

Терапия бета-адреноблокатором небивололом и профилактика острых ишемических осложнений у пожилых пациентов с сердечной недостаточностью*

Г. Амброзио¹, М.Д. Флатер², М. Бём³, А. Коен-Солал⁴, А. Мирроне¹, Ф. Маскагни⁵, Г. Спинуччи¹, М.Г. Конти¹, Д.Дж. Ван Велдхьюзен⁶, Л. Тавацци⁷, А.Дж.С. Коатс⁸

¹Division of Cardiology, University of Perugia School of Medicine, Перуджа, Италия; ²Clinical Trials and Investigation Unit, Royal Brompton and Harefield NHS Trust, Лондон, Великобритания; ³Klinik für Innere Medizin III, Universität des Saarlandes, Хомбург/Саар, Германия; ⁴INSERM U942; Faculté Paris 7 Paris Diderot; Hôpital Lariboisière, Париж, Франция; ⁵Data Management & Biometry Unit, CAST and TRIAL, Поццо делла Чiana, Италия; ⁶Department of Cardiology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Гронинген, Нидерланды; ⁷Department of Cardiology, IRCCS Policlinico San Matteo, Павия, Италия; ⁸Faculty of Medicine, University of Sydney, Сидней, Австралия

β -blockade with nebivolol for prevention of acute ischaemic events in elderly patients with heart failure*

G. Ambrosio¹, M.D. Flather², M. Böhm³, A. Cohen-Solal⁴, A. Murrone¹, F. Mascagni⁵, G. Spinucci¹, M.G. Conti¹, D.J. van Veldhuisen⁶, L. Tavazzi⁷, A.J.S. Coats⁸

¹Division of Cardiology, University of Perugia School of Medicine, Perugia, Italy; ²Clinical Trials and Investigation Unit, Royal Brompton and Harefield NHS Trust, London, UK; ³Klinik für Innere Medizin III, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar, Germany; ⁴INSERM U942; Faculté Paris 7 Paris Diderot; Hôpital Lariboisière, Paris, France; ⁵Data Management & Biometry Unit, CAST and TRIAL, Pozzo della Chiana, Italy; ⁶Department of Cardiology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; ⁷Department of Cardiology, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy; ⁸Faculty of Medicine, University of Sydney, Australia

Цель. В дополнительном анализе результатов исследования SENIORS изучали, обладает ли терапия небивололом дополнительными благоприятными эффектами при сердечной недостаточности (СН). В частности, анализ должен был ответить на вопрос, способна ли терапия небивололом снизить частоту сердечных ишемических осложнений у пациентов с СН ишемического генеза.

Материал и методы. В многоцентровом, двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании SENIORS участвовали 2128 пожилых пациентов в возрасте ≥ 70 лет с СН. У большинства участников исследования SENIORS (68,2 %) СН была осложнением ишемической болезни сердца (ИБС). Группы плацебо и небиволола состояли из 717 и 735 больных, соответственно. Основной комбинированной конечной точкой являлась частота сердечных ишемических осложнений: смерть либо госпитализация по поводу инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии, внезапная сердечная смерть за 2 года наблюдения.

Результаты. Терапия небивололом ассоциировалась со снижением риска ишемических осложнений на одну треть. Частота комбинированной конечной точки в группе плацебо составила 15,9 % vs 10,7 % в группе небиволола ($p=0,008$). Этот благоприятный эффект не зависел от возраста и пола пациентов, а также от значений фракции выброса. В подгруппе пациентов с СН неишемической этиологии отсутствовали различия в частоте комбинированной конечной точки между группами плацебо и небиволола.

Заключение. Небиволол эффективно снижал частоту сердечных ишемических осложнений у пациентов с СН ишемического генеза. Профилактика ишемических осложнений может являться дополнительным благоприятным эффектом β -адреноблокады у больных с СН и ИБС.

Aim. This subanalysis of the Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Hospitalisation in Seniors with Heart Failure (SENIORS) investigates whether treatment with nebivolol, a β -blocker with nitric

[*Адаптированный перевод из журнала Heart 2011;97:209-214].

oxide-releasing properties, can provide additional benefits besides its effects on heart failure (HF), by reducing cardiac ischaemic events in patients with HF of ischaemic aetiology.

Material and methods. A double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre trial of nebivolol in 2128 elderly patients. For this analysis, data were extracted for 2128 elderly (≥ 70 years) HF patients in whom coronary artery disease (CAD) was the underlying aetiology (68,2 %; 717 placebo-treated patients and 735 assigned to nebivolol). The main endpoint was the composite of cardiac ischaemic events at 2 year follow-up: death/hospitalisation for myocardial infarction, unstable angina or sudden death, as originally identified in the case report form.

Results. At follow-up, nebivolol treatment was associated with a one-third reduction in the risk of ischaemic events, the composite endpoint occurring in 15,9 % of placebo and 10,7 % of nebivolol-treated patients (HR 0,68; 95 % CI 0,51 to 0,90; $p=0,008$). This effect was independent of age, gender and ejection fraction. No difference in this composite endpoint was observed in the subgroup of patients of non-ischaemic aetiology.

Conclusion. Nebivolol was effective in reducing cardiac ischaemic events in patients with HF of ischaemic aetiology. The prevention of ischaemic events can be an additional beneficial effect of β -blockade in HF patients with underlying CAD.

Сердечная недостаточность (СН) — широко распространенный синдром, который характеризуется повышенным риском инвалидизации и смертности. Распространенность СН нарастает с возрастом [1]. Было показано, что прогрессирование СН сопровождается повышением активности симпатической (СНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС). Способность β -адреноблокаторов (β -АБ) уменьшать этот неблагоприятный эффект лежит в основе использования этой группы препаратов в лечении СН [2]. Результаты выполненных за последние 20 лет крупных, рандомизированных, контролируемых исследований и мета-анализов контролируемых исследований убедительно продемонстрировали благоприятное действие терапии β -АБ в плане снижения заболеваемости и смертности при СН [3-8].

β -АБ традиционно применяются для лечения хронической стабильной стенокардии [9]. Терапия β -АБ является эффективным методом вторичной профилактики смерти и ишемических осложнений у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [10-13]. Поскольку ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляет собой ведущую причину развития СН [14], представляется важным изучить, способна ли долгосрочная терапия β -АБ уменьшать частоту ишемических осложнений при СН, а также можно ли объяснить эффективность лечения препаратами этой группы снижением частоты ишемических осложнений. До настоящего времени, этот вопрос оставался недостаточно изученным, поскольку в проведенных ранее исследованиях проспективно не оценивалось влияние терапии β -АБ на частоту клинических исходов у больных с СН ишемической этиологии.

Среди множества β -АБ, рекомендуемых в различных клинических руководствах, следует выделить небиволол, β_1 -селективный АБ с вазодилатирующими свойствами, которые, по-видимому, обусловлены усилением высвобождения оксида азота (NO) [15]. В исследовании SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Hospitalisation in Seniors with Heart Failure) небиволол, назначаемый в сочетании со стандартной терапией, снижал частоту смерти от любых причин (ОС) и госпитализации вследствие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пожилых пациентов с СН в возрасте ≥ 70 лет [16]. Этот благоприятный эффект проявлялся независимо от исходных значений фракции выброса (ФВ) [17]. Дополнительное позитивное действие небиволола может быть обусловлено тем, что у больных с сочетанием СН и хронической ИБС повышение биоактивности NO

оказывает антиишемический протективный эффект в отношении ишемического повреждения миокарда, за счет коронарной вазодилатации и уменьшения активации тромбоцитов и лейкоцитов [18].

Целью настоящего дополнительного анализа результатов исследования SENIORS было изучение возможного снижения частоты ишемических осложнений при долгосрочной терапии β -АБ небивололом у пациентов с СН ишемического генеза.

Методы

Методы и основные результаты исследования SENIORS были описаны ранее [16]. В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом исследовании SENIORS оценивался эффект лечения небивололом, в сравнении с приемом плацебо у получающих стандартную терапию пожилых больных с СН. К основным критериям включения относились возраст ≥ 70 лет, хроническая СН, а также наличие, как минимум, одного из следующих признаков: госпитализация в последние 12 мес. и выписка с диагнозом застойной СН, либо значения ФВ левого желудочка (ФВЛЖ) ≤ 35 %. Титрация изучаемого препарата выполнялась в течение 4-16 нед., от начальной дозы 1,25 мг/сут. до целевой 10 мг/сут.

Участники исследования. В целом, 2128 пациентов (1067 в группе небиволола и 1061 в группе плацебо) вошли в общий анализ данных в группах рандомизации (intention-to-treat). В настоящем апостериорном анализе была использована база данных исследования SENIORS, с дополнительным выделением подгруппы больных с СН ишемической этиологии.

Основная конечная точка. В исследовании SENIORS основной комбинированной конечной точкой была частота ОС и госпитализации вследствие ССО [16]. Все случаи смерти классифицировались экспертным комитетом как сердечно-сосудистые, не сердечно-сосудистые и имеющие неустановленную этиологию. Госпитализация вследствие ССО включала в себя случаи острого ИМ (ОИМ), нестабильной стенокардии (НС), ухудшения течения СН, кардиогенного шока, нарушений сердечного ритма, инсульта (МИ), поражения периферических артерий, расслаивающей аневризмы либо разрыва аневризмы аорты, оперативных или инвазивных вмешательств, кровотечений, транзиторной ишемической атаки (ТИА) и тромбозомболических (ТЭО) либо сосудистых осложнений. Продолжительность госпитализации должна была составлять не менее 24 ч. Случаи госпитализации вследствие ССО, запланированные до рандомизации либо свя-

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов с ИБС.

Признак	Группа плацебо (n=717)	Группа небиволола (n=735)
<i>Демографические и клинические характеристики</i>		
Возраст (лет)	75,8±4,3	75,7±4,5
Женщины	252 (35,1 %)	297 (40,4 %)*
ИМТ (кг/м ²)	26,6±3,8	26,9±3,9
<i>ФК по классификации NYHA</i>		
I	14 (2,0 %)	21 (2,9 %)
II	395 (55,1 %)	410 (55,8 %)
III	289 (40,3 %)	288 (39,2 %)
IV	19 (2,6 %)	16 (2,2 %)
<i>ФВ</i>		
Средняя ФВ %	37,2±12,2	37,0±12,5
≤35 %	430 (60,0 %)	439 (59,7 %)
<i>Гемодинамические и лабораторные характеристики</i>		
ЧСС (уд/мин)	78,5±13,8	78,5±13,5
САД (мм рт. ст.)	141,3±21,1	140,5±20,5
ДАД (мм рт. ст.)	81,5±11,6	81,3±10,7
Кр (μмоль/л)	101,2±32,5	100,5±35,7
<i>Данные анамнеза</i>		
Курение	30 (4,2 %)	30 (4,1 %)
Аорто-коронарное шунтирование в анамнезе	81 (11,3 %)	84 (11,4 %)
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе	29 (4,0 %)	43 (5,9 %)
ИМ в анамнезе	365 (50,9 %)	365 (49,7 %)
АГ	480 (66,9 %)	484 (65,9 %)
ГЛП	364 (50,8 %)	386 (52,5 %)
СД	189 (26,4 %)	209 (28,4 %)
АВ блокада	26 (3,6 %)	30 (4,1 %)
ФП	238 (33,2 %)	222 (30,2 %)
<i>Принимаемые препараты</i>		
Диуретики	625 (87,2 %)	647 (88,0 %)
ИАПФ	611 (85,2 %)	622 (84,6 %)
БРА	44 (6,1 %)	40 (5,4 %)
Антагонисты альдостерона	220 (30,7 %)	225 (30,6 %)
Сердечные гликозиды	303 (42,3 %)	295 (40,1 %)
Антиаритмические препараты	156 (21,8 %)	147 (20,0 %)
Непрямые антикоагулянты	130 (18,1 %)	110 (15,0 %)
Аспирин	434 (60,5 %)	457 (62,2 %)

Примечание: данные представлены в виде абсолютных и относительных (%) значений, а также в виде “среднее значение ± стандартное отклонение” для непрерывных переменных; * $p=0,039$; Кр — креатинин.

занные с выполнением предусмотренных протоколом исследования процедур, не включались в анализ частоты конечной точки. Все остальные случаи относились к госпитализации не сердечно-сосудистой либо неустановленной этиологии.

Любые случаи внезапной смерти (ВС), не имевшие установленных причин (в т.ч., не связанные с документированными нарушениями сердечного ритма), рассматривались в качестве учетных. Они включали в себя: 1) мгновенную ВС в присутствии свидетелей, без предшествующей симптоматики; 2) ВС в присутствии свидетелей, наступившую в течение 24 ч от развития синдрома боли в грудной клетке, синкопе, острого отека легких или кардиогенного шока; 3) ВС без присутствия свидетелей, при условии исключения всех иных причин смерти.

В соответствии с целями и задачами настоящего анализа, основная комбинированная конечная точка вклю-

чала в себя такие сердечные ишемические осложнения, как госпитализация либо смерть вследствие ОИМ или НС и ВС. Дополнительными конечными точками были частота госпитализации либо смерти вследствие ОИМ или НС, а также частота ВС. Информация о частоте этих событий (время до регистрации первого события, согласно мнению экспертного комитета) была получена из базы данных исследования SENIORS. Частота ишемических осложнений дополнительно анализировалась в зависимости от пола, возраста, наличия сахарного диабета (СД) и значений ФВ — основных демографических и клинических характеристик, регистрировавшихся в исследовании SENIORS [16].

Статистический анализ. Все показатели были представлены в виде “среднее значение ± стандартное отклонение”, либо “медиана и межквартильный диапазон (IQR)” для непрерывных переменных, а также в виде

абсолютного и относительного (%) числа наблюдений для категориальных переменных. Статистический анализ был выполнен в группах рандомизации (intention-to-treat), которые были сформированы в соответствии с протоколом исследования SENIORS, утвержденным до получения информации о конечных точках настоящего анализа. Сопоставимость групп лечения по исходным характеристикам оценивалась с помощью критерия χ^2 и методов дисперсионного анализа. Анализ конечных точек выполняли с использованием модели пропорциональных рисков Кокса, в которой основной независимой переменной была группа рандомизации, а исходный возраст, пол и значения ФВ выступали в качестве дополнительных независимых переменных. Для каждого полученного значения отношения рисков (ОР) рассчитывался 95 % доверительный интервал (ДИ). Значения ОР для отдельных подгрупп представлены в виде графика "forest plot". Если 95 % ДИ не включал 1, это означало, что различия между группами терапии достигали статистической значимости ($\alpha=5\%$ для двусторонних критериев). Эффект терапии небивололом в основных подгруппах пациентов (по полу, возрасту, наличию СД и значениям ФВ) определяли с помощью оценки статистического взаимодействия в моделях пропорционального риска Кокса, при стандартизации по возрасту, полу и ФВ. Различия считались статистически достоверными при значениях $p<0,05$ для двусторонних критериев. Анализ данных был выполнен с помощью статистического пакета SAS (версия 9.1).

Результаты

Характеристика участников исследования. Из 2128 включенных в исследование SENIORS пациентов, у 1452 (68,2 %) индивидуальная регистрационная карта содержала информацию о наличии ИБС в анамнезе. Эти 1452 больных вошли в настоящий анализ данных. Группы плацебо ($n=717$) и небиволола ($n=735$) были сопоставимы по числу пациентов. Демографические и исходные клинические характеристики участников настоящего исследования представлены в таблице 1. За исключением большей доли женщин в группе небиволола, обе группы были сходными по основным демографическим и клиническим характеристикам. У большинства больных (~90 %) имела место СН II-III класса по классификации NYHA (New York Heart Association). Как в группе плацебо, так и в группе небиволола у ~50 % участников регистрировались ранее перенесенный ИМ, гипертензия (АГ) или гиперлипидемия (ГЛП). Характер ранее назначенной медикаментозной терапии также был сходным в обеих группах: более 90 % пациентов принимали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА).

Эффект терапии небивололом на частоту конечных точек у пациентов с ИБС

Основная конечная точка. В течение периода наблюдения (для получавших плацебо больных с ИБС медианное время наблюдения 20,1 мес., IQR 13,2-30,7 мес.; для принимавших небиволол пациентов с ИБС медианное время наблюдения 20,5 мес., IQR 13,7-30,7 мес.) основная комбинированная конечная точка была зарегистрирована у 15,9 % и 10,7 % участников в группах плацебо и небиволола, соответственно. Таким образом, частота основной конечной точки снижалась на одну треть при терапии

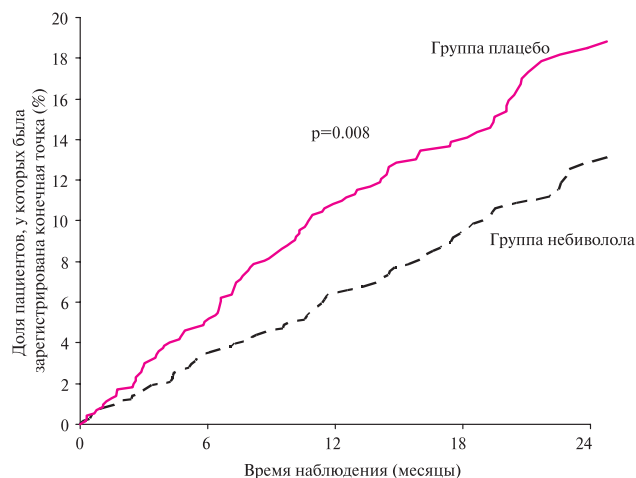


Рис. 1 Частота регистрации основной конечной точки: кривые Каплана-Мейера. Представлена частота регистрации основной конечной точки (всех ишемических осложнений; см. "Методы") у участников исследования SENIORS с СН ишемической этиологии, в группах небиволола и плацебо: ОР 0,68 (95 % ДИ 0,51-0,90; $p=0,008$).

небивололом — не стандартизованное ОР 0,66; 95 % ДИ 0,50-0,88 ($p=0,0051$). Этот эффект оставался статистически значимым после стандартизации по полу, возрасту и ФВЛЖ — абсолютное снижение частоты конечной точки на 5,2 %; стандартизованное ОР 0,68; 95 % ДИ 0,51-0,90 ($p=0,008$) (таблица 2).

Частота ишемических осложнений, как основной комбинированной конечной точки, и время до регистрации первого события представлены на рисунке 1. Различия между группами плацебо и небиволола в отношении частоты основной конечной точки выявлялись до 6 мес. наблюдения и в последующем становились более выраженными.

Дополнительные конечные точки. Терапия небивололом ассоциировалась с достоверным снижением частоты ВС за все время наблюдения — ОР 0,62; 95 % ДИ 0,41-0,92 ($p=0,017$) (таблица 2 и рисунок 2 А). Частота госпитализации либо смерти вследствие ОИМ или НС составила 8,4 % в группе плацебо и 6,1 % в группе небиволола ($p=0,12$) (таблица 2 и рисунок 2 В).

Частота конечных точек в отдельных подгруппах пациентов с ИБС. На рисунке 3 представлена частота основной конечной точки в подгруппах, которые были выделены на основании клинических характеристик, регистрировавшихся в исследовании SENIORS (пол, возраст, ФВ, СД). Благоприятный эффект терапии небивололом в отношении снижения частоты основной конечной точки наблюдался во всех подгруппах. Выраженность этого эффекта не зависела от показателей, на основании которых выделялись те или иные подгруппы. Для пациентов-мужчин ОР составляло 0,68 (95 % ДИ 0,49-0,96), в то время как для пациентов-женщин этот показатель достигал 0,64 (95 % ДИ 0,36-1,13) ($p=0,86$ для теста статистического взаимодействия; рисунок 3). Значения ОР для больных в возрасте моложе и старше 75,2 лет (медианный возраст) составляли 0,62 (95 % ДИ 0,41-0,93) и 0,73 (95 % ДИ 0,49-1,10), соответственно ($p=0,42$ для теста статистического взаимодействия; рисунок 3). У пациентов со значениями ФВЛЖ $\leq 35\%$ и $>35\%$ показатели ОР достигали 0,65 (95 % ДИ 0,46-0,92) и 0,71 (95 % ДИ 0,43-1,19), соответственно ($p=0,76$ для теста статистического взаимодействия; рисунок 3). Для участников

Таблица 2

Стандартизованная частота конечных точек у пациентов с ИБС, рассчитанная на основании времени до регистрации первого события.									
Конечная точка	Группа плацебо (n=717)			Группа небиволола (n=735)			ОР		
	n	%	ЕЧ	n	%	ЕЧ	ОР	95 % ДИ	p
Основная конечная точка	114	15,9	9,7	79	10,7	6,5	0,68	0,51-0,90	0,008
ВС	64	8,9	5,3	40	5,4	3,2	0,62	0,41-0,92	0,017
Госпитализация либо смерть вследствие ОИМ или НС	60	8,4	5,1	45	6,1	3,7	0,74	0,50-1,09	0,12

Примечание: данные представлены в виде абсолютного и относительного (%) числа пациентов с как минимум одним событием.
ЕЧ — ежегодная частота: число событий на 100 пациенто-лет наблюдения.
ОР — отношение рисков, рассчитанное на основании времени до регистрации первого события и стандартизованное по полу, возрасту и показателю ФВЛЖ.

с СД либо без него значения ОР составляли 0,74 (95 % 0,44-1,26) и 0,65 (95 % ДИ 0,46-0,92), соответственно ($p=0,77$ для теста статистического взаимодействия; рисунок 3).

Дополнительный анализ. С целью более подробного изучения эффекта терапии небивололом, по сравнению с приемом плацебо, был выполнен дополнительный анализ результатов.

Влияние терапии небивололом на частоту конечной точки исследования SENIORS у пациентов с ИБС. Для подтверждения возможности экстраполяции результатов исследования SENIORS на популяцию участников настоящего исследования (больные с СН ишемической этиологии), сравнивали частоту конечной точки исследования SENIORS (ОС либо госпитализация вследствие ССО) в группах плацебо и небиволола. Следует отметить, что среди участников доля пациентов, у которых была зарегистрирована конечная точка исследования SENIORS, была ниже в группе небиволола, чем в группе плацебо: 30,3 % vs 34,5 % — ОР 0,84; 95 % ДИ 0,70-1,00 ($p=0,055$). Таким образом, благоприятный эффект небиволола у больных с СН ишемической этиологии был сходным с таковым среди всех участников исследования SENIORS [16] — снижение абсолютного и относительного риска на 4,2 % и 12,2 %, соответственно. По-видимому, вследствие меньшего числа участников в настоящем исследовании, такое снижение риска не достигало статистической значимости ($p=0,055$).

Влияние терапии небивололом на частоту ишемических осложнений у пациентов без ИБС. Также оценивалось влияние терапии небивололом на частоту ишемических осложнений у пациентов с СН неишемической этиологии. В данной подгруппе больных ($n=676$) плацебо и небиволол получали 344 и 332 участника, соответственно. Как и предполагали, у этих пациентов частота ишемических событий была ниже, чем у больных с СН ишемической этиологии. По окончании периода наблюдения частота основной комбинированной конечной точки достигала 10,8 % в группе плацебо и 9,6 % в группе небиволола — ОР 0,86; 95 % ДИ 0,53-1,39 ($p=0,54$).

Обсуждение

Основным результатом настоящего дополнительного анализа данных исследования SENIORS является продемонстрированное снижение частоты сердечных ишемических осложнений на фоне терапии небивололом у пожилых пациентов с СН. Такой благоприятный эффект оставался значимым после стандартизации по ряду дополнительных параметров; выраженность этого эффекта оставалась сопоставимой в подгруппах больных, выделенных на основании пола, возраста, снижения ФВ и наличия СД.

β -АБ и, в частности, небиволол, рекомендуются для лечения пациентов с СН и сниженной ФВ [3-8]. Как показали результаты исследования SENIORS, терапия небивололом улучшает прогноз у больных с СН,

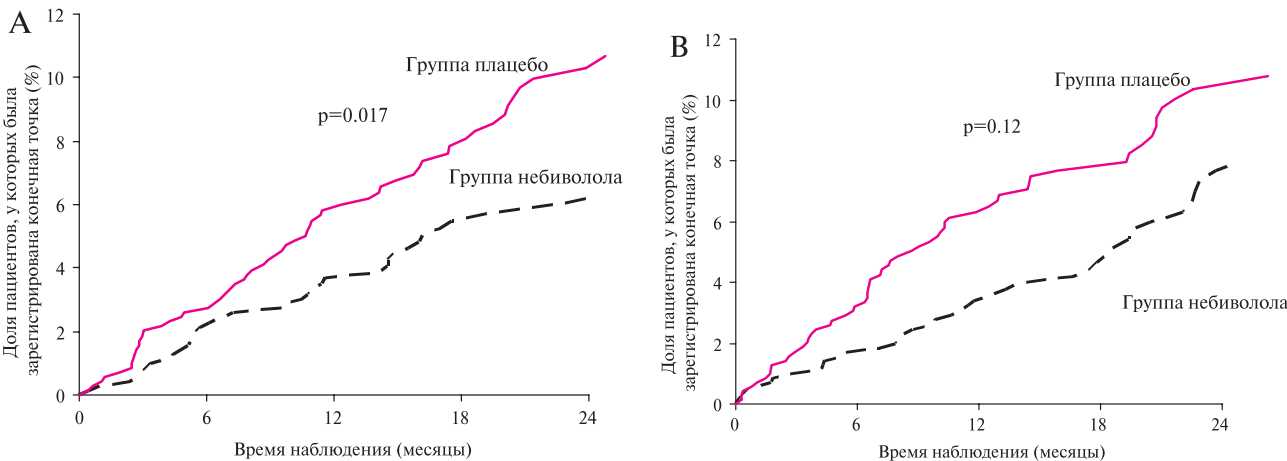
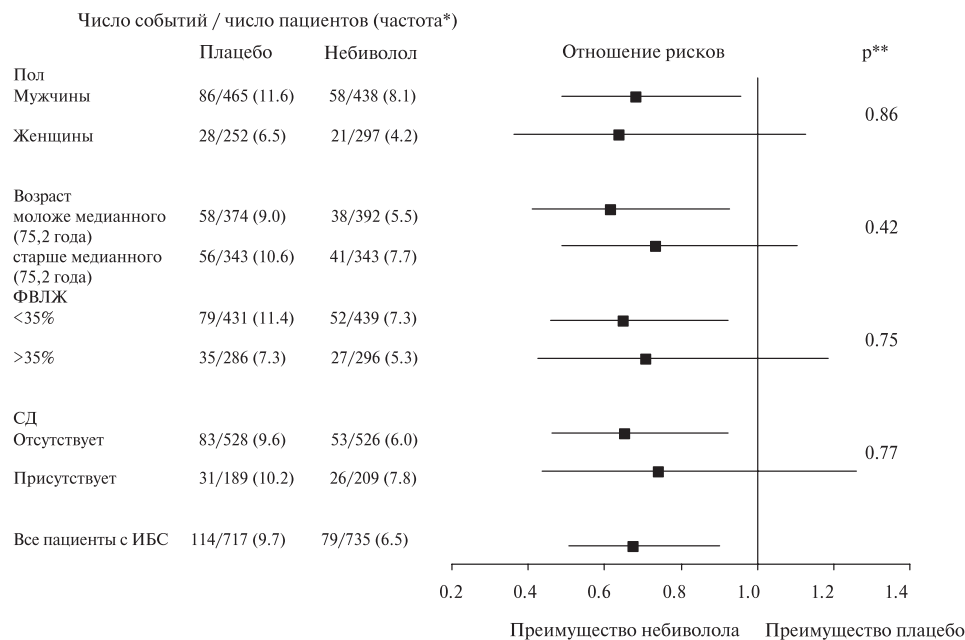


Рис. 2 Частота регистрации дополнительных конечных точек: кривые Каплана-Мейера. Для групп небиволола и плацебо представлена частота ВС (А) (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,41-0,92; $p=0,017$) и госпитализации либо смерти вследствие ОИМ или НС (В) (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,50-1,09; $p=0,12$).



Примечание: * Ежегодная частота — число событий на 100 пациенто-лет наблюдения. ** Значения p для тестов статистического взаимодействия; возраст и ФВ рассматривались в качестве непрерывных переменных.

Рис. 3 Частота основной конечной точки (ОР и 95 % ДИ) в подгруппах участников исследования SENIORS с СН ишемической этиологии.

не сопровождающейся снижением ФВ [17]. Известно, что у пациентов с СН β-АБ способны уменьшать активацию САС и РААС, которые играют ключевую роль в прогрессировании СН и развитии ремоделирования миокарда [3]. β-АБ обладают дополнительными благоприятными свойствами при назначении больным ИБС [9]. Клиническая значимость этих дополнительных свойств обусловлена тем, что в развитых странах подавляющее большинство случаев СН имеет ишемическую этиологию [14].

В ранее выполненных, крупных, рандомизированных, клинических исследованиях (РКИ) было продемонстрировано улучшение прогноза у больных с СН, которые получали β-АБ в сочетании со стандартной терапией диуретиками и ИАПФ. В исследованиях CAPRICORN (Carvedilol Post-infarct survival Control in left ventricular dysfunction) [19] и Australia-New Zealand Heart Failure study [20] входили лишь пациенты с ранее диагностированной ИБС, в то время как в исследованиях COPENICUS (Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival trial) [6], COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) [7,21], BEST (Beta-blocker Evaluation of Survival Trial) [8], US-CARVEDILOL (US Carvedilol Heart Failure Study) [22] и MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure) [4] СН ишемической этиологии имела место у большинства участников. Апостериорный анализ данных исследования MERIT-HF продемонстрировал снижение частоты смерти от любых причин на 40 % среди больных, ранее перенесших ИМ [23]. Известно, что у пациентов с хронической ИБС β-АБ улучшают выживаемость и снижают частоту госпитализации у пациентов с СН и ИБС. В то же время остается открытым вопрос о возможности снижения частоты ишемических осложнений, риск которых достаточно высок при ИБС, на фоне терапии β-АБ у лиц с СН ишемической этиологии.

Ранее было показано, что терапия β-АБ достоверно снижает смертность и частоту повторного ИМ у пациентов, перенесших ОИМ [10-12]. Согласно недавно опубликованным результатам исследования CAPRICORN, в которое вошли лишь больные с ранее перенесенным ИМ, прием β-АБ сопровождался снижением частоты нефатального ИМ на 40 % [19]. В то же время, оставалось недостаточно изученным возможное влияние β-АБ на частоту сердечных ишемических осложнений у больных с СН, но без ИМ в анамнезе. Для исследований MERIT-HF [4], CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) [5] и COPENICUS [6] отсутствовали опубликованные данные относительно влияния терапии β-АБ на частоту фатального ИМ. В исследованиях COMET [7, 21], BEST [8] и US-CARVEDILOL [22] не было отмечено достоверного снижения частоты фатального ИМ у пациентов, получавших β-АБ. В то же время, следует отметить, что в этих исследованиях не ставилась задача изучить эффект β-АБ именно у больных с СН ишемической этиологии. Данные в отношении влияния терапии β-АБ на частоту нефатального ИМ также были достаточно противоречивыми. В частности, при ретроспективном анализе было отмечено достоверное снижение частоты нефатального ИМ на фоне приема бучиндолола [8], но не бисопролола, карведилола либо метопролола [5,6,23,24]. Частота ВС у получавших β-АБ больных с СН достоверно снижалась в исследованиях MERIT-HF [4], CIBIS-II [5] и Australia-New Zealand Heart Failure Study [20], однако результаты других исследований не подтвердили этот благоприятный эффект [19,22,25]. Следует подчеркнуть, что клинические популяции этих исследований не ограничивались больными с СН ишемической этиологии. В анализе данных уменьшение частоты ВС было главным фактором, лежащим в основе снижения частоты основной комбинированной конечной точки. ВС следует рассматривать как ишемическое осложнение, вследствие ряда причин. Во-первых, острая

ишемия миокарда лежит в основе большинства фатальных нарушений сердечного ритма у больных с СН [14,26,27]. Во-вторых, случаи ВС, согласно ее определению в исследовании SENIORS, включали смерть в течение 24 ч от развития клинических симптомов. Последняя нередко обусловлена развитием нарушений сердечного ритма у больных с острой ишемией миокарда либо ИМ [26].

Таким образом, в настоящем исследовании была впервые оценена частота сердечных ишемических осложнений у принимавших β -АБ пациентов с СН ишемической этиологии. Согласно полученным данным, терапия небивололом обладает дополнительными антиишемическими эффектами при СН ишемической этиологии. Нельзя исключить наличие этого благоприятного действия и у других β -АБ, поскольку в ранее выполненных исследованиях выявление этого эффекта не являлось основной задачей. В то же время, нельзя исключить вероятность того, что результаты объяснялись особенностями дизайна исследования SENIORS, способствовавшими выявлению антиишемического действия β -АБ. В частности, период наблюдения в исследовании SENIORS был более продолжительным, чем в других исследованиях, тем самым, увеличивалась вероятность регистрации ишемических осложнений; средний возраст участников исследования SENIORS, включенных в анализ, составлял > 75 лет. Известно, что у пожилых больных повышен риск ишемических осложнений [28].

Все указанные выше факторы могут, в той или иной степени, объяснять различия результатов исследования SENIORS и ранее выполненных работ. Тем не менее, известно, что небиволол не только является антагонистом β -адренергических рецепторов, но и обладает дополнительными благоприятными эффектами [15,29], которые способствуют антиишемическому действию этого препарата. Такие дополнительные свойства связаны со способностью небиволола не только усиливать продукцию NO, вследствие увеличения активности и экспрессии NO-синтазы при активации β_3 -адренергических рецепторов [30], но и увеличивать время полужизни NO за счет антиокислительного эффекта [31]. Хорошо известное антиишемическое действие небиволола включает в себя усиление коронарной вазодилатации и коронарного кровотока, а также снижение активации тромбоцитов и лейкоцитов [15,29]. Таким образом, усиление высвобождения NO при терапии небивололом (но не другими β -АБ, которые не обладают аналогичным эффектом) может объяснять более выраженное антиишемическое действие препарата.

Снижение частоты ишемических осложнений при приеме препаратов, способствующих высвобождению NO (например, небиволола), может быть обусловлено как непосредственным антиишемическим эффектом вазодилатации и подавления активации тромбоцитов под действием NO, так и феноменом фармакологического preconditionирования [32]. Известно, что краткосрочные эпизоды ишемии миокарда способны вызывать его preconditionирование, иными словами, увеличивать толерантность миокарда в отношении последующих эпизодов ишемии [33]. Ключевым звеном в развитии ишемического preconditionирования является активация NO-синтазы и увеличение продукции NO [32,34]. В экспериментальных исследова-

ниях было показано, что аналогичные изменения фенотипа могут быть индуцированы фармакологически, без предшествующих эпизодов ишемии. Феномен фармакологического preconditionирования был отмечен при приеме препаратов-доноров NO [34], а также лекарственных средств, которые увеличивают биодоступность NO [32-34]. Согласно результатам клинических исследований, прием доноров NO достоверно уменьшает выраженность некроза кардиомиоцитов после коронарной ангиопластики [35] и ассоциируется с меньшей тяжестью повреждения миокарда при ОКС [36]. Увеличение синтеза и повышение биодоступности NO считается основным механизмом действия большинства терапевтических вмешательств, направленных на ограничение размеров зоны ИМ [32,34].

Ограничения данного исследования

Были проанализированы данные, которые содержались в индивидуальных регистрационных картах участников ранее выполненного исследования SENIORS. Несмотря на то, что характер регистрируемых показателей был определен заранее, исследование носило апостериорный характер. Ишемическая этиология СН не была обязательным критерием включения в исследование SENIORS, и распределение больных с СН ишемического генеза пациентов по группам вмешательства не было рандомизированным или стратифицированным. Полученные результаты не могут быть экстраполированы на популяцию больных < 70 лет. Таким образом, на основании данных можно лишь предположить, что терапия β -АБ снижает частоту ишемических осложнений; для подтверждения этой гипотезы необходимо выполнение проспективных РКИ. Наконец, следует отметить, что, хотя острая ишемия миокарда лежит в основе большинства случаев фатальных нарушений сердечного ритма у больных с СН [14,26,27], ВС также может быть обусловлена аритмиями неишемической природы (например, при наличии анатомического или функционального субстрата аритмий, воздействии лекарственных средств, нарушении электролитного обмена и т. д.).

В исследовании групп плацебо и небиволола отличались по гендерному признаку. Тем не менее, согласно результатам анализа данных в подгруппах, пол пациентов, а также наличие СД и показатели ФВ не оказывали влияния на выраженность благоприятного эффекта небиволола.

Заключение

Большинство случаев СН развивается у пациентов с ИБС. Эта группа больных характеризуется высокой частотой ишемических осложнений. В настоящем анализе результатов исследования SENIORS было показано, что частота сердечных ишемических осложнений у пожилых пациентов с СН ишемической этиологии достоверно снижалась при терапии небивололом — блокатором β_1 -адренорецепторов, который также способствует высвобождению NO. Полученные данные поддерживают гипотезу о том, что β -АБ обладают антиишемическим действием у больных с СН, развившейся на фоне ИБС. Представленный анализ содержит дополнительные доказательства эффективности терапии небивололом у пожилых пациентов с СН.

Литература

- Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003;348:2007-18.
- Bohm M, Maack C. Treatment of heart failure with beta-blockers. Mechanisms and results. *Basic Res Cardiol* 2000;95(Suppl 1):115-24.
- Lechat P, Packer M, Chalon S, et al. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 1998;98:1184-91.
- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al; Carvedilol or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
- O'Connor CM, Gottlieb S, Bourque JM, et al; on behalf of the BEST Investigators. Impact of nonfatal myocardial infarction on outcomes in patients with advanced heart failure and the effect of bucindolol therapy. *Am J Cardiol* 2005;95:558-64.
- Fraker TD Jr, Fihn SD, Gibbons RJ, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group. 2007 Chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *Circulation* 2007;116:2762-72.
- Norwegian Multicentre Group. Timolol induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981;304:801-7.
- b-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomised trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I: Mortality and result. *JAMA* 1982;247:1707-14.
- 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;27:335-71.
- Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al; Task Force on Beta-blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004;15:1341-62.
- Gheorghiade M, Sopko G, De Luca L, et al. Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure. *Circulation* 2006;114:1202-13.
- Munzel T, Gori T. Nebivolol: the somewhat-different beta-adrenergic receptor blocker. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1491-9.
- Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-25.
- van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bohm M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: data from SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2150-8.
- Tritto I, Ambrosio G. The multi-faceted behavior of nitric oxide in vascular "inflammation": catchy terminology or true phenomenon? *Cardiovasc Res* 2004;63:1-4.
- Dargie H, Colucci WS, Ford I, et al. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
- Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997;349:375-80.
- Remme WJ, Torp-Pedersen C, Cleland JG, et al. Carvedilol protects better against vascular events than metoprolol in heart failure: results from COMET. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:963-71.
- Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *Circulation* 1996;94:2800-6.
- Janosi A, Ghali JK, Herlitz J, et al; MERITeHF Study Group. Metoprolol CR/XL in postmyocardial infarction patients with chronic heart failure: experiences from MERITeHF. *Am Heart J* 2003;146:721-8.
- Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194-9.
- The Beta-blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1659-67.
- Mehta D, Curwin J, Gomes JA, et al. Sudden death in coronary artery disease: acute ischemia versus myocardial substrate. *Circulation* 1997;96:3215-23.
- Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;20:1473-82.
- Ali Raza J, Movahed A. Use of cardiovascular medications in the elderly. *Int J Cardiol* 2002;85:203-15.
- Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. *Blood Press Suppl* 2004;1:17-32.
- Maffei A, Di Pardo A, Carangi R, et al. Nebivolol induces nitric oxide release in the heart through inducible nitric oxide synthase activation. *Hypertension* 2007;50:652-6.
- Cominacini L, Pasini AF, Garbin U, et al. Nebivolol and its 4-keto derivative increase nitric oxide in endothelial cells by reducing its oxidative inactivation. *JACC* 2003;42:1838-44.
- Bolli R. Cardioprotective function of inducible nitric oxide synthase and role of nitric oxide in myocardial ischemia and preconditioning: an overview of a decade of research. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:1897-918.
- Yellon DM, Downey JM. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev* 2003;83:1113-51.
- Cohen MV, Yang XM, Downey JM. Nitric oxide is a preconditioning mimetic and cardioprotectant and is the basis of many available infarct-sparing strategies. *Cardiovasc Res* 2006;70:231-9.
- Leesar MA, Stoddard MF, Dawn B, et al. Delayed preconditioning-mimetic action of nitroglycerin in patients undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 2001;103:2935-41.
- Ambrosio G, del Pinto M, Tritto I, et al; for the GRACE investigators. Chronic nitrate therapy is associated with different presentation and evolution of acute coronary syndromes: insights from 52,693 patients in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2010;31:430-8.

Поступила 17/02-2011