

Дифференцированное применение бета-адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности: значение возраста, пола и сопутствующей патологии

С.Н. Терещенко^{1,2*}, И.В. Жиров², А.В. Акинина², А.Г. Кочетов³

¹Российский кардиологический научно-производственный комплекс, ²Московский государственный медико-стоматологический университет, ³Российский государственный медицинский университет. Москва, Россия

Differential beta-adrenoblocker therapy in chronic heart failure: the role of age, gender, and co-morbidity

S.N. Tereshchenko^{1,2*}, I.V. Zhirov², A.V. Akinina², A.G. Kochetov³

¹Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, ²Moscow State Medico-Stomatological University; ³Russian State Medical University. Moscow, Russia

Цель. Изучить дифференцированное применение β -адреноблокаторов (β -АБ) в зависимости от исходных клинико-демографических характеристик как способ оптимизации терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материал и методы. В исследование были включены 90 больных: 50 мужчин (55,6%) и 40 женщин (44,4%), средний возраст — $64,7 \pm 1,9$ лет. Больным отменяли β -АБ, который они регулярно принимали, и через 2 недели пациенты методом простой рандомизации были разделены на 3 группы: I группа ($n=30$) получала бисопролол, начиная с 2,5 мг/сут. однократно, максимальная доза — 10 мг/сут., II группа ($n=30$) принимала карведилол, начиная с 12,5 мг/сут., в 2 приема, максимальная доза — 50 мг/сут., III группа ($n=30$) использовала небиволол, начиная с 2,5 мг/сут. однократно, максимальная доза — 10 мг/сут. На момент скрининга и через 6 мес. наблюдения больным выполняли эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) по стандартному протоколу с анализом фракции выброса, наличия и типа диастолической дисфункции. В целях работы увеличения функционального класса (ФК) ХСН считали прогрессированием, а уменьшение ФК ХСН — регрессированием тяжести заболевания. Определяли уровень нейrogормонов и мозгового натрийуретического пептида (МНУП). Эффективность определяли по совокупности показателей эффективности и безопасности.

Результаты. Отсутствовали различия между группами по изменению показателей центральной гемодинамики, ЭхоКГ, содержания нейrogормонов. После корректировки зависимой переменной “эффективность” показано, что небиволол является наиболее предпочтительным при хронической почечной недостаточности, анемии, у пожилых пациентов и женщин. Во всех остальных случаях наиболее целесообразный препарат — бисопролол. Основным лабораторным показателем, на который необходимо ориентироваться при выборе β -АБ, является альдостерон, затем про-МНП ($\alpha=0,049$), не рекомендуется ориентироваться на норадреналин.

Заключение. Учитывая то, что определение уровней альдостерона, норадреналина и про-МНП не является рутинными лабораторными методами, и их широкое внедрение в реальную клиническую практику сопряжено с определенными сложностями, с успехом можно ориентироваться на наличие у пациента сопутствующих заболеваний, его пол и возраст.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, β -адреноблокаторы, мозговой натрийуретический пептид, альдостерон, норадреналин.

Aim. To investigate differential beta-adrenoblocker (BAB) therapy, based on clinical and demographic characteristics of the patients, as a method to optimise the management of chronic heart failure (CHF).

Material and methods. The study included 90 patients: 50 men (55,6%) and 40 women (44,4%) of mean age $64,7 \pm 1,9$ years. The participants stopped taking the previously prescribed BAB and two weeks later, they were randomly divided into three groups. Group I ($n=30$) received bisoprolol (starting dose — 2,5 mg once a day, maximal dose — 50 mg/d). Group II ($n=30$) received carvedilol (initial dose — 12,5 mg/d, maximal dose — 50 mg/d). Group III ($n=30$) was administered nebivolol (starting and maximal doses — 2,5 mg/d and 10 mg/d).

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: stereschenko@yandex.ru

[^{1,2}Терещенко С.Н. — ¹руководитель отделения сердечной недостаточности и заболеваний миокарда, ²зав.кафедрой скорой медицинской помощи, ³Жиров И.В. — доцент кафедры скорой медицинской помощи, ⁴Акинина А.В. — врач ГКБ №15 г.Москвы, ⁵Кочетов А.Г. — вед.н.с. НИИ инсульта].

respectively). At baseline and 6 months later, all participants underwent echocardiography (EchoCG), assessing ejection fraction, diastolic dysfunction presence and type. Increased functional class (FC) of CHF was regarded as disease progression, and reduced FC — as disease regression. The levels of neuro-hormones and brain natriuretic peptide (BNP) were also measured. Treatment effectiveness was assessed by efficacy and safety parameters in combination.

Results. No inter-group differences were observed for central hemodynamics, EchoCG parameters and neuro-hormone levels. Nebivolol was particularly effective in chronic renal failure, anaemia, in elderly patients and women. In other patient groups, bisoprolol was the most effective agent. The main laboratory parameter determining BAB choice, was aldosterone, followed by pro-BNP ($\alpha=0,049$). Noradrenalin levels should not be used for choosing BAB.

Conclusion. Considering the fact that aldosterone, noradrenalin and pro-BNP level measurement is not a part of routine clinical practice, and could not be easily implemented into real-world clinical settings, the parameters determining BAB choice could be the patient's age, gender, and co-morbidities.

Key words: Chronic heart failure, beta-adrenoblockers, brain natriuretic peptide, aldosterone, noradrenalin.

Современная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности (ХСН) включает в себя хорошо изученные и рекомендованные группы лекарственных средств: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), диуретики (Д), сердечные гликозиды, β -адреноблокаторы (β -АБ), антагонисты рецепторов к альдостерону, вазодилататоры, негликозидные инотропные средства, дезагреганты и антикоагулянты, а также антиаритмические средства [1-3].

Самую неоднородную по своим фармакологическим эффектам группу представляют β -АБ [1,2]. Несмотря на полученные во многих крупных исследованиях очевидные доказательства того, что β -АБ увеличивают продолжительность жизни у больных с систолической ХСН, эти препараты по-прежнему недостаточно широко используются в реальной клинической практике [2]. Виной тому служит распространенное мнение о многочисленных противопоказаниях к назначению β -АБ, трудностях на начальных этапах назначения и в процессе титрования дозы. Многие практикующие врачи считают, что β -АБ могут быть назначены небольшому проценту пациентов, и лишь некоторые из них будут хорошо переносить лечение, получая пользу от их приема [2].

Целью настоящего исследования явилось определение показаний к дифференцированному назначению β -АБ у пациентов с ХСН.

Материалы и методы

Протокол исследования получил одобрение Комитета по этике при ГОУ ВПО МГМСУ. В исследование были включены 90 больных: 50 мужчин (55,6%) и 40 женщин (44,4%), средний возраст — $64,7 \pm 1,9$ лет. Основными критериями включения в исследование являлись: клинические признаки ХСН ишемической и неишемической этиологии, развившейся на фоне длительной артериальной гипертензии (АГ), постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), атеросклеротического кардиосклероза, дилатационной кардиомиопатии (ДКМП); III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА), подтвержденные эхокардиографией (ЭхоКГ) с фракцией выброса (ФВ) $\leq 40\%$ и 6-минутным тестом ходьбы (Т6мх) — ≤ 300 м, регулярная

стандартная терапия ХСН с назначением ИАПФ или блокатора ангиотензиновых рецепторов (БАР), Д, антиагреганта и β -АБ.

Основными критериями не включения служили: ХСН вследствие клапанных пороков сердца, декомпенсированная ХСН, а также ХСН I-II ФК (по ОССН, 2007). Больным отменяли β -АБ, который они регулярно принимали и через 2 нед. пациенты методом простой рандомизации были разделены на 3 группы (гр): I гр (n=30) получала бисопролол (Конкор®, НИКОМЕД, Норвегия), начиная с 2,5 мг/сут. однократно, максимальная доза — 10 мг/сут., II гр (n=30) — карведилол (Кориол, КРКА, Словения), начиная с 12,5 мг/сут., в 2 приема по 6,25 мг, максимальная доза — 50 мг/сут., в 2 приема по 25 мг, и III гр (n=30) — небиволол (Небилет®, БЕРЛИН-ХЕМИ АГ/Группа МЕНАРИНИ, Германия), начиная с 2,5 мг/сут. однократно, максимальная доза — 10 мг/сут.

Титровалась доза β -АБ каждые 2 нед. до максимальной переносимой, доза препарата уменьшалась при возникновении брадикардии, гипотонии, атриовентрикулярной (АВ) блокады или усиления ее степени. β -АБ назначали дополнительно к стандартной схеме терапии ХСН.

Средняя доза карведилола в течение исследования составила 47 мг, бисопролола 8,4 мг, небиволола 7,6 мг.

Исходно группы были однородны и сопоставимы по всем изучавшимся клинико-демографическим характеристикам. Длительность наблюдения составила 6 мес. За время наблюдения всем больным проводилась клиническая оценка состояния (исследовалась динамика ФК ХСН, оценка нежелательных явлений, лабораторное обследование, которое включало определение следующих показателей липидного профиля: липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, триглицериды, общий холестерин, наряду с рутинным биохимическим анализом крови, плазменного уровня мозгового натрийуретического пептида (про-МНП), нейрогормонов (норадреналина и альдостерона) исходно и через 6 мес. С целью безопасности применения β -АБ исследовали уровни креатинина, мочевины, трансаминаз, которые также контролировались на первом и последнем визитах наблюдения.

На момент скрининга и через 6 мес. наблюдения больным выполнялась ЭхоКГ по стандартному протоколу в В- и М-режимах с анализом ФВ, конечного диастолического и систолического размеров (КДР и КСР) левого желудочка (ЛЖ); наличия и типа диастолической дисфункции (пики Е, А, индекс Е/А).

Таблица 1

Частота распространения сопутствующей патологии

	I гр (n=30), абс/%	II гр (n=30), абс/%	III гр (n=30), абс/%	p
АГ	27(90)	27(90)	28(93)	н/д
ОНМК	6(20)	5(16,6)	5(16,6)	н/д
СД-2	9(30)	10(33,3)	10(33,3)	н/д
ПИКС	22(73,3)	21(70)	22(73,3)	н/д
Стенокардия напряжения	20(66,7)	21(70)	20(66,7)	н/д
ДКМП	3(10)	4(13,3)	4(13,3)	н/д
МА	12(40)	13(43,3)	13(43,3)	н/д
ХОБЛ	5(13,3)	4(10)	4(10)	н/д
Анемия	4(6,7)	3(3)	4(6,7)	н/д
Снижение СКФ	5(16,7)	6(20)	5(16,7)	н/д

В целях работы увеличение ФК ХСН считали прогрессированием, а уменьшение ФК ХСН – регрессированием тяжести заболевания.

Пациентам до назначения β-АБ и через 6 мес. регулярного приема одного из 3 изучаемых препаратов определяли уровень нейrogормонов и про-МНП.

Статистическую обработку результатов исследования проводили в программе SPSS for Windows 11.5. В случае представления данных в виде $M \pm m$, M соответствует среднему арифметическому, m – стандартной ошибке среднего. При нормальном распределении выборок по гистограмме частот, критериям Колмогорова-Смирнова, Манна-Уитни, по эксцессу и асимметрии достоверность различия оценивали по критерию Стьюдента, при ненормальном – по ранговому критерию Вилкоксона. Для оценки корреляционной взаимосвязи применяли метод Спирмена. Различия средних величин, а также корреляционные связи признавались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

При множественном регрессионном анализе использовали следующие параметры. Эффективность определялась в период наблюдения по совокупности показателей:

- Достижению целевого уровня частоты сердечных сокращений (ЧСС);
- Отсутствию летальности;
- Отсутствию побочных эффектов;
- Отсутствию госпитализации;
- Отсутствию снижения показателей Тбмх;
- Отсутствию снижения ФВ;
- Отсутствию снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ);

На основании коэффициентов бинарной логистической регрессии (b) рассчитывалась вероятность достижения эффективности по препаратам в зависимости от сочетания независимых переменных. Вероятность (P) рассчитывалась по формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-Z}},$$

$$\text{где } Z = b_1 \cdot x_1 + b_n \cdot x_n$$

Результаты и обсуждение

Клиническая эффективность применения изучаемых β-АБ у больных с ХСН

Пациенты в исследуемых группах в течение 6 мес. получали один из 3 β-АБ: карведилол, бисопролол или небиволол. Продолжительность ХСН состав-

ляла 1-12 лет (в среднем 6,5 лет). В зависимости от тяжести ХСН больные распределились следующим образом – ХСН III ФК – у 63 (70%) пациентов, IV ФК – у 27 (30%) больных. Частота сопутствующей патологии представлена в таблице 1.

Диагноз АГ был установлен в I и II гр у 27 (90%) пациентов и в III у 28 (93,3%). Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) перенесли в I гр 6 (20%) больных, во II и III гр по 5 (16,6%) больных. 9 (30%) пациентов I гр имели сахарный диабет 2 типа (СД-2), из них у 3 (33,3%) требующий инсулинотерапии, у 6 (66,6%) корригуемый сахароснижающими препаратами. Во II гр СД-2 был у 10 (33,3%) пациентов, с инсулинотерапией у 4 (40%), корригуемый пероральными препаратами у 6 (60%). СД-2 в III гр наблюдался у 10 (33,3%) больных, из них инсулинозависимый СД регистрировался у 5 (16,7%) и 5 (16,7%) пациентов принимали пероральные сахароснижающие препараты. Инфаркт миокарда (ИМ) перенесли 22 (73,3%) больных I и III гр, 21 (70%) пациент во II гр. Стенокардией страдали 21 (70%) больной во II гр и по 20 (66,7%) пациентов в I и III гр. ДКМП имели 3 (10%) пациента в I гр, 4 (13,3%) во II и III гр. У 12 (40%) больных I гр, у 13 (43,3%) во II и у 13 (43,3%) в III гр имела место постоянная форма мерцательной аритмии (МА), а у 2 пациентов II и III гр (6,7%) и у 3 (10%) в I гр – пароксизмальная форма МА. Хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) диагностировали у 4 (13,3%) больных I гр и по 3 (10%) из II и III гр. Сопутствующая хроническая анемия наблюдалась у 3 (3%) пациентов II гр и у 4 (6,7%) в I и III гр. Снижение СКФ определяли у 5 (16,7%) пациентов в I и III гр и у 6 (20%) во II гр. Следует отметить, что между группами не было каких-либо различий по частоте какой-либо сопутствующей патологии.

В целом отмечена хорошая переносимость исследуемых препаратов. Частота развития побочных эффектов представлена в таблице 2.

У одной пациентки, принимавшей небиволол, потребовалась отмена препарата из-за развития ост-

Таблица 2

Частота развития побочных эффектов

Препарат	Побочные действия		
	Гипотония	Брадикардия	АВ блокада I ст.
Карведилол	3	1	0
Бисопролол	2	2	0
Небиволол	6	4	2

рого цистита на 3 день приема, препарат был временно отменен, симптомы цистита прошли, однако при возобновлении приема небиволола вновь появились признаки цистита. Исследуемый препарат пациентке больше не назначали, и она выбыла из дальнейшего наблюдения.

В группе карведилола все пациенты закончили полный курс лечения. В группе бисопролола завершили исследование 28 (93,3%) больных, зарегистрировано 2 (6,7%) смертельных исхода. У одного пациента через 2,5 мес. приема препарата развился острый ИМ (ОИМ), осложненный кардиогенным шоком. Второй случай был связан с прогрессированием ХСН, к тому моменту больной принимал бисопролол в течение 3,5 мес. В группе небиволола прошли весь период наблюдения 28 пациентов: 1 (3,3%) смертельный исход в результате терминальной ХСН через 3 мес. от начала наблюдения и 1 (3,3%) случай острого цистита на 2 день приема препарата.

Таким образом, окончательный анализ результатов был выполнен в I гр у 30 больных, во II и III группах у 28.

Госпитализация по поводу декомпенсации ХСН в I гр потребовалась 5 (16,7%) пациентам, во II гр 5 (16,7%), в III гр 4 (13,3%). По причине ОИМ и нестабильной стенокардии были госпитализированы по 1 (3,33%) пациенту во II группе. Обострение ХОБЛ потребовало стационарного лечения у одного пациента в I гр и у 2 – в III гр.

Госпитализация по другим причинам (пневмония, обострение язвенной болезни, декомпенсация цереброваскулярной болезни) составила 3 (10%) больных в I гр, 2 (6,7%) – во II гр и 1 (3,3%) – в III гр. Госпитализаций по причине анемии, нарастания хронической почечной недостаточности (ХПН), ОНМК не было (таблица 3).

При анализе динамики САД отсутствовали достоверные различия во всех группах, но имела место тенденция к снижению этого показателя во всех группах: карведилол – со $134,2 \pm 12,3$ до $121,9 \pm 7,8$ мм рт.ст. ($p=0,4$), бисопролол – со $131,6 \pm 14,5$ до $119,0 \pm 19,1$ мм рт.ст. ($p=0,6$), небиволол – со $138,2 \pm 16,8$ до $122,8 \pm 12,5$ мм рт.ст. ($p=0,5$). Аналогичные изменения наблюдались при динамике ДАД: с $83,2 \pm 6,3$ до $76,6 \pm 3,2$ мм рт.ст. ($p=0,3$), с $85,0 \pm 12,2$ до $76,9 \pm 7,7$ мм рт.ст. ($p=0,5$), с $86,4 \pm 7,7$ до $77,9 \pm 5,8$ мм рт.ст. ($p=0,4$), соответственно.

ЧСС достоверно уменьшалась при использовании всех изучавшихся β -АБ: в I гр с $89,9 \pm 13,9$ до $76,7,0 \pm 10,3$ уд/мин ($p=0,4$), во II гр с $87,4 \pm 10,9$ до $72,5 \pm 9,2$ уд/мин ($p=0,8$) и в III гр с $85,2 \pm 14,8$ до $70,3 \pm 8,1$ уд/мин ($p=0,4$).

Исходно ФК ХСН в I гр составил в среднем $3,5 \pm 0,5$, во II гр – $3,4 \pm 0,6$ и в III гр – $3,6 \pm 0,4$. По этому показателю группы были исходно сопоставимы. К 6 мес. ФК ХСН во всех 3 группах достоверно уменьшался и в среднем в I гр был равен $2,3 \pm 0,3$ ($p=0,044$), во II гр – $2,1 \pm 0,2$ ($p=0,045$) и в III гр – $2,4 \pm 0,4$ ($p=0,038$). Результаты представлены на рисунке 1.

Отмечено достоверное увеличение ФВ ЛЖ к 6 мес. исследования во всех 3 группах: в I – с $32,4 \pm 6,1$ до $47,2 \pm 4,1\%$ ($p=0,049$); во II – с $31,3 \pm 8,4$ до $46,5 \pm 4,2\%$ ($p=0,047$); в III – с $30,3 \pm 6,9$ до $46,8 \pm 4,0\%$ ($p=0,043$).

При анализе динамики клинического течения ХСН статистически достоверно увеличилась дистанция Т6мх у больных всех трех групп. Исходно по этому показателю группы были сопоставимы. У пациентов I гр (карведилол) к 6 мес. лечения этот показатель увеличился от исходного с $269,4 \pm 18,8$, до $348,4 \pm 32,5$ м ($p=0,04$). Во II гр (бисопролол) показатель Т6мх

Таблица 3

Частота госпитализаций и их причины

Причины госпитализаций	I гр (n=30)	II гр (n=30)	III гр (n=30)
Фатальный ОИМ	0	1	0
Декомпенсация ХСН	5	5	4
Стенокардия	0	1	0
МА	3	2	0
Декомпенсации СД	1	0	1
Обострение ХОБЛ	1	0	2
Некардиоваскулярные причины госпитализации	3	2	1
Всего	13	11	8

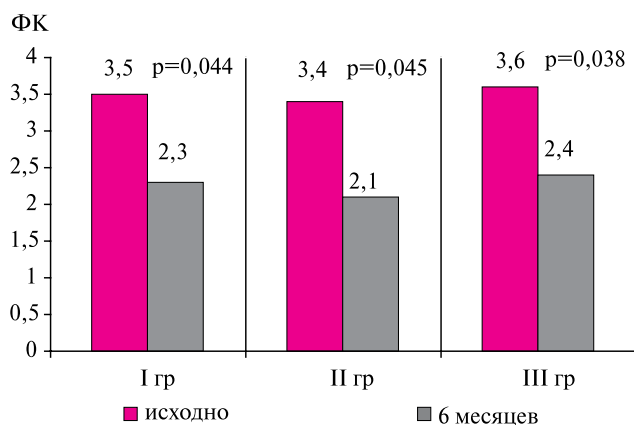


Рис. 1 Динамика ФК ХСН в процессе исследования

увеличился с $281,7 \pm 19,2$ до $344,6 \pm 22,7$ м ($p=0,039$) и в III гр (небиволол) переносимость ФН улучшилась, и дистанция увеличилась с $268,7 \pm 21,3$ до $332,4 \pm 23,2$ м ($p=0,04$).

Таким образом, у пациентов во всех исследуемых группах отмечено позитивное влияние β -АБ на течение ХСН, что проявилось в снижении ФК ХСН, достоверном нарастании ФВ ЛЖ и переносимости ФН.

Динамика уровней нейrogормонов на фоне применения β -АБ

При анализе полученных результатов достоверных различий в содержании про-МНП исходно и через 6 мес. лечения не получено. На начало исследования уровень про-МНП в I гр составил $307,3 \pm 62,5$ фмоль/мл, во II гр – $291,3 \pm 54,3$ и в III гр – $325,78 \pm 66,9$ фмоль/мл. Через 6 мес. наблюдения уровень про-МНП имел тенденцию к снижению, но не достигал достоверных различий и составил: в I гр – $258,3 \pm 47,8$ фмоль/мл ($p=0,536$), во II гр – $248,4 \pm 39,3$ ($p=0,525$), в III гр – $252,8 \pm 49,37$ фмоль/мл ($p=0,384$).

Через 6 мес. терапии карведилолом произошло незначительное снижение уровня альдостерона в сыворотке крови. Если исходно он составил $253,7 \pm 112,8$ пг/мл, то через 6 мес. лечения – $223,2 \pm 233,0$ пг/мл. У пациентов II гр (бисопролол) имела место тенденция к снижению этого показателя с $282,8 \pm 113,74$ пг/мл до $260,2 \pm 146,9$ пг/мл к концу периода наблюдения. Достоверного различия показателей в I и II гр не получено. Изменения уровня альдостерона в III гр (небиволол) в сторону снижения также были не достоверными: $339,0 \pm 129,9$ пг/мл исходно и $306,7 \pm 140,4$ пг/мл на заключительном этапе.

Уровень норадреналина в I гр снижался с $528,1 \pm 129,1$ пг/мл исходно до $464,6 \pm 136,4$ пг/мл; во II гр показатель увеличился с $500,5 \pm 121,0$ пг/мл до $535,6 \pm 90,0$ пг/мл; в III гр содержание норадреналина недостоверно уменьшилось от исходного $573,4 \pm 167,9$ пг/мл до $503,02 \pm 107,9$ пг/мл через 6 мес. терапии (рисунок 2).

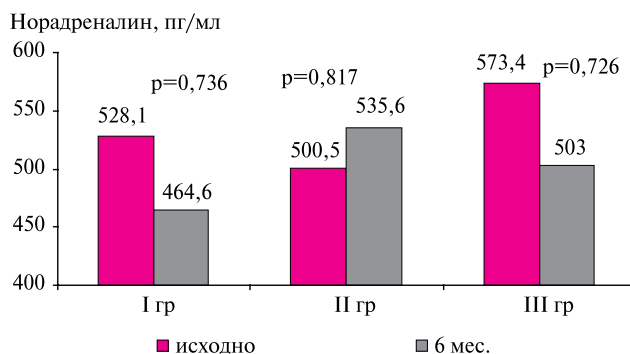


Рис. 2 Динамика уровня норадреналина

Множественный регрессионный анализ полученных данных и обсуждение результатов

Множественный регрессионный анализ дал результаты, позволившие объяснить некоторые противоречия, выявленные при анализе.

Для определения эффективности изучаемых β -АБ в зависимости от исходных клинико-демографических показателей первоначально был выполнен анализ значимости отдельных факторов (таблица 4).

Таким образом, эффективность β -АБ при терапии ХСН значимо зависит от наличия сопутствующей патологии и демографических характеристик. На рисунке 3 представлена сравнительная значимость изученных переменных в отношении эффективности проводимой терапии.

Наличие таких сопутствующих заболеваний как ХПН, МА и анемия в наибольшей степени обуславливает необходимость дифференцированного подхода к назначению β -АБ. У пациентов с ХОБЛ, наоборот, важен сам факт использования β -АБ.

Следует отметить, что изучаемые β -АБ были более эффективны у мужчин и лиц молодого (< 70 лет) возраста.

Коэффициенты бинарной логистической регрессии по зависимой переменной “эффективность” при использовании различных β -АБ представлены в таблице 5.

Таблица 4

Влияние клинико-демографических характеристик на эффективность терапии β -АБ в изучаемой выборке

Независимые переменные (x)	b	1- P
ХПН	-0,559	97,8%
МА	-0,301	97,1%
Анемия	-0,224	96,9%
СД	0,426	94,2%
Возраст > 70 лет	0,911	90,9%
Пол (женщины)	0,962	78,5%
ХОБЛ	2,017	76,8%

Таблица 5

Коэффициенты бинарной логистической регрессии по зависимой переменной “эффективность” при использовании различных β -АБ

Независимые переменные (х)	Карведилол	Бисопролол	Небиволол
МА	-0,317	-0,283	-0,273
анемия	-0,230	-0,228	-0,247
СД	0,442	0,424	0,448
ХОБЛ	2,043	2,005	2,022
Пол (женщины)	0,965	0,959	0,959
ХПН	-0,543	-0,549	-0,501
Возраст > 70 лет	0,934	0,907	0,936

Таблица 6

Анализ эффективности различных β -АБ в зависимости от пола, возраста и сопутствующей патологии.

Независимые переменные (х)	Р (%)		
	карведилол	бисопролол	небиволол
ХПН	2,15	2,35	2,00
МА	2,68	3,05	2,51
Анемия	2,92	3,22	2,57
СД	5,56	6,00	5,02
Возраст > 70 лет	8,78	9,37	7,93
Женщины	20,66	22,13	18,69
ХОБЛ	22,59	23,66	20,32

На основании полученных результатов был выполнен анализ рекомендаций по дифференцированному применению различных β -АБ в зависимости от пола, возраста и сопутствующей патологии (таблица 6).

При ориентации на клинико-демографические параметры для выбора β -АБ в большинстве случаев предпочтение следует отдавать бисопрололу. Однако при анализе, в котором при изучении эффективности препарата не учитывалась частота развития побочных эффектов, были получены несколько иные результаты (таблица 7).

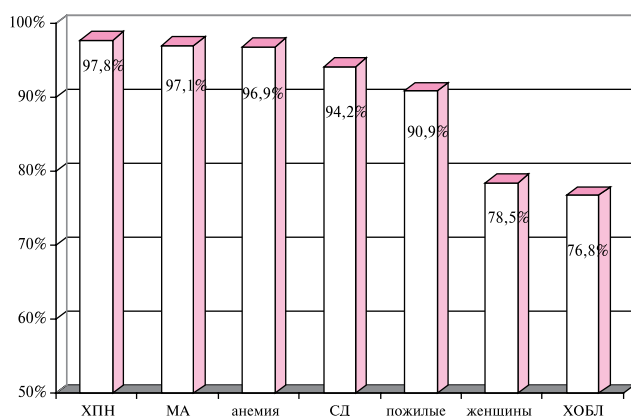


Рис. 3 Сравнительная значимость сопутствующей патологии и демографических характеристик в плане эффективности проводимого лечения.

Таблица 7

Анализ эффективности различных β -АБ в зависимости от пола, возраста и сопутствующей патологии (без учета частоты развития побочных эффектов)

Независимые переменные (х)	Р (%)		
	карведилол	бисопролол	небиволол
ХПН	4,15	4,35	7,78
МА	4,67	5,12	4,61
Анемия	3,92	4,24	4,57
СД	9,56	11,14	10,02
Возраст > 70 лет	12,76	13,24	17,42
Женщины	23,16	24,32	31,14
ХОБЛ	20,64	25,34	21,02

Таким образом, после коррекции зависимой переменной “эффективность” показано, что небиволол является наиболее предпочтительным препаратом у пациентов с ХПН, анемией, пожилых больных и женщин. У всех остальных предпочтением пользуется бисопролол.

Был проведен отдельный анализ эффективности исследуемых β -АБ у женщин с сочетанием других независимых переменных (таблицы 8, 9).

С увеличением количества исследуемых независимых переменных эффективность терапии β -АБ у женщин с ХСН по данным регрессионного анализа повышается. Этот парадокс очевидно связан с относительно невысокими размерами выборки. При сравнении с общими показателями эффективности (таблица 6), у женщин применение β -АБ ассоциировано с более высокой эффективностью при всех переменных, включая ХПН. Наличие у женщины МА и анемии сопряжено с наименее выраженным ответом на лечение по сравнению с другими независимыми составляющими. И, напротив, наличие СД и ХОБЛ было сопряжено с наилучшей терапевтической реакцией на лечение. С учетом профиля переносимости препарата наибольшая эффективность у женщин отмечена при назначении бисопролола во всех подгруппах.

С учетом показателей “чистой эффективности”, т. е. без побочных эффектов препарата, наиболее высокая эффективность небиволола отмечена у всех больных, за исключением пациенток с СД (наибольшая эффективность в группе карведилола) и ХОБЛ (пре-

Таблица 8

Анализ эффективности различных β -АБ у женщин в зависимости возраста и сопутствующей патологии

Независимые переменные (х)	р (%)		
	карведилол	бисопролол	небиволол
Женщины	20,66	22,13	18,69
МА+женщины	15,94	17,65	14,89
МА+анемия+ женщины	13,10	14,57	12,03
МА+анемия+СД+женщины	19,00	20,67	17,63
анемия +женщины	17,15	18,45	15,22
анемия+СД+женщины	24,36	25,69	21,95
СД +женщины	28,84	30,28	26,46
СД+ХОБЛ +женщины	75,76	76,33	73,11
СД+ХОБЛ +женщины+ХПН	64,50	65,06	62,22
ХОБЛ+женщины	66,77	67,85	63,45
ХОБЛ+женщины+ХПН	53,87	54,93	51,26
женщины+ХПН	13,15	14,10	12,22
женщины+пожилые	39,85	41,31	36,95
женщины+ХПН+пожилые	27,80	28,90	26,20

имущество бисопролола). Остальные качественные показатели и особенности распределения принципиально не менялись по сравнению с результатами предыдущего анализа (таблица 8).

Оценивалась также эффективность изучаемых β -АБ в зависимости от исходной концентрации нейrogормонов методом построения кривой функции шансов (рисков) (рисунок 4).

С повышением исходной концентрации альдостерона препаратом выбора служит небиволол, за ним по эффективности следует карведилол, и в последнюю очередь — бисопролол (критерий Лог Ранк 0,417). С ростом исходной концентрации норадреналина препаратом выбора является карведилол, за ним по эффективности следует бисопролол, и в последнюю очередь

Таблица 9

Анализ эффективности различных β -АБ у женщин в зависимости возраста и сопутствующей патологии (без учета частоты побочных эффектов)

Независимые переменные (х)	Р (%)		
	карведилол	бисопролол	небиволол
Женщины	23,16	24,32	31,14
МА+женщины	17,34	19,22	19,46
МА+анемия+ женщины	11,10	17,02	16,33
МА+анемия+СД+женщины	21,45	26,73	28,32
анемия +женщины	14,23	18,21	19,45
анемия+СД+женщины	22,28	23,14	23,21
СД +женщины	38,84	30,28	34,46
СД+ХОБЛ +женщины	75,12	74,26	79,14
СД+ХОБЛ +женщины+ХПН	67,32	65,37	69,11
ХОБЛ+женщины	66,77	67,85	67,45
ХОБЛ+женщины+ХПН	52,82	54,87	51,14
женщины+ХПН	10,11	12,12	16,92
женщины+пожилые	34,12	45,28	49,05
женщины+ХПН+пожилые	23,21	28,92	36,24

— небиволол (критерий Лог Ранк 0,702). С увеличением исходной концентрации про-МНП препаратом выбора служит небиволол, за ним по эффективности следует бисопролол, и практически отсутствует эффективность при приеме карведилола (критерий Лог Ранк 0,439).

Для решения вопроса о выборе β -АБ при различии результатов исследований концентраций альдостерона, норадреналина и про-МНП был выполнен пошаговый логистический бинарный регрессионный анализ с целью определения значимости вышеуказанных лабораторных исследований на эффективность терапии (таблица 10).

Основным лабораторным показателем, на который необходимо ориентироваться при выборе β -АБ, является альдостерон (самый высокий уровень

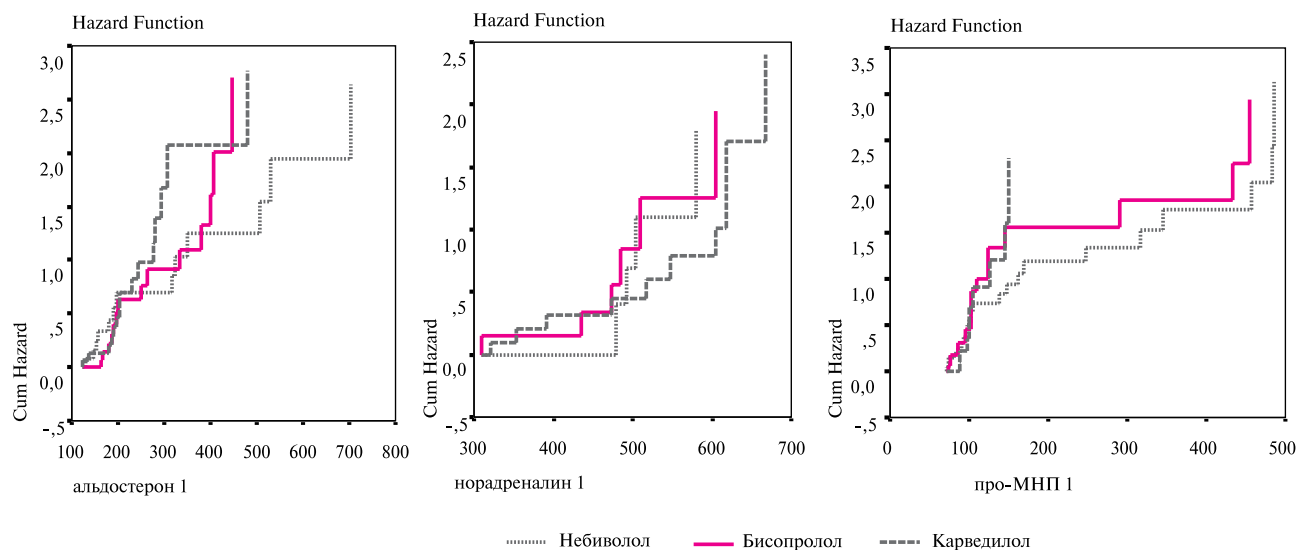


Рис. 4 Эффективность исследуемых β -АБ в зависимости от исходной концентрации нейrogормонов.

Таблица 10

Пошаговый регрессионный анализ эффективности изучаемых β -АБ в зависимости от исходных концентраций нейrogормонов.

	Переменная	Достоверность изменения p	Модель log	Вероятность изменения -2 Log
Step 1	Альдостерон	0,019	-2,751	5,502
	Норадреналин	0,999	0,000	0,000
	Про-МНП	0,997	0,000	0,000
Step 2	Альдостерон	0,013	-3,117	6,234
	Про-МНП	0,049	-1,932	3,863

Таблица 11

Алгоритм дифференцированного назначения β -АБ с ориентацией на сопутствующие заболевания, пол и возраст

	Карведилол	Бисопролол	Небиволол
МА	-	+	-
Анемия	-	+	-
СД	+	+	-
ХОБЛ	-	+	-
Женщины	-	-	+
ХПН	-	-	+
Возраст > 70 лет	-	-	+

Примечание: + имеет преимущество перед другими препаратами, – другие препараты имеют преимущество.

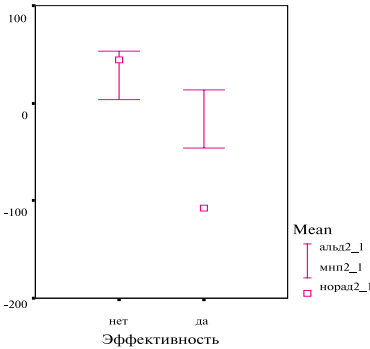


Рис. 5 Взаимосвязь между снижением концентрации нейrogормонов и эффективностью терапии β -АБ.

α -значимости 0,013), за ним следует про-МНП ($\alpha=0,049$) и не рекомендуется ориентироваться на норадреналин (практическое отсутствие значимости $\alpha=0,999$).

При оценке изменения концентраций норадреналина, альдостерона и про-МНП обнаружено, что выраженное снижение концентрации норадреналина четко сопряжено с эффективностью применяемой терапии (рисунок 5).

Выводы

Таким образом, у клиницистов существует возможность выбора – дифференцированный подход к назначению β -АБ в зависимости от исходных клини-

ко-демографических характеристик или исходных концентраций нейrogормонов. Учитывая, что определения уровней альдостерона, норадреналина и про-МНП не являются рутинными лабораторными методами, и широкое внедрение их в реальную клиническую практику сопряжено с определенными, в т.ч., экономическими сложностями, с успехом можно ориентироваться на наличие у пациента сопутствующих заболеваний, его пол и возраст (таблица 11).

Несмотря на то, что настоящее исследование, безусловно, имеет ограничения, связанные с его дизайном и особенностями формирования групп, в клинической практике возможно использование примерного алгоритма дифференцированного назначения β -АБ:

При использовании небиволола требуется более тщательный мониторинг показателей переносимости препарата по сравнению с карведилолом и бисопрололом.

Для обеспечения безопасности терапии ХСН с применением β -АБ необходимо выполнение ряда условий: параллельное применение ИАПФ или БАР; стабильное состояние пациента без необходимости во внутривенной инотропной поддержке и без признаков застойных явлений; индивидуальное титрование дозы β -АБ, своевременное выявление и устранение побочных эффектов [3].

Литература

1. Терещенко С.Н., Джаиани Н.А., Жиров И.В., Ускач Т.М.. Хроническая сердечная недостаточность. Вопросы диагностики и лечения. Москва “Анахарсис” 2006; 72 с.

2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. Москва “ГЭОТАР” 2006; 432 с.

3. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Ж серд недостат 2007.

Пост упила 14/05-2009