Lancet* 1965;2:551—553.

5. Yusuf S., Peto R., Lewis J., et al. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:335—371.
6. Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:489—497.
7. Freemantle N., Cleland J., Young P., et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730—1737.
8. Bangalore S., Messerli F.H., Cohen J.D., et al; INVEST Investigators. Verapamil-sustained release-based treatment strategy is equivalent to atenolol-based treatment strategy at reducing cardiovascular events in patients with prior myocardial infarction: an International Verapamil SR-Trandolapril (INVEST) substudy. *Am Heart J* 2008;156:241—247.
9. Smith S.C. Jr, Benjamin E.J., Bonow R.O., et al; World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011;124:2458—2473.
10. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S., et al; ESC Committee for Practice Guidelines; Document Reviewers. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the task force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999—3054.
11. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D., et al; Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1341—1381.
12. Bangalore S., Messerli F.H. Beta-blockers as fourth-line therapy for hypertension: stay the course. *Int J Clin Pract* 2008;62:1643—1646.
13. Bangalore S., Messerli F.H., Kostis J.B., Pepine C.J. Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:563—572.
14. Bangalore S., Sawhney S., Messerli F.H. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1482—1489.
15. Bangalore S., Wild D., Parkar S., et al. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension insights from a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1062—1072.
16. Messerli F.H., Bangalore S. Resting heart rate and cardiovascular disease: the beta-blocker- hypertension paradox. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:330—331.
17. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? a meta-analysis. *Lancet* 2005; 366:1545—1553.
18. Wiyongse C.S., Bradley H., Mayosi B.M., et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD002003.
19. Collins R., Peto R., MacMahon S., et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827—838.
20. Nice website. The clinical management of primary hypertension in adults. <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=53228>. Accessed December 3, 2011.

21. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Hypertension: Management of Hypertension in Adults in Primary Care: Partial Update. London, England: Royal College of Physicians; 2006.
22. *Chen Z.M., Pan H.C., Chen Y.P., et al*; COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1622—1632.
23. *Meine T.J., Roe M.T., Chen A.Y., et al*; CRUSADE Investigators. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Am Heart J* 2005;149:1043—1049.
24. *Bhatt D.L., Eagle K.A., Ohman E.M., et al*; REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010;304:1350—1357.
25. *Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G., et al*. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388—2442.
26. *Neuberger H.R., Mewis C., van Veldhuisen D.J., et al*. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2007;28:2568—2577.
27. *McAlister F.A., Wiebe N., Ezekowitz J.A., et al*. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009;150:784—794.
28. *Bohm M., Swedberg K., Komajda M., et al*. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:886—894.
29. *Castagno D., Skali H., Takeuchi M., et al*. Association of heart rate and outcomes in a broad spectrum of patients with chronic heart failure: results from the CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) program. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1785—1795.
30. *Van Gelder I.C., Groenveld H.F., Crijns H.J., et al*. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363—1373.
31. *Joglar J.A., Acosta A.P., Shusterman N.H., et al*. Effect of carvedilol on survival and hemodynamics in patients with atrial fibrillation and left ventricular dysfunction: retrospective analysis of the U.S. Carvedilol Heart Failure Trials program. *Am Heart J* 2001;142:498—501.
32. *Lechat P., Hulot J.S., Escolano S., et al*. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial. *Circulation* 2001;103:1428—433.
33. *van Veldhuisen D.J., Aass H., El Allaf D., et al*. Presence and development of atrial fibrillation in chronic heart failure experiences from the MERIT-HF study. *Eur J Heart Fail* 2006;8:539—546.
34. *Mulder B.A., Van Veldhuisen D.J., Crijns H.J., et al*. Effect of nebivolol on outcome in elderly patients with heart failure and atrial fibrillation: insights from SENIORS. *Eur J Heart Fail* 2012;14:117—118.
35. *Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y., et al*. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369—2429.

36. Nasr I.A., Bouzamondo A., Hulot J.S., *et al.* Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;28:457—462.
37. McMurray J., Kober L., Robertson M., *et al.* Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:525—530.
38. Kuhlkamp V., Schirdewan A., Stangl K., *et al.* Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:139—146.
39. Daoud E.G., Weiss R., Bahu M., *et al.* Effect of an irregular ventricular rhythm on cardiac output. *Am J Cardiol* 1996;78:1433—1436.
40. Olsson L.G., Swedberg K., Ducharme A., *et al.* Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity(CHARM) program. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1997—2004.
41. Swedberg K., Zannad F., McMurray J.J., *et al.* Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1598—1603.