

## КЛИНИЧЕСКАЯ И СТАТИСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ КАК КРИТЕРИИ ВЫБОРА БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

С.Р. Гиляревский, И.М. Кузьмина  
НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

Обсуждается вопрос о критериях оценки клинической и статистической значимости результатов рандомизированных клинических испытаний лекарственных средств, в частности  $\beta$ -адреноблокаторов (БАБ), позволяющих вносить соответствующие поправки в клинические рекомендации по их применению. При выборе БАБ для лечения сердечно-сосудистых заболеваний или профилактики развития их осложнений следует ориентироваться прежде всего на доказательную базу применения конкретного препарата. В ходе выполнения исследований по оценке эффективности БАБ должно быть установлено не только статистически значимое снижение риска развития соответствующих осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы, но и достаточно высокая клиническая значимость полученных результатов.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, общая смертность, частота госпитализаций, профилактика развития осложнений,  $\beta$ -адреноблокаторы, бисопролол

The present article discusses issue of criteria for assessment of clinical and statistical significance of randomized clinical trials aimed to evaluation of drug efficacy, in particular, beta-blockers (BB). Such results allow us to change current clinical guidelines for the use of medicines. On the choosing of BB for the treatment of cardiovascular disease or prevention the development of complications, physicians should focus primarily on the clinical evidence of a particular drug use. Statistically significant reduction in the risk of development of the complications of cardiovascular diseases, as well as high clinical significance of the results, should be established in studies dedicated to evaluation of BB effectiveness.

**Key words:** chronic heart failure, total mortality, hospitalization rate, prevention of complications, beta-blockers, bisoprolol

Наступило время осознания клинической значимости данных, накопленных в ходе выполнения крупных рандомизированных клинических испытаний (РКИ). Иногда первое впечатление от результатов исследования оказывает настолько сильное эмоциональное влияние на экспертов, что они не всегда обоснованно вносят соответствующие поправки в клинические рекомендации.

После опубликования результатов исследования GISSI-Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico-Prevenzione) [1], которые свидетельствовали о том, что прием  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот ( $\omega$ -3 ПНЖК) после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) сопровождается снижением относительного риска смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на 30 %, применение препаратов этого класса стали рекомендовать с целью вторичной профилактики ИМ. В то

же время предварительные результаты более современных РКИ позволяют предположить, что непродолжительное применение  $\omega$ -3 ПНЖК может не оказывать дополнительного профилактического действия у больных ИМ с низким риском развития осложнений на фоне применения соответствующей современной лекарственной терапии препаратами других классов [2].

По-видимому, включение  $\omega$ -3 ПНЖК в перечень препаратов первого ряда для лечения больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) преждевременно, поскольку данные об их эффективности были получены лишь в единственном РКИ – GISSI HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Insufficienza cardiaca) [3], а снижение смертности за счет приема  $\omega$ -3 ПНЖК достигало лишь пограничной статистической значимости (отношение риска – ОР 0,91 при 95 % доверительном интервале – ДИ от 0,833 до 0,998;  $p = 0,041$ ).

Дело в том, что в соответствии с формальными критериями Агентства

по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США для получения одобрения на применение лекарственного средства по определенным показаниям необходимо, чтобы в ходе выполнения исследований по сравнительной оценке этого препарата с контролем статистическая значимость различий между группами достигала  $p < 0,01$  [4]. Таким образом, по этому формальному критерию в США применение  $\omega$ -3 ПНЖК не могло бы получить официально-го одобрения для использования их в качестве препарата для лечения ХСН, что на самом деле не нашло отражения в соответствующих клинических рекомендациях [5].

Необходимость соблюдения таких формальных критериев касается и препаратов других классов, в т. ч.  $\beta$ -адреноблокаторов (БАБ). В связи с этим, по-видимому, не вполне обоснованным можно считать включение небиволола в перечень БАБ для лечения больных ХСН на фоне сниженной систолической функции левого желудочка (ЛЖ),

содержащееся в некоторых клинических рекомендациях. Следует напомнить, что результаты лишь трех крупных и хорошо организованных РКИ (MERIT-HF, CIBIS II и COPERNICUS) по оценке применения БАБ (метопролола сукцината, бисопролола и карведилола) по сравнению с плацебо свидетельствовали о снижении смертности, которое достигало примерно 35 %.

В то же время в ходе исследования SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with heart failure) [6] применение небиволола по сравнению с плацебо у больных ХСН старше 70 лет не приводило к статистически значимому снижению общей смертности, а лишь к снижению основного комбинированного показателя, включающего общую смертность и госпитализации по поводу ССЗ. Кроме того, снижение риска развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной комбинированный показатель, в целом достигало лишь пограничной статистической значимости (ОР – 0,86 при 95 % ДИ от 0,74 до 0,99;  $p = 0,039$ ).

Следует отметить, что важным критерием клинической значимости полученных результатов считается разница между предполагаемым до начала исследования снижением основного показателя и реальным его уменьшением в ходе выполнения исследования. При планировании исследования SENIORS авторы рассчитывали объем выборки, исходя из предположения о том, что прием небиволола по сравнению с плацебо приведет к снижению риска развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной показатель, на 25 %. Однако реальное снижение основного показателя достигало лишь 14 %. Причем верхняя граница 95 % ДИ очень близко приближалась к 1, а нижняя граница ДИ практически не отличалась от границы предполагаемого снижения риска. Такие характеристики ДИ, с одной стороны, свидетельствуют лишь о пограничной статистической значимости полученных в ходе исследования SENIORS результатов, а с другой – об их невысокой клинической значимости [7].

В ходе выполнения исследований MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Heart Failure), CIBIS II (The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) и COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival) отмечалась в то же время не только высокая статистическая, но и клиническая эффективность полученных доказательств эффективности применения метопролола сукцината, бисопролола и карведилола соответственно. Причем в отличие от исследования SENIORS в исследованиях MERIT-HF, CIBIS II и COPERNICUS для определения эффективности терапии использовали не комбинированный показатель, а общую смертность, которая считается “золотым стандартом” для оценки результатов вмешательств у больных ХСН. При планировании исследования CIBIS II авторы предполагали, что применение бисопролола у больных ХСН, соответствующей III–IV функциональному классу (ФК) по классификации NYHA (New York Heart Association), приведет к снижению общей смертности по сравнению с группой плацебо на 25 %. Результаты исследования свидетельствовали о снижении смертности на 34 % (ОР – 0,66 при 95 % ДИ от 0,54 до 0,81;  $p < 0,0001$ ), т. е. эффект был выше предполагаемого. Более того, верхняя граница ДИ отношения риска была очень близкой к границе предполагаемой эффективности, что свидетельствует о высокой клинической значимости полученных результатов.

В ходе выполнения клинических исследований по оценке эффективности применения метопролола сукцината, бисопролола и карведилола были получены данные, которые определяют особое место этих препаратов в лечении больных ХСН. В частности, результаты исследования MERIT-HF свидетельствовали об эффективности применения метопролола сукцината у широкого круга больных ХСН, относящейся ко II–IV ФК по классификации NYHA. В ходе выполнения исследования COPERNICUS эффективность применения карведилола отмечалась у пациентов с ФВ ЛЖ менее 25 %. Наконец, эффективность примене-

ния бисопролола была доказана не только в ходе выполнения исследования CIBIS II, результаты которого, как указывалось выше, свидетельствовали о снижении смертности на 34 % при применении этого БАБ, но и в исследовании CIBIS III [8].

Целью этого исследования было сравнение влияния начальной монотерапии бисопрололом или эналаприлом в течение 6 месяцев с последующим сочетанным применением обоих препаратов в течение еще 18 месяцев на смертность и частоту госпитализаций больных ХСН II или III ФК по NYHA и снижением ФВ ЛЖ до 35 % и менее. Дело в том, что в современных рекомендациях по лечению ХСН предлагается начинать терапию с применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), а БАБ использовать в дополнение к ним [9, 10]. Однако такая последовательность применения препаратов в основном обусловлена тем, что первыми были получены доказательства эффективности ИАПФ [11–14]. После этого считалось неэтичным отказываться от использования препаратов этого класса при лечении ХСН, поэтому оценку эффективности любых новых лекарственных средств для лечения ХСН, включая БАБ, проводили на фоне применения ИАПФ.

Современная стандартная терапия ХСН подразумевает использование препаратов обоих классов. Однако может иметь значение последовательность начальной терапии. Часто препараты обоих классов применяют в недостаточных эффективных дозах; кроме того, в течение длительного периода больные принимают лишь один препарат [15, 16]. Вероятность достижения желаемой дозы выше при использовании того препарата, с которого начинают лечение, т. е. доза ИАПФ обычно в большей степени приближается к желаемой, чем доза БАБ, если он вообще применяется [15, 16]. Более того, теоретически начальная терапия БАБ может быть эффективнее, чем ИАПФ. При развитии ХСН активация симпатической нервной системы (СНС) возникает на более ранних стадиях, чем активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

[17]. Ранняя активация СНС, вероятно, играет основную роль в развитии внезапной смерти на ранних стадиях ХСН, а также у пациентов со слабо или умеренно выраженными симптомами ХСН. Например, в ходе выполнения исследований SIBIS II, MERIT-HF US и Carvedilol Program добавление БАБ к стандартной терапии ИАПФ и диуретиком приводило к дополнительному снижению риска внезапной смерти на 44, 41 и 54 % соответственно. БАБ эффективно подавляют не только повышенную активность СНС, но и РААС, в то время как ИАПФ оказывают менее выраженное влияние на СНС [18, 19]. На ранних стадиях и при слабовыраженных симптомах ХСН смерть от сердечно-сосудистых осложнений обычно наступает внезапно [20–22].

Хотя результаты анализа данных, полученных в ходе выполнения исследования SIBIS III, не подтвердили гипотезу о том, что начальная терапия бисопрололом у больных ХСН и сниженной ФВ ЛЖ не менее эффективна, чем начальная терапия эналаприлом, в целом полученные результаты могут свидетельствовать о близкой эффективности и безопасности начальной терапии бисопрололом или эналаприлом у таких пациентов.

Именно поэтому с клинической точки зрения особое внимание привлекают результаты исследования SIBIS III, которые свидетельствовали о том, что начальная (в течение первых 6 месяцев) монотерапия бисопрололом по сравнению с начальной монотерапией эналаприлом в течение первого года наблюдения приводила к статистически значимому снижению на 46 % риска внезапной смерти ( $p < 0,05$ ). Так, в течение первых 5,3 месяца монотерапии в группе бисопролола лишь 8 из 23 (34,8 %) смертельных исходов наступали внезапно, в то время как в группе начальной терапии эналаприлом внезапной смертью были обусловлены 16 из 32 (50 %) смертельных исходов (ОР – 0,50 при 95 % ДИ от 0,21 до 1,16;  $p = 0,107$ ) [23]. В течение первого года наблюдения в группе начальной терапии бисопрололом только 16 из 42 (38,1 %) случаев смерти были обусловлены внезапной смертью, в то время как в

группе начальной терапии эналаприлом внезапно умерли 29 из 60 умерших больных (ОР – 0,54 при 95 % ДИ от 0,29 до 1,00;  $p = 0,049$ ).

Таким образом, результаты исследования SIBIS III свидетельствовали о том, что у больных 65 лет и старше со слабо или умеренно выраженными симптомами ХСН и ФВ ЛЖ 35 % и ниже начальная терапия бисопрололом сопровождалась более эффективным снижением риска внезапной смерти по сравнению с начальной терапией эналаприлом в течение первого года наблюдения. Следует отметить, что снижение риска внезапной смерти за счет начального применения бисопролола по сравнению с эналаприлом сопровождалось сходной тенденцией к снижению и общей смертности. Такие результаты свидетельствуют о том, что применение бисопролола 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.

Полученные данные представляются важными, поскольку в настоящее время внезапная смерть занимает очень большое место в структуре смертности больных ХСН. Так, в ходе выполнения исследования ATLAS (Assessment of treatment with lisinopril and survival) [24], включившего 3164 больных ХСН II–IV ФК по NYHA, в 48 % случаев смерти она наступала внезапно.

В ходе выполнения исследования SIBIS III было установлено, что чем больше дозы исследуемых препаратов приближались к желаемым, тем более выраженным было снижение смертности и частоты госпитализаций. Причем такая связь между дозой исследуемого препарата и снижением смертности в большей степени отмечалась для бисопролола, а не для эналаприла. Так, при использовании дозы бисопролола, которая составляла не менее 50 % от желаемой, риск смерти был на 66 % меньше по сравнению с применением меньших доз. Такое различие в частоте развития неблагоприятных клинических исходов нельзя было объяснить более тяжелым состоянием больных, которым могли назначать более низкие

дозы бисопролола, поскольку наличие указанной связи подтверждалось и результатами анализа, выполненного с учетом 19 исходных характеристик больных, включая ФК NYHA, ФВ ЛЖ, возраст, пол, применение препаратов других классов и сопутствующие заболевания. Эти данные отличаются от результатов исследования SIBIS II, в ходе которого снижение смертности статистически значимо не различалось при использовании доз бисопролола, соответствующих разным терциям [25].

Возможно, дело даже не столько в применении более высокой дозы БАБ, сколько в достаточном снижении частоты сердечных сокращений (ЧСС) на его фоне. По крайней мере об этом свидетельствовали результаты вторичного анализа данных участников исследования MERIT-HF [26] и результаты недавно проведенного мета-анализа РКИ [27]. Ответная реакция ЧСС отражает полноту БАБ-эффекта, который у разных больных достигается за счет использования разных доз БАБ. Как бы там ни было, считается, что при подборе доз БАБ следует стремиться достигать доз, которые применяли в ходе выполнения РКИ, естественно с учетом их переносимости. Следует отметить, что в ходе выполнения исследования SIBIS-ELD [28], специально организованного для сравнения переносимости карведилола и бисопролола у больных пожилого возраста, различий в переносимости двух БАБ не отмечалось, но дозы обоих препаратов, к сожалению, существенно отличались от желаемых.

Данные об эффективности применения более высоких доз бисопролола для повышения выживаемости больных ХСН, которые были получены в ходе исследования SIBIS III, представляются очень важными. В реальной клинической практике одним из главных недостатков в тактике применения БАБ продолжает оставаться использование недостаточно высоких доз. В ходе выполнения обсервационного исследования Impact-Resco [29], посвященного оценке качества лечения больных ХСН в Европе, было установлено, что лишь 18 % больных ХСН применяют желаемые дозы БАБ и



только у 47 % пациентов доза БАБ хотя бы на 50 % соответствует желаемой. Данные, полученные при повторном обследовании, выполненном в рамках программы Impact-Resco, свидетельствовали об отсутствии существенного увеличения применяемых доз БАБ. Так, по сравнению с результатами первого обследования, выполненного в 2007 г., частота достижения желаемых доз к 2009 г. возросла лишь с 18 до 23 %, а частота применения доз, которые хотя бы на 50 % соответствовали желаемым, увеличилась лишь с 41 до 54 % [30].

Следует отметить, что применение бисопролола приводило к снижению смертности не только у больных ХСН (в ходе выполнения исследований SIBIS II и SIBIS III), но и у лиц с высоким риском развития осложнений ССЗ, которым проводились операции на сосудах [31]. В исследование были включены 117 больных, которым была выполнена успешная операция на сосудах. До выполнения вмешательства у пациентов имелся хотя бы один фактор риска развития осложнений

ССЗ, а также отмечены положительные результаты нагрузочной пробы с добутамином, при которой выявлялась ишемия миокарда. В ходе наблюдения, медиана которого достигала 22 месяцев, комбинированный показатель смертности от ССЗ и развития ИМ в группе бисопролола и стандартной терапии (т. е. без использования бисопролола) достигал 12 и 32 % соответственно (отношение шансов – 0,30 при 95 % ДИ от 0,11 до 0,83;  $p = 0,025$ ). Таким образом, применение бисопролола приводило к снижению смертности от заболеваний сердца и частоты развития ИМ у больных, перенесших успешную операцию на сосудах.

Позднее были получены данные об эффективности применения бисопролола и у больных со средним риском развития осложнений ССЗ, которым выполняли хирургические операции, не связанные с вмешательством на сердце и сосудах. В открытое рандомизированное исследование DECREASE-IV [32] с использованием факторного протокола 2 × 2 были включены 1066 пациентов со средним риском разви-

тия осложнений ССЗ, которым были выполнены хирургические операции, не связанные с вмешательством на сердце и сосудах. Средний риск определяли как риск смерти или развития ИМ в периоперационный период в диапазоне от 1 до 6 %, который в каждом случае рассчитывали с учетом клинических данных и типа операции. В соответствии с факторным проделом до хирургического вмешательства больных распределяли в группы приема бисопролола, флувастатина, сочетанной терапии этими препаратами и группу контроля. Медиана продолжительности наблюдения за больными достигала 34 дней. Начальная доза бисопролола составила 2,5 мг/сут и далее подбиралась с учетом ЧСС в периоперационном периоде до достижения ЧСС от 50 до 70 уд./мин. Флувастатин применяли в постоянной дозе 80 мг/сут. Эффективность терапии оценивали с точки зрения ее влияния на комбинированный риск смерти от заболевания сердца и развития ИМ в течение 30 дней после хирургического вмешательства. В группе бисопро-



# Конкор®

бисопролол 2,5 – 5 – 10 мг



**1 таблетка в день для лечения артериальной гипертензии, ИБС и ХСН**

- Первый бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН
- Высокая степень безопасности применения у больных с СД, дислипидемиями, нетяжелыми облитерирующими заболеваниями сосудов
- Не требует коррекции дозы у больных с нетяжелой почечной и печёночной недостаточностью
- Улучшает некоторые параметры сексуальной функции у пациентов с АГ<sup>1-2</sup>

**Конкор® Кор – специальная форма для лечения ХСН**

1. Вёрткин Ф.Л. «Клиническая эффективность и влияние бета-адреноблокаторов на копулятивную функцию у больных артериальной гипертензией». Кардиология, 2004. 2. Ко D.T., Hebert P.R., Coffey C.S. et al. «β-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction». JAMA 2002, 288: 351-7.

ООО «Никмед Дистрибьюшн Сентра»: 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп. 2, т.: (495) 933 5511, 502 1626, ф.: (495) 502 1625, www.bisoprolol.ru, www.nycomed.ru. Рег. уд.МЗ РФ № 012963/01. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Полная информация в инструкции по применению.

лола по сравнению с группой контроля отмечено статистически значимое снижение на 66 % частоты развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной комбинированный показатель: такие исходы развились у 2,1 и 6,0 % больных соответственно (ОР – 0,34 при 95 % ДИ от 0,17 до 0,67;  $p = 0,002$ ). В то же время,

хотя прием флувастатина приводил к снижению основного показателя, его выраженность не достигала статистической значимости ( $p = 0,17$ ).

Таким образом, при выборе БАБ для лечения ССЗ или профилактики развития осложнений ССЗ следует ориентироваться прежде всего на доказательную базу применения кон-

кретного препарата. В ходе выполнения исследований по оценке эффективности БАБ должно быть не только установлено статистически значимое снижение риска развития соответствующих осложнений ССЗ, но и показана достаточно высокая клиническая значимость полученных результатов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI/Prevenzione trial Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354:447–55.
- Lavie CJ, Milani RV, Mehra MR, et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Diseases. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:585–94.
- GISSI-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223–30.
- Stiles S. FDA will argue against nebivolol approval for HF. Available at: [www.theheart.org](http://www.theheart.org).
- 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. *JACC* 2009;53:81–90.
- 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.
- Kaul S, Diamond GA. Trial and Error. How to Avoid Commonly Encountered Limitations of Published Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:415–27.
- Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence. Results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005;112:2426–35.
- Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J* 2005;26:1115–40.
- Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001;104:2996–3007.
- Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273:1450–56.
- CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
- MERIT-HF Study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001–7.
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–58.
- Cleland JG, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. Improvement programme in evaluation and management; Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of The European Society of Cardiology Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet* 2002;360:1631–39.
- Davies M, Hobbs F, Davis R, et al. Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. *Lancet* 2001;358:439–44.
- Packer M. Pathophysiology of heart failure. *Lancet* 1992;340:88–95.
- Campbell DJ, Aggarwal A, Esler M, et al. Beta-blockers, angiotensin II, and ACE inhibitors in patients with heart failure. *Lancet* 2001;358:1609–10.
- Teisman AC, van Veldhuisen DJ, Boomsma F, et al. Chronic beta-blocker treatment in patients with advanced heart failure: effects on neurohormones. *Int J Cardiol* 2000;73:7–14.
- Uretsky BF, Sheahan RG. Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure: will the solution be shocking? *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1589–97.
- Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;345:1473–82.
- Lane RE, Cowie MR, Chow AW. Prediction and prevention of sudden cardiac death in heart failure. *Heart* 2005;91:674–80.
- Dobre D, van Veldhuisen DJ, Goulder MA, et al. Clinical effects of initial 6 months monotherapy with bisoprolol versus enalapril in the treatment of patients with mild to moderate chronic heart failure. Data from the CIBIS III Trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 2008;22:399–405.
- Poole-Wilson PA, Uretsky BF, Thygesen K, et al. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. *Heart* 2003;89:42–8.
- Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C, et al. Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). *Eur Heart J* 2003; 24:552–59.
- Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F, et al. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:491–98.
- McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009;150:784–94.
- Cleland JGF, Coletta AP, Torabi A, et al. Clinical trials update from the European Society of Cardiology heart failure meeting: CHANCE, B-Convinced, CHAT, CIBIS-ELD, and Signal-HF. *J Heart Fail* 2009;11:802–5.
- de Groot P, Isnard R, Assayag P, et al. Is the gap between guidelines and clinical practice in heart failure treatment being filled? Insights from the IMPACT RECO survey. *Eur J Heart Fail*

- 2007;9:1205–11.
30. de Groot P, Isnard R, Clerson P, et al. Improvement in the management of chronic heart failure since the publication of the updated guidelines of the European Society of Cardiology. The Impact-Reco Programme. *Eur J Heart Fail* 2009;11:85–91.
31. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:1789–94.
32. Dunkelgrun M, Boersma E, Schouten O, et al. Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: a randomized controlled trial (DECREASE-IV). *Ann Surg* 2009;249:921–26.

#### Информация об авторах:

**Гиляревский Сергей Руджерович** – профессор, руководитель отделения неотложной кардиологии для больных острым инфарктом миокарда НИИ им. Н.В. Склифосовского;

**Кузьмина Ирина Михайловна** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии для больных инфарктом миокарда НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.  
Тел. 8 (495) 625-70-81, e-mail: ikuzmina\_sklf@gmail.com