

ПОЧЕМУ ПАЦИЕНТАМ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НЕ НАЗНАЧАЮТСЯ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ И КАК ЭТО МОЖНО ИСПРАВИТЬ?

С.Н. Терещенко, И.В. Жиров*

Российский кардиологический научно-производственный комплекс

121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

Почему пациентам с сердечной недостаточностью не назначаются бета-адреноблокаторы и как это можно исправить?

С.Н. Терещенко, И.В. Жиров*

Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

Цель. Определить показания к дифференцированному назначению бета-адреноблокаторов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и изучить эффективность и переносимость такой терапии.

Материал и методы. В исследование были включены 90 больных (50 мужчин (55,6%) и 40 женщин (44,4%); возраст $64,7 \pm 1,9$ лет) ХСН 3-4 ФК (NYHA) ишемической и неишемической этиологии с неадекватной терапией бета-адреноблокаторами (БАБ). Пациенты были рандомизированы на 3 группы в зависимости от принимаемого БАБ: 1-я группа ($n=30$) – бисопролол; 2-я группа ($n=30$) – карведилол; 3-я группа ($n=30$) – небиволол. Длительность наблюдения составила 6 мес. Исходно и через 6 мес всем больным проводились клиническое обследование (физикальное, лабораторное, инструментальное), оценка нежелательных явлений. Выполнен множественный регрессионный анализ для определения вероятности достижения эффективности с использованием различных параметров (достижение целевого ЧСС, летальность, побочные эффекты, госпитализации, показатели теста 6-минутной ходьбы, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), скорость клубочковой фильтрации).

Результаты. Отмечено достоверное увеличение ФВ ЛЖ: в 1-й группе от $32,4 \pm 6,1$ до $47,2 \pm 4,1$ ($p=0,049$), во 2-й группе от $31,3 \pm 8,4$ до $46,5 \pm 4,2$ ($p=0,047$), в 3-й группе от $30,3 \pm 6,9$ до $46,8 \pm 4,0$ ($p=0,043$). Функциональный класс ХСН в 1-й группе снизился с $3,5 \pm 0,5$ до $2,3 \pm 0,3$ ($p=0,044$), во 2-й группе с $3,4 \pm 0,6$ до $2,1 \pm 0,2$ ($p=0,045$) и в 3-й группе с $3,6 \pm 0,4$ до $2,4 \pm 0,4$ ($p=0,038$). Частота госпитализаций из-за декомпенсации ХСН составила, соответственно, 16,7%, 16,7% и 13,3%. Летальность в группах за 6 мес составила 6,7%, 0,0 и 3,3%, соответственно. Найдена зависимость эффективности терапии ХСН БАБ от сопутствующих патологических состояний и демографических характеристик. Наибольшая рефрактерность к терапии ХСН была у пациентов с хронической почечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий и анемией (вероятность эффективности была, соответственно, 2,2%, 2,9%, 3,1%). Наиболее эффективным БАБ для лечения пациентов с ХСН при множественном регрессионном анализе по большинству зависимых переменных был бисопролол ($p=22,13$ против $20,66$ у карведилола и $18,69$ у небиволола).

Заключение. Дифференцированный подход к назначению БАБ в зависимости от исходных клинико-демографических характеристик пациентов может повысить эффективность лечения пациентов с ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, бета-адреноблокаторы, бисопролол.

РФК 2010;6(5):645-651

Why beta-blockers are not prescribed to patients with heart failure and how to improve it?

S.N. Tereshchenko I.V. Zhiron*

Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Aim. To determine indications for differential prescription of beta-blockers in patients with chronic heart failure (CHF) and to study efficacy and safety of beta-blockers therapy.

Material and Methods. Patients ($n=90$; 55.6% of men; aged 64.7 ± 1.9 y.o.) with CHF class 3-4 NYHA of ischemic and non-ischemic etiology with inadequate treatment with beta-blockers were included in the study. Patients were randomized into 3 groups depending on received beta-blocker: group 1 ($n=30$) – bisoprolol, group 2 ($n=30$) – carvedilol, group 3 ($n=30$) – nebivolol. Study duration was 6 months. Clinical examination (physical, laboratory and instrumental tests) and assessment of the adverse events was performed at baseline and after 6 months. Multiple regression analysis was performed to determine the probability of efficiency achievement by using different parameters (target heart rate, mortality, side effects, hospitalization, 6-minute walk test, left ventricle ejection fraction (LV EF), glomerular filtration rate).

Results. Significant increase in LV EF was found: in group 1 from 32.4 ± 6.1 to 47.2 ± 4.1 ($p=0.049$); in group 2 from 31.3 ± 8.4 to 46.5 ± 4.2 ($p=0.047$); in group 3 from 30.3 ± 6.9 to 46.8 ± 4.0 ($p=0.043$). Class NYHA decreased in group 1 from 3.5 ± 0.5 to 2.3 ± 0.3 ($p=0.044$); in group 2 from 3.4 ± 0.6 to 2.1 ± 0.2 ($p=0.045$) and in group 3 from 3.6 ± 0.4 to 2.4 ± 0.4 ($p=0.038$). The hospitalization rate due to heart failure decompensation was 16.7, 16.7 and 13.3%, respectively. Mortality in groups during 6 months was 6.7, 0.0 and 3.3%, respectively. The efficacy of CHF therapy with beta-blockers depended on comorbidity and demographic characteristics. The highest refractoriness to CHF therapy was in patients with chronic kidney failure, atrial fibrillation and anemia (odds efficiency was 2.2, 2.9 and 3.1%, respectively). Bisoprolol was the most effective beta-blocker for the CHF patients treatment according to the majority of dependent variables in multiple regression analysis ($p=22.13$ vs. 20.66 for carvedilol and 18.69 for nebivolol).

Conclusion. A differentiated approach to the beta-blocker prescription depending on the initial clinical and demographic patient characteristics can improve efficacy of the CHF treatment.

Key words: chronic heart failure, beta-blockers, bisoprolol.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(5):645-651

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): izhirov@mail.ru

Современная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности (ХСН) включает в себя хорошо изученные и рекомендованные группы лекарственных средств: ингибиторы АПФ, диуретики, сердечные гликозиды, бета-адреноблокаторы, 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 бета-адреноблокаторы [1,2]. Несмотря на полученные во многих крупных ис-

следованиях очевидные доказательства того, что бета-блокаторы увеличивают продолжительность жизни у больных с систолической ХСН, они по-прежнему недостаточно широко используются в реальной клинической практике [2,4-6]. Виной тому является распространенное мнение о многочисленных противопоказаниях к назначению бета-блокаторов и трудностях на начальных этапах их назначения и в процессе титрования дозы. Многие практикующие врачи считают, что бета-блокаторы могут назначаться небольшому проценту пациентов, и лишь некоторые из них будут хорошо переносить лечение и получат пользу от их назначения [2].

Так, например, в специальном исследовании, проведенном S. Viskin et al. [4], оценивали лечение 606 больных после инфаркта миокарда, наблюдавшихся в 4 университетских клиниках. Оказалось, что бета-блокаторы получали лишь 58% больных, не имевших противопоказаний к их назначению. При этом лишь 11% больных получали их в дозах, хотя бы приближавшихся

Сведения об авторах:

Терещенко Сергей Николаевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им А.Л. Мясникова РКНПК

Жиров Игорь Витальевич – д.м.н., ст.н.с. того же отдела, доцент кафедры скорой медицинской помощи Московского государственного медико-стоматологического университета

к рекомендованным [4].

По данным другого исследования, в котором была ретроспективно проанализирована медицинская документация более чем 200 тыс. больных, перенесших инфаркт миокарда, бета-блокаторы назначались лишь в 38% случаев [5]. Врачи неохотно назначали эти препараты лицам пожилого возраста, пациентам с признаками сердечной недостаточности, а также перенесшим нетрансмуральный инфаркт миокарда или имеющим сопутствующими заболеваниями легких. В этом же исследовании было отмечено, что назначение бета-блокаторов даже больным с относительными противопоказаниями к их использованию способно улучшить прогноз их жизни [5].

Далеко не лучшая картина складывается и при использовании бета-блокаторов у пациентов с ХСН [3-7].

В Российской Федерации проблеме изучения назначения препаратов разных групп пациентам с ХСН был посвящен ряд проектов, объединенных под названием ЭПОХА [6,7]. В проекте ЭПОХА-ХСН были получены следующие данные: бета-блокаторы назначаются лишь 14% пациентам с ХСН, диуретики – 14%, ингибиторы АПФ – 37,2%, сердечные гликозиды – 7%, блокаторы альдостерона – 0,8%. В исследовании Эпоха-О-ХСН изучалось качество амбулаторной помощи больным ХСН. Показано, что 75% пациентов получают ингибиторы АПФ, 57,8% – бета-блокаторы, 41,5% – диуретики, 5,8% – сердечные гликозиды [6,7].

Казалось бы, что ситуация не так и плоха, однако бета-блокаторы, рекомендованные для лечения ХСН, получали только 22,3% пациентов. В остальных случаях использовались пропранолол, атенолол и другие препараты, действительно способные ухудшить клиническое течение и прогноз у пациентов с ХСН [7].

Можно возразить, что эти данные получены в начале этого века и с того момента ситуация должна была улучшиться. Но, к сожалению, как показали результаты клинического исследования SHIFT, это не так [8]. В это исследование были включены 6 505 пациентов с систолической ХСН, а целью исследования было выявление эффективности ЧСС-урежающей стратегии в лечении и прогнозе пациентов данной группы. С учетом дизайна и целей исследования в нем подробно изучались особенности использования различных бета-адреноблокаторов. Так как почти 12% рандомизированных пациентов были из России, считаем целесообразным подробно остановиться на этом вопросе (таблица 1).

Итак, только 23% больных с ХСН ишемической этиологии получали целевые дозы бета-адреноблокаторов, а 11% пациентов препараты данной группы вообще не назначались!

К числу наиболее частых причин, ведущих к отказу от такой терапии, явилось наличие у пациента хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Сле-

Таблица 1. Особенности терапии бета-адреноблокаторами в исследовании SHIFT (n=6505) [по 8]

Показатель	Значение
Пациенты, получавшие бета-блокаторы, n (%)	5 820 (90)
Карведилол	2 604 (40)
Бисопролол	1 486 (23)
Метопролола сулцинат	815 (13)
Метопролола тартрат	618 (10)
Небиволол	198 (3)
Другой препарат	107 (2)
Средняя суточная доза, мг	
Карведилол	25
Бисопролол	6,2
Метопролола сулцинат	89,7
Метопролола тартрат	67,8
Небиволол	5,9
Пациенты, получавшие целевые дозы бета-блокаторов, n (%)	1 488 (23)
Пациенты, получавшие >50% целевой дозы бета-блокаторов, n (%)	3 181 (49)
Пациенты, не получавшие бета-блокаторы, n (%)	685 (11)
Причины неназначения бета-блокаторов, n (%)	
ХОБЛ	235 (35)
Гипотония	127 (19)
Бронхиальная астма	74 (11)
Декомпенсация СН	54 (8)
Головокружение/брадикардия	41 (6)
Слабость	37 (6)
Болезнь Рейно	36 (6)
Периферический атеросклероз	36 (6)
Другое	81 (12)

дует отметить, что этот диагноз сам по себе не является поводом для отказа от назначения бета-адреноблокаторов. В Национальных рекомендациях ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр, 2009) об этом говорится следующим образом: «Наличие хронического бронхита, осложняющего течение ХСН, не является абсолютным противопоказанием к назначению бета-блокаторов. Во всех случаях необходимо сделать попытку к их назначению, начиная с малых доз и придерживаясь медленного титрования. Лишь при обострении симптомов бронхообструкции на фоне лечения бета-блокаторами от их применения придется отказаться. Средством выбора в такой ситуации является использование высокоселективного бета1-блокатора бисопролола (степень доказанности С)» [3]. Таким образом, у нас есть и препарат для такого больного (селективный бета-блокатор бисопролол), и рекомендации, подробно описывающие алгоритмы применения такой терапии у пациентов с ХСН и сочетанной патологией. К сожалению, определенные мифы и психологические опасения приводят к тому, что ряд пациентов

с ХСН не получают высокоэффективной и рекомендованной терапии бета-блокаторами, а в случае их назначения также наблюдаются серьезные ошибки, связанные с выбором средства и его дозы.

В связи с этим представляем вниманию результаты исследования, целью которого явилось определение показаний к дифференцированному назначению бета-адреноблокаторов у пациентов с ХСН и изучение эффективности и переносимости такой терапии.

Материал и методы

Протокол исследования получил одобрение комитета по Этике при ГОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития. В исследование были включены 90 больных: 50 мужчин (55,6%) и 40 женщин (44,4%), средний возраст которых составил $64,7 \pm 1,9$ лет. Основными критериями включения в исследование являлись:

- клинические признаки ХСН, ишемической и неишемической этиологии, развившейся на фоне длительной артериальной гипертензии (АГ), постинфарктного кардиосклероза, атеросклеротического кардиосклероза, дилатационной кардиомиопатии;
- III-IV ФК по классификации NYHA, подтвержденные эхокардиографией (ФВ $\leq 40\%$) и 6-минутным тестом ходьбы (≤ 300 метров);
- регулярная стандартная терапия ХСН, включающая ингибитор АПФ или блокатор ангиотензиновых рецепторов, диуретики, антиагрегант;
- неадекватная терапия бета-адреноблокаторами (применение препаратов из этой группы, не рекомендованных для терапии ХСН).

Основными критериями невключения служили: ХСН вследствие клапанных пороков сердца, а также декомпенсация течения ХСН. Больным отменялся принимаемый ранее бета-блокатор (см. критерии включения), и через 2 недели пациенты были рандомизированы методом конвертов на 3 группы в зависимости от принимаемого бета-блокатора. Пациенты 1-й группы ($n=30$) получали бисопролол (Конкор, NYCOMED) начиная с 2,5 мг однократно в сутки; 2-й группы ($n=30$) – карведилол (Кориол, KRKA) начиная с 12,5 мг/сут (в два приема по 6,25 мг); 3-й группы ($n=30$) – небиволол (Небилет, BERLIN-CHEMIE) начиная с 2,5 мг однократно в сутки.

Во всех группах назначение бета-блокаторов начиналось с минимальной терапевтической дозы с последующей ее титрацией каждые 2 недели до максимально переносимой с учетом почечной функции. При возникновении брадикардии, гипотонии, атриовентрикулярной блокады или усиления ее степени доза препарата уменьшалась. Бета-блокатор принимался параллельно с остальными компонентами стандартной схемы терапии ХСН.

Длительность наблюдения составила 6 месяцев. Ис-

ходно и через 6 месяцев всем больным проводилась оценка клинического состояния (исследовались динамика функционального класса ХСН, оценка нежелательных явлений, лабораторное обследование). Последнее включало определение липидного профиля (общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой и высокой плотности (ЛПНП, ЛПВП), триглицериды). Кроме того, выполнялись эхокардиография, 6-минутный тест ходьбы. С целью безопасности проводимой терапии исследовался уровень креатинина, мочевины, трансаминаз, которые также контролировались на первом и последнем визите наблюдения. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определялась по формуле Кокрофта-Голта.

Статистическую обработку результатов исследования проводили в программе SPSS for Windows 11.5. Различия средних величин, а также корреляционные связи признавались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. В случае представления данных в виде $M \pm m$, M соответствует среднему арифметическому, m – стандартной ошибке среднего.

При проведении множественного регрессионного анализа использовали следующие параметры. Эффективность определялась в период наблюдения по совокупности показателей:

1. достижению уровня целевого ЧСС;
2. отсутствию летальности;
3. отсутствию побочных эффектов;
4. отсутствию госпитализации;
5. отсутствию снижения показателей теста ходьбы;
6. отсутствию снижения ФВ;
7. отсутствию снижения СКФ.

Вероятность достижения эффективности по препаратам в зависимости от сочетания независимых переменных (P) рассчитывалась по формуле:

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

$$\text{где } z = b_1 \times x_1 + b_n \times x_n.$$

Результаты

Клиническая эффективность применения изучаемых бета-блокаторов у больных ХСН

Исходно сравниваемые группы были сопоставимы по изучавшимся клинико-демографическим характеристикам. Давность ХСН составляла 1-12 лет (в среднем 6,5 лет). ХСН III ФК была выявлена у 63 (70%) пациентов, IV ФК – у 27 (30%) больных. Частота сопутствующих патологических в исследуемых группах состояний представлена в таблице 2.

Средняя доза карведилола в течение исследования составила 47 мг, бисопролола – 8,4 мг, небиволола – 7,6 мг. В целом, отмечена хорошая переносимость исследуемых препаратов. Частота развития побочных эффектов представлена в таблице 3.

Таблица 2. Частота встречаемости сопутствующей патологии

	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)
Артериальная гипертония, n (%)	27(90)	27(90)	28(93)
ОНМК в анамнезе, n (%)	6(20)	5(16,6)	5(16,6)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	9(30)	10(33,3)	10(33,3)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	22(73,3)	21(70)	22(73,3)
Стабильная стенокардия, n (%)	20(66,7)	21(70)	20(66,7)
Дилатационная кардиомиопатия, n (%)	3(10)	4(13,3)	4(13,3)
Фибрилляция предсердий, n (%)	12(40)	13(43,3)	13(43,3)
ХОБЛ, n (%)	5(13,3)	4(10)	4(10)
Анемия, n (%)	4(6,7)	3(3)	4(6,7)
ХПН, n (%)	5(16,7)	6(20)	5(16,7)

По всем показателям $p > 0,05$. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН – хроническая почечная недостаточность

Таблица 3. Частота развития побочных эффектов

Нежелательный эффект	1 группа	2 группа	3 группа
Гипотония	2	3	6
Брадикардия	2	1	4
Атриовентрикулярная блокада 1 ст.	0	0	2

В 1-й группе завершили исследование 28 (93,3%) больных, при этом зарегистрировано 2 (6,7%) смертельных исхода. У одного пациента через 2,5 месяца участия в исследовании развился острый инфаркт миокарда, осложненный кардиогенным шоком. Второй случай зарегистрирован через 3,5 мес от начала исследования и был связан с прогрессированием ХСН. Во 2-й группе все пациенты закончили исследование. В 3-й группе закончили период наблюдения 28 пациентов. Через 3 месяца от начала наблюдения зарегистрирован 1 (3,3%) смертельный случай в результате терминальной ХСН и один случай острого цистита (3,3%) на 2-й день приема препарата. В последнем случае потребовалась отмена препарата из-за развития острого цистита на 2-й день приема. Препарат был временно отменен, симптомы цистита регрессировали, а при возобновлении приема небиволола вновь появилась клиническая картина цистита. Исследуемый препарат пациентке больше не назначался, и она выбыла из даль-

нейшего наблюдения.

Таким образом, окончательный анализ результатов был проведен в 1 группе у 30 пациентов, во 2 и 3 группах у 28 больных.

Госпитализация по поводу декомпенсации ХСН в 1-й группе потребовалась 5 (16,7%) пациентам, во 2-й группе – 5 (16,7%) больным, и в 3-й группе – 4 (13,3%) пациентам. По причине острого ИМ и нестабильной стенокардии были госпитализированы по 1 (3,33%) пациенту во 2-й группе. Обострение ХОБЛ потребовало стационарного лечения у одного пациента в 1 группе и у 2 человек в 3-й группе.

По иным причинам (пневмония, обострение язвенной болезни и др.) были госпитализированы 3 (10%) пациента в 1-й группе, 2 (6,7%) – во 2-й группе и 1 (3,3%) – в 3-й группе.

При анализе динамики АД не было выявлено достоверных различий ни в одной из групп, но отмечалась тенденция к снижению показателя во всех группах, а ЧСС достоверно уменьшилась при использовании всех изучавшихся бета-адреноблокаторов (таблица 4).

Исходно ФК ХСН в 1-й группе составлял в среднем $3,5 \pm 0,5$, во 2-й группе – $3,4 \pm 0,6$ и в 3-й группе – $3,6 \pm 0,4$. По данному показателю группы были исходно сопоставимы. Через 6 месяцев ФК ХСН во всех группах достоверно уменьшился (рисунок 1) и составил к концу исследования, соответственно, $2,3 \pm 0,3$

Таблица 4. Динамика АД в исследуемых группах на фоне проводимого лечения

Показатель	1 группа		2 группа		3 группа	
	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес
САД	131,6±14,5	119,0±19,1	134,2±12,3	121,9±7,8	138,2±16,8	122,8±12,5
ДАД	85,0±12,2	76,9±7,7	83,2±6,3	76,6±3,2	86,4±7,7	77,9±5,8
ЧСС	89,9±7,9	71,7±5,3*	87,4±8,9	69,5±6,2*	86,2±4,8	70,3±3,1*

* – $p < 0,05$ при сравнении с исходными значениями

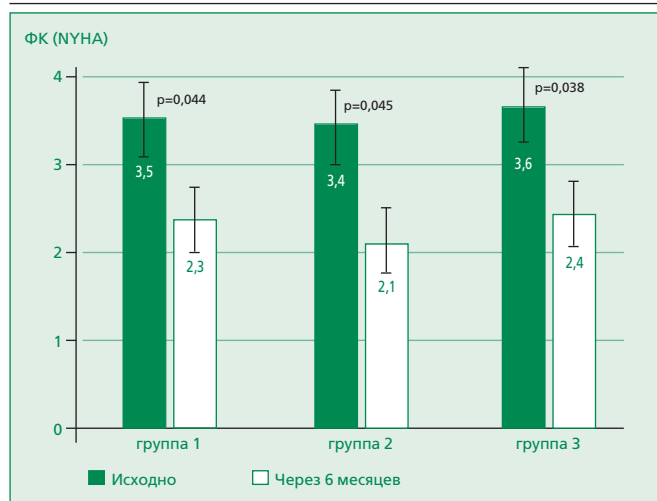


Рисунок 1. Динамика ФК ХСН в процессе исследования

($p=0,044$), $2,1 \pm 0,2$ ($p=0,045$) и $2,4 \pm 0,4$ ($p=0,038$).

Отмечено достоверное увеличение ФВ ЛЖ через 6 месяцев во всех группах – от $32,4 \pm 6,1$ до $47,2 \pm 4,1\%$ ($p=0,049$) в 1-й группе, от $31,3 \pm 8,4$ до $46,5 \pm 4,2\%$ ($p=0,047$) во 2-й группе и от $30,3 \pm 6,9$ до $46,8 \pm 4,0\%$ ($p=0,043$) в 3-й группе.

При анализе динамики клинического течения ХСН было отмечено статистически достоверное увеличение дистанции 6-минутного теста ходьбы у больных всех групп. По данному показателю группы исходно были сопоставимы. Так, у пациентов 1-й группы через 6 месяцев лечения этот показатель увеличился с $269,4 \pm 18,8$, до $348,4 \pm 32,5$ м ($p=0,04$). Во 2-й группе у пациентов проходимость дистанция увеличилась с $281,7 \pm 19,2$ до $344,6 \pm 22,7$ м ($p=0,039$), а в 3-й группе – с $268,7 \pm 21,3$ до $332,4 \pm 23,2$ м ($p=0,04$).

Множественный регрессионный анализ полученных данных

Для определения эффективности изучаемых бета-адреноблокаторов в зависимости от исходных клинико-демографических показателей первоначально было проведено анализ значимости отдельных факторов (таблица 5).

Данный анализ показал, что эффективность терапии ХСН бета-адреноблокаторами значимо зависит от наличия сопутствующей патологии и демографических характеристик.

В регрессионной модели с увеличением коэффициента b уменьшается значимость отдельных переменных для параметра, в отношении которого строится регрессионная модель. Таким образом, у пациентов с ХОБЛ важен сам факт использования бета-адреноблокаторов. Напротив, клинические переменные ХПН, мерцательная аритмия и анемия (имеющие в регрессионной модели наименьшее значение коэффициента b) требуют необходимость дифференцированного

Таблица 5. Влияние клинико-демографических характеристик на эффективность терапии бета-адреноблокаторами в изучаемой выборке

Независимые переменные (x)	b	1-P
ХПН	-0,559	97,8%
ФП	-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%

ХПН – хроническая почечная недостаточность,
ФП – фибрилляция предсердий, СД – сахарный диабет,
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

подхода к назначению бета-адреноблокаторов.

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

Полученные данные в отношении вероятности клинического улучшения на фоне применения бета-адреноблокатора подтверждают наши выводы, полученные при изучении коэффициента регрессии. Наибольшая рефрактерность к терапии ХСН отмечается у пациентов с наличием ХПН, фибрилляции предсердий и анемии (вероятность, соответственно, равна 2,2%, 2,9%, 3,1%). Следовательно, в данных подгруппах пациентов особенно важно назначение бета-адреноблокатора, обладающего наивысшей клинической эффективностью именно при наличии данной переменной.

Коэффициенты бинарной логистической регрессии по зависимой переменной «эффективность» при использовании различных бета-адреноблокаторов представлены в таблице 6.

На основании полученных результатов был проведен анализ рекомендаций по дифференцированному применению различных бета-адреноблокаторов в зависимости от пола, возраста и сопутствующей патологии (таблица 7).

Таким образом, исходя из использованной математической модели, эффективность терапии ассоциирована с увеличением показателя P .

Наиболее эффективным бета-адреноблокатором для лечения женщин с ХСН является бисопролол (значение P равно 22,13), затем идет карведилол (20,66) и последним – небиволол (18,69). Кроме того, во всех подгруппах пациентов в зависимости от наличия каких-либо клинико-демографических характеристик мы также отметили превосходство бисопролола над карведилолом и небивололом.

Однако при проведении анализа, в котором при из-

Таблица 6. Коэффициенты бинарной логистической регрессии по зависимой переменной «эффективность» при использовании различных бета-адреноблокаторов

Независимые переменные (x)	Р(%)		
	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 7. Анализ эффективности различных бета-адреноблокаторов в зависимости от пола, возраста и сопутствующей патологии

Независимые переменные (x)	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 старше 70 лет	8,78	9,37	7,93
Женщины	20,66	22,13	18,69
ХОБЛ	22,59	23,66	20,32

Таблица 8. Анализ эффективности различных бета-адреноблокаторов в зависимости от пола, возраста и сопутствующей патологии (без учета частоты развития побочных эффектов)

Независимые переменные (x)	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 старше 70 лет	12,76	13,24	17,42
Женщины	23,16	24,32	31,14
ХОБЛ	20,64	25,34	21,02

учении эффективности препарата не учитывалась частота развития побочных эффектов, были получены несколько иные результаты (таблица 8).

На результаты данного регрессионного анализа значимое влияние оказывали как параметры эффективности изучавшихся бета-адреноблокаторов, так и их профиль переносимости. После корректировки зависимой переменной "эффективность" показано, что не-

биволол является наиболее предпочтительным препаратом в группах ХПН, анемии, пожилых пациентов и женщин. Во всех остальных подгруппах наиболее целесообразным препаратом является бисопролол. Однако с учетом общей изучавшейся эффективности наиболее сбалансированным препаратом для лечения ХСН в обсуждаемой выборке представляется бисопролол. На фоне применения небиволола отмечается более высокая частота возникновения побочных эффектов, в том числе требующих отмены лечения. Учет этого и тщательное титрование дозы препарата позволяет избежать нежелательных явлений в процессе лечения и повысить эффективность терапии пациентов с ХСН, особенно страдающих заболеваниями почек. Использование карведилола является эффективным при сочетании ХСН и сахарного диабета.

Обсуждение результатов

Во всех исследуемых группах отмечено позитивное влияние проводимой терапии на течение ХСН, что проявилось в снижении ФК ХСН, достоверном нарастании ФВ ЛЖ и переносимости физической нагрузки.

Эффективность терапии ХСН бета-адреноблокаторами значимо зависит от наличия сопутствующей патологии и демографических характеристик. Наличие таких сопутствующих заболеваний, как ХПН, ФП и анемия, в наибольшей степени обуславливает необходимость дифференцированного подхода к назначению бета-адреноблокаторов. У пациентов с ХОБЛ, наоборот, важен сам факт использования бета-адреноблокаторов. Следует отметить, что изучаемые бета-адреноблокаторы были более эффективными у мужчин и лиц до 70 лет.

С увеличением количества изучавшихся независимых переменных эффективность терапии бета-адреноблокаторами у женщин с ХСН, по данным регрессионного анализа, повышается. Этот парадокс, очевидно, связан с относительно небольшими размерами выборки. Наличие у женщины с ХСН ФП и анемии сопряжено с наименее выраженным ответом на лечение по сравнению с другими изучавшимися независимыми переменными. И, напротив, имеющиеся сахарный диабет и ХОБЛ были сопряжены с наилучшим терапевтическим ответом на лечение. С учетом профиля переносимости препарата наибольшая эффективность у женщин отмечена при использовании бисопролола во всех подгруппах.

«Тяжесть» клинического действия небиволола и связанные с этим побочные эффекты заслуживают пристального внимания. Как указывалось выше, недостаточное назначение бета-адреноблокаторов пациентам с ХСН связано, в том числе, с мнением врачей о небезопасности такой терапии [4,5]. Назначение бета-адреноблокатора с наименее приемлемым профилем пе-

реносимости (в нашем исследовании это был небиволол), вероятно, может усугубить это представление. С нашей точки зрения, наилучшим выходом из положения является назначение препарата с наилучшими показателями эффективности и безопасности (у больных изучаемой выборки это бисопролол), так как даже при наличии сопутствующей патологии пациенты могут получать лекарственные средства из группы бета-адреноблокаторов.

Факт того, что бисопролол (Конкор®) показывает свою эффективность в группах с наиболее «сложным» прогнозом, был недавно показан в двух специальных анализах. В одном из них изучали эффективность бисопролола в исследовании CIBIS-II в зависимости от почечной функции (2 622 пациента с ХСН III-IV ФК) [9]. Бисопролол показал свою эффективность во всех подгруппах в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (менее 45, 45-60, 60-75, более 75 мл/мин на 1,73 м²) в отношении общей смертности, общей смертности или госпитализации по поводу ХСН и только госпитализации по поводу ХСН (р для гетерогенности, соответственно, 0,81, 0,66, 0,71) [9].

В другом анализе у 655 пациентов с ХСН III-IV ФК сравнивали эффективность бисопролола и карведилола [10]. Назначение этих препаратов было одинаково эффективным за исключением факта более быстрого и легкого титрования бисопролола до целевой дозы, а также того, что на фоне терапии бисопрололом достоверно чаще происходило восстановление синусового ритма

у пациентов с фибрилляцией предсердий (48% vs 16%; $p=0,03$) по сравнению с карведилолом [10].

Важным результатом этих работ явился факт безопасности грамотного использования бета-адреноблокаторов у пациентов с наиболее тяжелыми формами ХСН и сопутствующей патологией [9, 10].

Заключение

Дифференцированный подход к назначению бета-адреноблокатора в зависимости от исходных клинико-демографических характеристик пациентов и профиля эффективности и переносимости самого препарата является наиболее важным аспектом, повышающим приверженность врачей терапии пациентов с ХСН лекарственными средствами данной группы.

При использовании небиволола требуется более тщательный мониторинг показателей переносимости препарата по сравнению с карведилолом и бисопрололом (Конкор®). Для того чтобы обеспечить безопасность терапии ХСН с применением бета-адреноблокаторов необходимо выполнение ряда условий: параллельное применение ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину, стабильное состояние пациента без необходимости во внутривенной инотропной поддержке и без признаков застойных явлений, индивидуальное титрование дозировки бета-адреноблокаторов, своевременное выявление и устранение побочных эффектов [3].

Литература

1. Tereshchenko S.N., Dzhaiani N.A., Zhirov I.V., Uskach T.M. Chronic heart failure. Problems of diagnosis and treatment. M.: Anakharsis; 2006. Russian (Терещенко С.Н., Джаиани Н.А., Жиров И.В., Ускач Т.М. Хроническая сердечная недостаточность. Вопросы диагностики и лечения. М.: Анахарсис; 2006).
2. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T. Chronic heart failure. Selected lectures on cardiology. M.: GEOTAR; 2006. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: ГЭОТАР; 2006).
3. National recommendations of VNOK and SSHF on the diagnostics and treatment of chronic heart failure (third review). Serdechnaya nedostatochnost 2010; 11(1):1-40. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (третий пересмотр). Комитет экспертов ВНОК и ОССН. Сердечная недостаточность 2010; 11(1): 1-40).
4. Viskin S., Kitzis I., Lev E. et al. Treatment with beta-adrenergic blocking agents after myocardial infarction: from randomized trials to clinical practice. J Am Coll Cardiol 1995; 25(6): 1327-1332.
5. 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(8): 489-497
6. Ageev F.T., Danielyan M.O., Mareev V.Yu. et al. Patients with chronic heart failure in Russia's outpatient practice: the contingent features, diagnosis and treatment (studies of

- EPOHA-O-HSN). Serdechnaya nedostatochnost 2004;5 (1):4-7. Russian (Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Сердечная недостаточность 2004;5 (1):4-7).
7. Ageev F.T., Belenkov Yu.N., Fomin I.V. et al. Prevalence of chronic heart failure in the European part of Russia – the data of EPOHA-HSN. Serdechnaya Nedostatochnost 2006;7 (1): 112-115 (Ageev F.T., Belenkov Yu.N., Fomin I.V. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. Сердечная Недостаточность 2006;7 (1): 112-115).
8. Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. on behalf of the SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010;376(9744):875-85.
9. Castagno D., Jhund P., McMurray J. et al. Improved survival with bisoprolol in patients with heart failure and renal impairment: an analysis of the cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II) trial. Eur J Heart Fail 2010; 12(6): 607-616.
10. Konishi M., Haraguchi G., Kimura S. et al. Comparative Effects of Carvedilol vs Bisoprolol for Severe Congestive Heart Failure. Circ J 2010; 74(6): 1127-1134.

Поступила 04.10.2010
Принята в печать 12.10.2010