

**А.Н. Беловол**, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., професор, **І.І. Князькова**, д.м.н., кафедра внутрішньої медицини № 1 і клінічної фармакології Харківського національного медичного університету

# Бета-адреноблокатори при хронічній серцевій недостатності

**Лекарственные средства, блокирующие β-адренергические рецепторы, в настоящее время рекомендуются в качестве обязательной терапии пациентам с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) при отсутствии непереносимости или противопоказаний. Вместе с тем введение β-блокаторов в терапию ХСН в буквальном смысле было революционным, поскольку длительное время эти лекарственные средства были противопоказаны при данном патологическом состоянии.**

## Роль симпатической нервной системы в патогенезе сердечной недостаточности

При ХСН наблюдается активация ряда нейрогормональных вазоконстрикторных систем, среди которых симпатико-адреналовая (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновая (РААС) системы, вазопрессин, а также система эндотелина и уротензина II. Симпатическая нервная система отвечает на уменьшение сердечного выброса высвобождением катехоламинов, которые увеличивают частоту сердечных сокращений (ЧСС), уровень артериального давления и сократимость миокарда, а также активируют РААС. Если кратковременная активация САС является важным компенсаторным механизмом, направленным на инотропную поддержку и поддержание сердечного выброса, то более длительная симпатическая активация может быть неблагоприятной и вносит вклад в прогрессирование болезни и неблагоприятных клинических исходов.

Данные многочисленных клинических исследований подтверждают неблагоприятные последствия длительной активации САС. Так, давно замечено, что у пациентов с заболеваниями, связанными с хроническим избытком катехоламинов (например, феохромоцитомы), наличие заболевания миокарда фенотипически не отличается от дилатационной кардиомиопатии. Кроме того, препараты, усиливающие эффекты катехоламинов на миокард, такие как агонисты β-адренорецепторов или ингибиторы фосфодиэстеразы 3 типа, ассоциируются с неблагоприятными показателями смертности.

Экспериментальные данные и результаты регистра исследования SOLVD у пациентов с систолической дисфункцией свидетельствуют о том, что симпатическая активация обычно предшествует прогрессированию дисфункции ЛЖ в сердечную недостаточность. Подобные результаты наблюдали в исследовании SAVE (Survival and Ventricular Enlargement), в котором пациенты после инфаркта миокарда с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ менее 40%, но без признаков сердечной недостаточности имели более высокие уровни норадреналина, ренина, аргинин-вазопрессина и предсердного натрийуретического фактора, чем в контроле. Установлены как прямые, так и непрямые доказательства того, что нейрогормоны играют причинную роль в патогенезе ХСН. Кроме того, увеличение уровня циркулирующих катехоламинов коррелирует с увеличением тяжести заболевания и снижением вероятности выживания у пациентов с ХСН.

## Обоснование пользы адренергической блокады у больных с ХСН

Теоретические преимущества β-блокаторов включают прямую защиту миокарда от токсического воздействия катехоламинов, снижение стимуляции других нейрогормональных вазоконстрикторных систем, блокаду проаритмогенных эффектов катехоламинов и антиишемические эффекты посредством увеличения коронарного кровотока в диастолу, а также снижение потребности миокарда в кислороде.

Следует понимать, что долговременные эффекты β-блокады на миокардиальную функцию диаметрально противоположны их отрицательному инотропному эффекту, наблюдающемуся при кратковременной терапии. Фактически в каждом плацебо-

контролируемом исследовании терапия β-блокаторами длительностью более 3 месяцев приводила к улучшению систолической функции ЛЖ, несмотря на негативные гемодинамические эффекты при кратковременном приеме. Улучшение ФВ ЛЖ является одним из наиболее важных эффектов при долгосрочной терапии как кардиоселективными, так и неселективными β-адреноблокаторами. Хотя первоначальное снижение ФВ ЛЖ наблюдается в начале лечения β-блокаторами вследствие быстрых эффектов на инотропную и хронотропную функцию, клинически значимое увеличение ФВ ЛЖ практически всегда выявляется при длительной терапии. В ряде исследований установлено, что увеличение ФВ ЛЖ является дозозависимым.

Лечение β-блокаторами, как правило, приводит к ослаблению клинических симптомов ХСН, что проявляется улучшением функционального класса (ФК) по классификации NYHA и качества жизни по Миннесотскому опроснику качества жизни.

**Ремоделирование ЛЖ.** Установлено, что β-блокаторы способствуют реверсированию ремоделирования ЛЖ. Отмечено, что лечение в течение от 4 до 12 месяцев оказывает благоприятное влияние на массу и геометрию ЛЖ. В исследовании Hall и соавт. убедительно продемонстрированы регресс гипертрофии, уменьшение массы миокарда и частичное восстановление эллипсоидной формы ЛЖ. Эти биологические эффекты β-блокаторов, зависящие от длительности терапии, отмечены для препаратов второго и третьего поколений. В целом терапия β-блокаторами присущи такие важные эффекты, как реверсирование ремоделирования и улучшение систолической функции ЛЖ.

## Клиническая фармакология β-адреноблокаторов

В основе фармакологических эффектов всех β-адреноблокаторов лежит их способность ослаблять физиологические и патофизиологические эффекты норадреналина и адреналина, которые опосредуются α- и β-адренергическими рецепторами. Различают два типа α-адренорецепторов (α<sub>1</sub>- и α<sub>2</sub>-) и по меньшей мере три типа β-адренергических рецепторов (β<sub>1</sub>-, β<sub>2</sub>- и β<sub>3</sub>-).

β-Адреноблокаторы представляют собой весьма неоднородную по своим фармакологическим эффектам группу лекарственных средств, отличающихся по β<sub>1</sub>-селективности, наличию или отсутствию внутренней симпатомиметической активности, липофильности, вазодилатирующего, мембраностабилизирующего, антиагрегантного и других эффектов. Единственным общим свойством этих препаратов является конкурентный антагонизм в отношении β<sub>1</sub>-адренергических рецепторов. Наряду с блокадой β<sub>1</sub>-адренергических рецепторов β-адреноблокаторы могут блокировать или не блокировать β<sub>2</sub>- и β<sub>3</sub>-адренорецепторы. В первом случае говорят о неселективных β-адреноблокаторах, во втором — о β<sub>1</sub>-селективных препаратах. Способность различных β-адреноблокаторов блокировать β<sub>2</sub>-адренорецепторы недостаточно изучена. Имеются данные о том, что β-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью вызывают стимуляцию β<sub>3</sub>-адренорецепторов, благодаря чему реализуется отрицательный

инотропный эффект. Предполагается, что высокоселективные β<sub>1</sub>-адреноблокаторы, в частности оригинальный бисопролол (Конкор® производства компании Nuscamed), не оказывают существенного влияния на функциональную активность β<sub>2</sub>-адренорецепторов. По-видимому, селективные β-адреноблокаторы, не влияющие на β<sub>2</sub>-адренорецепторы, — наиболее безопасные среди доступных β-адреноблокаторов для длительного лечения ХСН у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких, сахарным диабетом, метаболическим синдромом и эректильной дисфункцией.

Для длительной терапии ХСН наиболее подходят β<sub>1</sub>-селективные адреноблокаторы, которые в меньшей степени, чем неселективные β-адреноблокаторы, повышают общее периферическое сосудистое сопротивление, по крайней мере в начале терапии. Это обусловлено тем, что у подавляющего большинства больных ХСН общее периферическое сосудистое сопротивление повышено и потому дальнейшее его увеличение под влиянием β-адреноблокаторов особенно нежелательно, поскольку это обуславливает дополнительную нагрузку на ЛЖ, которая может вызвать декомпенсацию сердечной недостаточности. Кроме того, селективные адреноблокаторы блокируют β<sub>1</sub>-адренорецепторы, которые опосредуют многие нежелательные для пациентов с ХСН эффекты гиперактивации САС, но оказывают минимальное влияние на β<sub>2</sub>- и β<sub>3</sub>-адренорецепторы.

β<sub>1</sub>-Селективные адреноблокаторы более безопасны у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких и в меньшей степени ухудшают липидный состав крови и метаболизм глюкозы, чем неселективные β-адреноблокаторы. Предполагается, что сосудорасширяющее действие β<sub>1</sub>-селективных препаратов несколько более выражено, чем действие неселективных β-адреноблокаторов. Возможно, это связано с тем, что при избирательной блокаде β<sub>1</sub>-адренорецепторов уменьшается образование ангиотензина II (в результате уменьшения секреции ренина) и увеличивается высвобождение простаглицина из эндотелиальных клеток.

Отсутствие кардиоселективности обычно рассматривается как недостаток β-адреноблокаторов. Это обусловлено тем, что блокада β<sub>2</sub>-адренорецепторов, расположенных в бронхах, периферических сосудах и других органах, сопряжена с риском развития нежелательных внекардиальных эффектов.

Бисопролол (Конкор®) — высокоселективный β-блокатор длительного действия без внутренней симпатомиметической активности; он обладает амифильными свойствами и не имеет клинически значимого мембраностабилизирующего эффекта. Кардиоселективность препарата очень высока. Благодаря этому при использовании Конкора у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких риск ухудшения дыхательной функции довольно низок. Помимо этого, Конкор не влияет на уровень глюкозы крови у пациентов с сахарным диабетом, уровень тиреоидных гормонов, практически не снижает потенцию у мужчин.

Биодоступность бисопролола гидрохлорида составляет 65-75%, для бисопролола фумарата она достигает 80%, практически



А.Н. Беловол

не меняясь в зависимости от приема пищи. Связь препарата с белками плазмы достаточно низка (30-35%), благодаря чему существенно снижается риск неблагоприятных взаимодействий с другими лекарственными средствами. Период полувыведения равен 9-12 ч, а у пациентов с хронической почечной недостаточностью и циррозом печени — 13-18 ч. Примерно 50% бисопролола выводится из организма с мочой, оставшаяся часть подвергается метаболизму в печени цитохромами CYP2D6 и CYP3A4. Таким образом, препарат может применяться у пациентов с нарушениями функции печени и почек, при этом период его полувыведения увеличивается незначительно, и, следовательно, изменений дозы бисопролола у таких больных не требуется. Только при тяжелой почечной или печеночной недостаточности скорость элиминации бисопролола снижается значимо, по некоторым данным, более чем в два раза.

## Эффективность β-блокаторов при ХСН на примере Конкора

### Исследования по оценке динамики клинического состояния

Кратковременное назначение β-блокаторов в ранних исследованиях выявило нейтральные или неблагоприятные клинические исходы и заставило многих исследователей отказаться от такого терапевтического подхода. Вместе с тем только недавно стало известно, что с точки зрения реверсирования миокарда от длительной стимуляции катехоламинами длительность исследования должна составлять не менее 3 месяцев, чтобы продемонстрировать клинический эффект этих препаратов. Значение ранних исследований состоит и в определении необходимости начальной терапии β-адреноблокаторами в чрезвычайно низких дозах во избежание внезапного вмешательства в инотропную поддержку, обеспечиваемую увеличенной симпатической активностью, которая наблюдается при ХСН.

Ранние испытания стимулировали проведение долгосрочных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований по оценке клинической эффективности β-блокаторов у больных с ХСН. В этих исследованиях продемонстрировано постепенное улучшение ФВ ЛЖ, что, как правило, сопровождалось улучшением клинического состояния пациентов наряду с различным влиянием на толерантность к физической нагрузке. Отсутствие согласованности в благоприятном влиянии β-адреноблокаторов на толерантность к физической нагрузке является особенностью терапии данным классом препаратов и объясняется ослаблением ответной реакции ЧСС на физическую нагрузку под влиянием этих препаратов. ЧСС является одним из факторов, определяющих потребление кислорода на максимуме нагрузки (VO<sub>2max</sub>) и, таким образом, неудивительно, что β-блокаторы не увеличивают VO<sub>2max</sub>, несмотря на наблюдаемое улучшение гемодинамики. Также показано, что β-блокаторы оказывают ингибирующее влияние на другие нейрогормональные системы, активирующиеся при ХСН, в частности ренин-ангиотензиновую систему и эндотелин-1, а также на восстановление парасимпатической активности.

Продолжение на стр. 22.

**А.Н. Беловол**, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., професор, **І.І. Князькова**, д.м.н., кафедра внутрішньої медицини № 1 і клінічної фармакології Харківського національного медичного університету

## Бета-адреноблокатори при хронічній серцевій недостаточності

Продолжение. Начало на стр. 21.

**Исследования по оценке влияния бисопролола (Конкор) на смертность и частоту госпитализаций**

В двух исследованиях проведено изучение влияния Конкора на уровень смертности по сравнению с плацебо у больных с умеренной и тяжелой ХСН. В первое из них – CIBIS I (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) включили 641 больного ХСН III и IV ФК по NYHA различной этиологии с ФВ ЛЖ менее 40%. Первичной конечной точкой была смертность от всех причин. 320 больных получали Конкор®, 321 – плацебо. Начальная доза Конкора составляла 1,25 мг/сут; при хорошей переносимости через 48 ч ее увеличивали до 2,5 мг/сут, а через месяц – до 5 мг/сут. Больные также получали диуретики, ингибиторы АПФ (в 90% случаев). Средняя продолжительность исследования составила 1,9 года.

Среди больных, получавших Конкор®, зарегистрировано меньше случаев смерти (53, или 16,6%), чем среди пациентов, получавших плацебо (67, или 20,9%), но это отличие было статистически недостоверным.

Анализ подгрупп больных показал дополнительное преимущество Конкора среди следующих категорий пациентов:

- снижение смертности на 47% ( $p<0,01$ ) у больных без инфаркта миокарда в анамнезе;

- снижение смертности на 53% ( $p=0,01$ ) у больных с дилатационной кардиомиопатией;

- снижение смертности на 42% ( $p=0,05$ ) у больных с частотой сердечных сокращений более 80 уд/мин.

Конкор® значительно ослаблял симптомы ХСН. Больным, принимавшим этот препарат, повторная госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН требовалась гораздо реже, чем пациентам, получавшим плацебо ( $p<0,01$ ). В группе Конкора состояние больных улучшилось более чем на 1 ФК в 21% случаев, а в группе плацебо – в 15% ( $p=0,04$ ).

Полученные результаты послужили предпосылкой к проведению более крупного исследования – CIBIS II (двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного, включавшего уже 2647 пациентов с ХСН III и IV ФК по NYHA любой этиологии и ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ ). «Среднего участника» можно охарактеризовать как 61-летнего мужчину с ХСН III ФК по NYHA. Были выделены две взаимно исключаящие подгруппы больных:

- с ХСН вследствие ишемической болезни сердца (ИБС): имевших стеноз по крайней мере одной коронарной артерии на 70% и более по данным ангиографии и/или инфаркт миокарда, подтвержденный по электрокардиографическим признакам или повышению уровня кардиоспецифических ферментов;

- с ХСН, вызванной идиопатической дилатационной кардиомиопатией (с нормальными результатами ангиографии).

Период наблюдения составил в среднем 1,3 года. Почти все больные (96-99%) получали стандартную терапию ингибиторами АПФ и диуретиками (это был критерий включения). Применение других дополнительных препаратов отражало обычную лекарственную терапию ХСН и ИБС: нитраты (58%), дигоксин (51-53%), амиодарон (14-16%), антикоагулянты (30-31%), антиромбоцитарные препараты (40-42%).

Начальная доза Конкора составила 1,25 мг/сут. Дозу постепенно увеличивали до поддерживающей (1,25; 2,5; 3,75; 5; 7,5 и 10 мг 1 раз в сутки). При хорошей переносимости дозу вначале повышали

еженедельно до 5 мг, а затем – 1 раз в 4 недели; таким образом, максимальная доза могла быть достигнута через 12 недель, хотя при плохой переносимости фаза повышения дозы могла продолжаться 6 месяцев.

Исследование было прекращено досрочно в связи с достоверным снижением общей смертности у больных, получавших Конкор® (на 34%,  $p<0,0001$ ), по сравнению с группой плацебо. Так, ежегодная смертность пациентов при применении Конкора и плацебо составила соответственно 8,8 и 13,2%. Причем снижение общей смертности не зависело от этиологии ХСН и ФК по NYHA. Величина достигнутого эффекта сходна с величиной эффекта в исследовании COPERNICUS. Однако в CIBIS II не было стартового периода для отбора больных, в котором оценивалась переносимость Конкора, что лучше отражает условия реальной клинической практики.

Наибольший эффект достигнут по показателю уменьшения количества случаев внезапной сердечной смерти – он снизился на 44%. Также наблюдалось недостоверное преимущество Конкора по показателю снижения смертности от ХСН.

Риск госпитализаций в связи с ухудшением течения сердечной недостаточности также снижался на 32%. Хотя в обоих исследованиях начальная дозировка Конкора составляла 1,25 мг/сут, однако в CIBIS II была более высокая целевая доза препарата – 10 мг/сут. Post-hoc анализ исследования CIBIS I показал, что преимущества Конкора могут быть выше при ишемической кардиомиопатии, однако этот вывод не подтвердился в большом исследовании CIBIS-II.

Переносимость Конкора была сравнима с таковой плацебо (частота побочных эффектов в обеих группах составила 15%).

В ходе метаанализа исследований CIBIS-I и CIBIS-II было продемонстрировано достоверное (на 43%) уменьшение риска внезапной смерти в ночные часы, во время сна (1,6% в группе плацебо против 0,6% на фоне лечения Конкором. Лечебный эффект проявлялся независимо от тяжести состояния больных, на прогноз в меньшей степени влияла исходная ЧСС, а большее снижение риска смерти было отмечено в случае замедления ритма сердца на фоне лечения  $\beta$ -адреноблокаторами.

В современных рекомендациях по лечению ХСН предлагается начинать терапию с применения ингибиторов АПФ, а  $\beta$ -адреноблокатор использовать в дополнение к ним. Однако такая последовательность применения препаратов в основном обусловлена тем, что первыми были получены доказательства эффективности ингибиторов АПФ. В связи с этим считалось неэтичным отказываться от использования препаратов данного класса при лечении ХСН, поэтому оценку эффективности любых новых лекарственных средств для лечения ХСН, включая  $\beta$ -адреноблокаторы, проводили на фоне применения ингибиторов АПФ.

Современная стандартная терапия ХСН подразумевает использование препаратов обоих классов. Однако может иметь значение последовательность начальной терапии и используемые дозы. Часто препараты обоих классов применяют в недостаточно эффективных дозах; кроме того, в течение длительного периода больные принимают лишь один препарат. Вероятность достижения желаемой дозы выше при использовании того препарата, с которого начинают лечение, то есть доза ингибитора АПФ обычно в большей степени приближается к целевой, чем доза  $\beta$ -адреноблокатора, если он вообще применяется. Более того, теоретически начальная терапия  $\beta$ -адреноблокаторами

может быть эффективнее, чем ингибиторами АПФ. При развитии ХСН активация симпатической нервной системы возникает на более ранних стадиях, чем РААС. Ранняя активация симпатической нервной системы, по-видимому, играет основную роль в развитии внезапной смерти на ранних стадиях ХСН, а также у пациентов со слабо или умеренно выраженными симптомами этого синдрома. Так, в ходе исследований CIBIS-II, MERIT-HF и US Carvedilol Program добавление  $\beta$ -адреноблокатора к стандартной терапии ингибиторами АПФ и диуретиками приводило к дополнительному снижению риска внезапной смерти на 44, 41 и 54% соответственно.  $\beta$ -Адреноблокаторы эффективно подавляют повышенную активность не только симпатической нервной системы, но и РААС, в то время как ингибиторы АПФ оказывают менее выраженное влияние на симпатическую нервную систему.

В связи с этим было спланировано исследование CIBIS-III (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study), в котором проведена оценка эффективности первоначальной монотерапии ХСН Конкором или эналаприлом на протяжении 6 месяцев с последующим сочетанным применением обоих препаратов в течение от 6 до 24 месяцев. Первичной конечной точкой испытания было время до первого события (комбинация смерти от любой причины и госпитализации по любому поводу). Вторичными точками служили конечная точка за первые 6 месяцев и ее отдельные компоненты, как в конце монотерапии, так и к окончанию наблюдения. Также оценивалась смертность от сердечно-сосудистых причин и частота госпитализаций по поводу сердечного-сосудистого заболевания. В исследование вошли 1010 пациентов в возрасте 65 лет и старше (средний возраст 72,4 года) с ХСН II и III ФК по NYHA и ФВ ЛЖ менее 35%. Причиной ХСН в 62,4% случаев была ИБС (половина участников перенесли инфаркт миокарда), в 36,5% – артериальная гипертензия. Средняя ФВ ЛЖ составила 28,8%. У 20% пациентов был сахарный диабет, у 10% отмечалось цереброваскулярное заболевание, еще у 10% – поражение периферических артерий. Все пациенты имели клинически стабильную ХСН (без признаков задержки жидкости или изменения дозы диуретиков) в течение 7 суток до рандомизации. В исследование не включали больных, принимавших ингибитор АПФ или  $\beta$ -блокатор более 7 суток в течение предыдущих 3 месяцев, перенесших в течение 3 месяцев инфаркт миокарда или реваскуляризацию миокарда или перенесших в течение месяца инсульт. Кроме того, исключались пациенты с исходной ЧСС менее 60 в минуту или атриовентрикулярной блокадой II-III степени (без кардиостимулятора), систолическим артериальным давлением  $<100$  мм рт.ст., выраженными электролитными нарушениями, креатинином сыворотки  $\geq 220$  мкмоль/л, выраженным хроническим обструктивным заболеванием легких. Группы были сходны между собой по клинико-демографическим характеристикам и сопутствующей терапии диуретиками (в том числе антагонистами альдостерона), сердечными гликозидами, антиагрегантами и сахароснижающими препаратами.

В фазу монотерапии 65% пациентов группы Конкора достигли целевой дозы 10 мг/сут и 85% – дозы 5 мг/сут. В группе эналаприла целевую дозу 20 мг/сут получали 84% больных, и 94% – 10 мг/сут. Второй препарат вынужденно преждевременно был назначен 7,7% пациентам в группе  $\beta$ -блокатора и 7,3% – в группе ингибитора АПФ ( $p=0,81$ ). Частота побочных реакций при обоих режимах была сопоставимой. В группах отмечено сходное снижение артериального давления как в фазу монотерапии, так и при комбинированном лечении. Естественно, что при монотерапии Конкором ЧСС снизилась более существенно (с 78,8 до 67,9 уд/мин), чем при монотерапии эналаприлом (с 79,5 до 78,6 уд/мин). Однако при комбинированной терапии эта разница исчезала.

Результаты анализа данных, полученных в ходе исследования CIBIS-III, в целом могут свидетельствовать о сопоставимой эффективности и безопасности начальной терапии Конкором или эналаприлом у таких пациентов. Оба режима терапии в исследовании CIBIS-III были сходны по безопасности лечения.

С клинической точки зрения особое внимание привлекают результаты исследования CIBIS-III, в соответствии с которыми начальная (в течение первых 6 месяцев) монотерапия Конкором по сравнению со стартовой монотерапией эналаприлом в течение первого года наблюдения приводила к статистически значимому снижению на 46% риска внезапной смерти ( $p<0,05$ ).

Таким образом, впервые было продемонстрировано, что у пациентов старше 65 лет с ХСН II-III ФК по NYHA и сниженной ФВ ЛЖ начало терапии  $\beta$ -адреноблокатором Конкором на протяжении 6 месяцев с последующим присоединением эналаприла так же эффективно и безопасно, как стартовая терапия ингибитором АПФ. Кроме того, начало терапии Конкором сопровождалась более эффективным снижением риска внезапной смерти по сравнению со стартовой терапией эналаприлом в течение первого года наблюдения. Важно подчеркнуть, что снижение риска внезапной смерти за счет начального применения Конкора по сравнению с эналаприлом сопровождалось тенденцией к снижению общей смертности. Итак, применение Конкора не просто изменяло структуру смертности в сторону уменьшения доли внезапной смерти за счет увеличения смертности от прогрессирования ХСН или других механизмов, а обуславливало тенденцию к снижению смертности в целом.

В ходе исследования CIBIS-III было установлено, что чем больше дозы изучаемых лекарственных средств приближались к целевым, тем более выраженным было снижение смертности и частоты госпитализаций. Однако такая связь между дозой исследуемого препарата и снижением смертности в большей степени отмечалась для Конкора по сравнению с эналаприлом. Эти данные отличаются от результатов исследования CIBIS-II, в ходе которого снижение смертности статистически значимо не различалось при использовании доз Конкора, соответствующих разным терциям.

Возможно, дело даже не столько в применении более высокой дозы  $\beta$ -адреноблокатора, сколько в достаточном снижении ЧСС на его фоне. По крайней мере, об этом свидетельствовали результаты вторичного анализа данных участников исследования MERIT-HF и результаты метаанализа.

Ответная реакция ЧСС отражает полностью  $\beta$ -адреноблокирующий эффект, который у разных больных достигается за счет использования разных доз  $\beta$ -адреноблокаторов. Вместе с тем считается, что при подборе доз  $\beta$ -адреноблокатора следует стремиться к достижению дозировок, применявшихся в ходе рандомизированных клинических исследований, разумеется, с учетом переносимости терапии.

Данные об эффективности применения более высоких доз Конкора для повышения выживаемости больных ХСН, которые были получены в ходе исследования CIBIS-III, представляются очень важными, поскольку в реальной клинической практике одним из главных недостатков в тактике применения  $\beta$ -адреноблокаторов продолжает оставаться использование недостаточно высоких доз. Так, в обзорном исследовании IMPACT RECO, посвященном оценке качества лечения больных ХСН в Европе, было установлено, что лишь 18% пациентов с ХСН назначаются желаемые дозы  $\beta$ -адреноблокаторов и только у 47% больных доза  $\beta$ -адреноблокаторов хотя бы на 50% соответствует целевой.

Продолжение в следующем номере. 3