

Применение β-адреноблокаторов у больных ишемической болезнью сердца. Данные доказательной медицины

А.Э. Радзевич, А.Г. Евдокимова, А.Ю. Коняхин, В.В. Попов

Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава; Центральная больница № 6 “ОАО” РЖД. Москва, Россия

Beta-adrenoblockers in coronary heart disease patients. Evidence-based medicine data

A.E. Radzevich, A.G. Evdokimova, A.Yu. Konyakhin, V.V. Popov

Moscow State Medico-Stomatological University, State Federal Agency for Health and Social Development; Central Hospital No. 6, Russian Railways. Moscow, Russia

Высокая эффективность и безопасность применения β-адреноблокаторов (β-АБ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в настоящее время четко определены и продемонстрированы результатами большого количества клинических исследований. β-АБ эффективны и безопасны в случае правильного режима дозирования и учета противопоказаний. Показано, что β-АБ достоверно снижают общую смертность и частоту внезапной сердечной смерти у больных ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, внезапная сердечная смерть, β-адреноблокаторы.

High effectiveness and safety of beta-adrenoblockers (BB) in patients with coronary heart disease (CHD) have been proven by manifold clinical trials. BB are effective and safe, provided dose regimen is correct and contraindications are taken into account. BB significantly reduce total mortality and sudden cardiac death risk in CHD patients.

Key words: Coronary heart disease, sudden cardiac death, beta-adrenoblockers.

β-адреноблокаторы (β-АБ) используются в лечении ишемической болезни сердца (ИБС) ~ 40 лет. Обнаружение Ahlquist RP в 1948г β-адренергических рецепторов в кардиоваскулярной системе привело к созданию Black JW в 1962г первого препарата этого класса — пропранолола (Nethalide). В 1988г за исследования в этой области Black JW был удостоен Нобелевской премии.

Первые сообщения о пользе β-АБ в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) были подтверждены двумя крупными, многоцентровыми исследованиями: Norwegian Timolol Study [53] и ВНАТ (β-blocker Heart Attack Trial) [16]. Последующие работы помогли лучше понять механизмы и пользу действия β-АБ [6,34].

В настоящее время общепринято представлять материал, основанный на принципах доказательной медицины [29,34,35,45,46] согласно кото-

рым лечебные и диагностические технологии классифицируют на основе систематизированных результатов исследований и мнения экспертов. Все рекомендации делят на классы:

Класс I: Доказательства и/или общее соглашение, что процедура или лечение являются полезными и эффективными.

Класс II: Противоречивые доказательства и/или расхождение мнений о пользе/эффективности процедуры или лечения.

Класс IIa: Доказательства/мнения свидетельствуют в пользу процедуры или лечения.

Класс IIb: Польза/эффективность не так хорошо установлена доказательствами/мнением.

Класс III: Доказательства и/или общее соглашение, что процедура или лечение не полезны/не эффективны (в некоторых случаях могут быть вредны).

Уровень (степень) доказанности считается:

— наивысшим (уровень А) при наличии данных большого количества рандомизированных клинических исследований или мета-анализа;

— средним (уровень В) при наличии хотя бы результатов одного рандомизированного исследования, или нерандомизированных исследований, или данных наблюдений;

— низшим (уровень С) и относится к рекомендациям, основанием для которых служит мнение экспертов и/или маленькие исследования.

Применение β-АБ в остром периоде ИМ

Назначение БАБ в первые часы ОИМ показано у больных с ангинозным синдромом, резистентным к наркотическим анальгетикам, для контроля артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и профилактики жизнеопасных тахикардий. Обоснованность такого подхода объясняется высокой активностью симпатoadренальной системы (САС), которая отмечается в первые 48 часов ОИМ. Раннее внутривенное (в/в) введение β-АБ способствует уменьшению работы сердечной мышцы, снижению напряжения стенки желудочков, предотвращает разрывы миокарда, уменьшает ишемию, обладает антифибрилляторными свойствами.

В 1986г были опубликованы результаты исследования ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival), в котором 8037 больным ОИМ был назначен в/в атенолол 5-10 мг за 5 мин с последующим переходом на прием таблетированной формы препарата по 100 мг/сут. в течение 7 дней. Контролем служили 7990 пациентов, которые получали стандартную антиангинальную терапию без β-АБ. Целью исследования была оценка влияния раннего назначения β-АБ на смертность больных ОИМ. В ходе исследования отмечено достоверное снижение летальности на 15% у больных, которые получали атенолол, по сравнению с контролем. Такой эффект был достигнут за счет снижения частоты разрывов миокарда. Дополнительная польза заключалась в уменьшении частоты ангинозных болей и аритмических осложнений [30].

В исследовании MIAMI (Metoprolol in Acute Myocardial Infarction Trial) в/в введение метопролола в первые 24 часа ОИМ 2877 больным продолжали его приемом per os по 200 мг/сут. Отмечено недостоверное снижение летальности у пациентов, леченных метопрололом, при сравнении с группой плацебо. Установлено, что терапия метопрололом у пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода (n=2038) сопровождалась снижением летальности на 29% [37].

Мета-анализ 28 исследований с использованием в/в введения β-АБ продемонстрировал возможность снижения смертности в группе больных в ранние сроки ОИМ с 4,3% до 3,7 %.

В таблице 1 представлены схемы назначения β-АБ в остром периоде ИМ.

По данным исследования TIMI-IIb (Thrombolysis in Myocardial Infarction – Phase II) в/в введение метопролола дополнительно к тромболитической терапии (ТЛТ) 720 пациентам сопровождалось снижением частоты реИМ и возвратной стенокардии в первые 6 дней болезни – 2,3% и 4,5% соответственно, но достоверное отличие в частоте реИМ и летальных исходов по сравнению с пациентами, которым терапию метопрололом (per os) начинали на 6 день болезни, отсутствовала [34].

Данные о целесообразности раннего назначения β-АБ в/в с последующим переходом на per os не однозначны и противоречивы.

В марте 2005г были представлены первые результаты исследования COMMIT/CSS (ClopidoGrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial / Chinese Cardiac Study), в которое были включены ~ 46 тыс. пациентов с ОИМ длительностью до 24 часов, независимо от того, получали они ТЛТ или нет (среднее время до рандомизации – 10 часов). В/в введение метопролола (три болюса до общей дозы 15 мг) с переходом на прием per os до 200 мг/сут. в первые дни заболевания при сравнении с назначением препарата per os через 2 недели от начала болезни сопровождалось уменьшением частоты рецидивов ОИМ и фибрилляции желудочков (ФЖ), относительный риск (ОР) снизился на 15-20%, но не приводило к снижению общей смертности. На протяжении первых суток в группе раннего назначения метопролола увеличивалась частота развития кардиогенного шока; ОР увеличился на 30%.

Предварительные результаты COMMIT/ CSS позволяют рекомендовать ограничить раннее назначение в/в форм β-АБ пациентам, у которых присутствует риск развития кардиогенного шока: сердечная недостаточность (СН) в анамнезе, пожилой возраст, нестабильная гемодинамика.

Влияние β-АБ на смертность и выживаемость после ИМ

В настоящее время опубликованы результаты большого количества исследований, посвященных влиянию β-АБ на смертность больных после ИМ. Клинические исследования с участием ~ 35 тыс. пациентов, перенесших ОИМ, продемонстрировали, что β-АБ увеличивают выживаемость больных на 20-25% путем снижения общей смертности (ОС), частоты внезапной сердечной смертности (ВСС) и реИМ.

Наибольший объем информации получен из Norwegian Timolol Study [42,53] и ВНАТ [16]. Эти два исследования показали, что при применении тимолола или пропранолола в течение 2-3 недель после ИМ, отмечается значительное снижение

Таблица 1

Схемы назначения β -АБ при в/в введении

Схемы назначения БАБ в/в	
Метопролол	
•	в/в - трехкратное введение болюса 2,5-5 мг за 2 мин. (с интервалом 5 мин.)
•	per os - 25-100 мг каждые 12 часов в течение 2 суток, затем по 50-100 мг 2 раза в сутки
Атенолол	
•	в/в - двухкратное введение по 5 мг за 5 мин. (с интервалом 5 мин.)
•	per os - 50-100 мг в сутки
Эсмолол	
•	в/в - 500 мкг/кг за 1-5 мин, затем в виде инфузии со скоростью 50-300 мкг/кг/мин

Рекомендации по использованию β -АБ у больных ОИМ [34]

Показание	Класс	Степень доказанности
В/в ведение		
Уменьшение ишемической боли	I	B
Контроль АД, синусовой тахикардии	I	B
Первичная профилактика ВСС	I	B
Устойчивая ЖТ	I	C
Суправентрикулярные тахикардии	I	C
Ограничение размеров некроза	IIa	A
Всем больным без противопоказаний	IIb	A
Per os		
Всем больным без противопоказаний	I	A

смертности на 25-36% в первые 2 года по сравнению с группой плацебо. Установлено также значительное уменьшение частоты реИМ и случаев ВСС в группе, активно лечившейся тимололом.

Повышенная желудочковая эктопическая активность является важнейшим предиктором ВСС и общей летальности после ИМ. Установлено, что наличие даже 10 желудочковых экстрасистол (ЖЭ) в час у постинфарктного больного увеличивает риск ВСС в 4 раза. Если у этого же больного фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 40%, то риск ВСС увеличивается еще в 4 раза. Отсюда понятен поиск препаратов, уменьшающих электрическую нестабильность миокарда.

Терапевтические возможности в адекватной модификации ФВ ЛЖ в настоящее время остаются ограниченными, тогда как препаратов, которые активно подавляют желудочковую эктопическую активность более чем достаточно. В связи с этим в конце 80-х годов прошлого века появилась гипотеза, согласно которой устранение ЖЭ у постинфарктных больных средствами антиаритмической терапии может увеличить их выживаемость. Для проверки этой гипотезы было проведено рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование CAST I (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial). В него были включены 1727 пациентов из 23 клиник США, Канады и Европы. Пациенты получали антиаритмики I класса по классификации Vaughan Williams: энкаинид, флекаинид и морацизин. В ходе исследования было показано, что эти препараты активно подавляют желудочковую эктопическую активность: была

достигнута супрессия ЖЭ на 80%, пробежек желудочковой тахикардии (ЖТ) на 90%. Однако, несмотря на это, исследование было остановлено, т.к. оказалось, что смертность в группе пациентов, лечившихся антиаритмиками была в 3 раза выше, чем в группе плацебо 4,5% vs 1,2% соответственно, ОР 3,6%. Сходные результаты были получены в исследовании CAST II [21,45].

Мета-анализ 130 исследований, в которые были включены 98 тыс. больных, перенесших ИМ, показал, что свойством увеличивать смертность у этой категории больных обладают все антиаритмики I класса. Наиболее эффективно увеличивали выживаемость постинфарктных больных лишь препараты II (β -АБ) и III (амиодарон, соталол) классов согласно классификации Vaughan Williams [51].

Результаты многоцентровых исследований ВНАТ, ISIS-1, Norwegian Multicenter Study указывают, что терапия β -АБ, начатая с 4 по 28 день после развития ОИМ и длящаяся 90 дней, значительно снижает частоту ВСС (на 18-39%). Показано, что эффект β -АБ на смертность пациентов, с частой ЖЭ после ОИМ, связан не столько с супрессией желудочковых эктопических комплексов, сколько со свойством препаратов модифицировать биологические условия для возникновения злокачественных тахикардий: снижение симпатического тонуса, уменьшение дисперсии реполяризации и ишемии. Эффективность β -АБ наиболее выражена в супрессии ЖЭ высоких градаций, пробежек неустойчивой ЖТ [10]. Метопролол, не оказывая значительного влияния на ЖЭ, резко

Дозы β -АБ при регулярном приеме per os

Дозы БАБ при регулярном приеме per os	
пиндолол	10-40 мг 2 раза в сутки
метопролол (Корвитол, Лопресор)	50-100 мг • 1/2 раза в сутки
атенолол (Атенобене, Тенормин)	25-100 мг • 1 раз в сутки
бисопролол (Бисопролол)	2,5-10 мг • 1 раз в сутки
тимолол (Тимоптик, Апо-Тимол)	5-40 мг • 2 раза в сутки
пропранолол (Индерал, Анаприлин)	40-180 мг • 2 раза в сутки
талинолол (Корданум)	100 мг • 3 раза в сутки
карведилол (Дилатренд)	3,125-50 мг • 2 раза в сутки
небиволол (Небилет)	2,5-5 мг • 1 раз в сутки

снижал частоту ФЖ. Показано, что антиаритмический эффект препаратов диссоциирует с их антифибрилляторными свойствами. Известно, что ишемия и гиперсимпатикотония снижают порог ФЖ, тогда как терапия β -АБ повышает этот порог. β -АБ, устраняя эффекты симпатической активации, сглаживают утренние пики частоты возникновения ИМ и ВСС. Предупреждение развития острого коронарного синдрома (ОКС) и ВСС под действием препаратов обусловлено достижением адекватной блокады β -рецепторов, проявлением которой служит снижение ЧСС.

Вне зависимости от индивидуальных свойств различных β -АБ (наличие или отсутствие β_1 -селективности), степень выраженности антифибрилляторных свойств прямо коррелируют со степенью снижения ЧСС в покое [57]. β -АБ с внутренней симпатомиметической активностью, не снижающие ЧСС в покое, проявляют минимальное профилактическое действие. Критерием адекватной блокады β -рецепторов может служить уменьшение ЧСС в покое на 10-20% от исходного уровня [10].

До настоящего времени β -АБ остаются единственным классом препаратов, при использовании которых в многоцентровых, контролируемых исследованиях продемонстрировано существенное снижение частоты ВСС. Эти исследования подтверждают, что β -АБ составляют первую линию терапии желудочковых нарушений ритма (ЖНР) у пациентов, перенесших ИМ.

В таблице 2 приведены дозы β -АБ, рекомендуемые для регулярного приема больным после ИМ.

Лечение БАБ следует начинать еще во время пребывания в стационаре и продолжать, по меньшей мере, 6 лет, а, возможно, пожизненно. Особое

внимание следует уделять первому году после ИМ, когда летальность составляет до 10%; в последующие годы она уменьшается до 4%. Применение β -АБ в течение первых 3 лет сопровождается снижением смертности ежегодно на 25%, в последующие 3 года оно составляет 7% [31].

Исследования BHAT, CAPRICORN (Carvedilol Post-infarct survival Control in left ventricular dysfunction), APSIS (The Angina Prognosis Study in Stockholm) по эффективности β -АБ при вторичной профилактике у больных ОИМ продемонстрировали, что β -АБ увеличивают выживаемость пациентов на 20-25% и снижают ОС, частоту реИМ и ВСС [16,18,47].

Мета-анализ исследований показал, что β -АБ при длительном применении достоверно снижают смертность вне зависимости от сопутствующей терапии аспирином, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), ТЛТ [29,57].

Применение β -АБ при стабильной стенокардии

В настоящее время β -АБ рекомендуется назначать в качестве первой линии терапии у больных ИБС с хронической сердечно-недостаточностью (ХСН) при отсутствии противопоказаний, в целях профилактики ВСС у пациентов, как с нормальной, так и со сниженной функцией ЛЖ и признаками застойной СН. Всем пациентам с хронической, стабильной ИБС показана длительная терапия β -АБ, которая позволяет эффективно проводить профилактику ИМ и увеличивать выживаемость больных [34].

Антиишемическое действие β -АБ опосредуется снижением потребности миокарда в кислороде за счет урежения ЧСС, уменьшения силы сердечных сокращений и улучшением перфузии миокарда в диастолу. На фоне терапии бисопрололом частота приступов стенокардии уменьшалась на 89%,

Рекомендации по использованию β -АБ у больных, перенесших ИМ [34]

Показание	Класс	Степень доказанности
Всем больным без противопоказаний, неопределенно долго	I	A
Для улучшения выживаемости	I	A
Для предупреждения реИМ	I	A
Для первичной профилактики внезапной ВСС	I	A
Для профилактики и лечения поздних желудочковых аритмий	IIa	B

у 56% больных приступы стенокардии на фоне лечения прекратились [52]. Биспролол существенно уменьшал количество и продолжительность эпизодов безболевого ишемии. При длительном наблюдении число случаев ИМ и ВСС в группе больных, принимавших биспролол, было в 1,5 раза меньше, чем у больных, лечившихся ретардной формой нифедипина.

Сравнительная эффективность β -АБ и антагонистов кальция (АК) при стабильной стенокардии оценивалась в исследованиях TIBET (Total Ischaemic Burden European Trial) и APSIS [28,47]. В исследовании TIBET сопоставлялись эффективность длительно действующей формы нифедипина и атенолола при лечении в течение 6 недель. В исследовании APSIS верапамил сравнивали с метопрололом при длительности наблюдения на протяжении > 3 лет. В обоих случаях эффективность, безопасность и переносимость АК и β -АБ оказались одинаковыми. Комбинированное лечение β -АБ + АК не превосходило по эффективности монотерапию каждым из препаратов в отдельности [47].

Метопролол был эффективнее нифедипина при контроле за ишемией, индуцированной физической нагрузкой (ФН) в исследовании IMAGE (International Multicenter Angina Exercise Study) [50].

В исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) оценивали влияние биспролола на транзиторную ишемию миокарда у больных стабильной стенокардией с верифицированной при тредмил-тесте и суточном мониторингировании электрокардиограммы (СМ ЭКГ) ишемией миокарда в сравнении с нифедипином. У больных ИБС в случае эффективности терапии и полном устранении ишемических эпизодов такие осложнения как ИМ, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии (НС), смерть наблюдались в 17,5%, тогда как при неэффективной терапии указанные осложнения встречались в 32,3% ($p=0,008$) [54,56].

Сведения, собранные в течение последних лет, четко показали, что лечение β -АБ улучшает прогноз у больных ИБС [29,31,38,51].

Использование β -АБ для контроля ЧСС у больных с ФП

β -АБ могут быть эффективными в предупреждении эпизодов ФП, контроле ЧСС при ФП, восстановлении синусового ритма и его последующего удержания.

Известно, что частота возникновения и рецидивирования ФП достоверно меньше у пациентов, которые принимают β -АБ [29,34]. Длительный прием β -АБ, нейтрализующих эффекты повышения симпатического тонуса, является безопасным методом контроля ЧСС у больных с ФП. Критерием эффективности контроля частоты сокращений

желудочков (ЧСЖ) является темп их сокращений в пределах 60–80 в мин. в покое и 80–120 в мин. при ФН. Наиболее предпочтительно применение β -АБ, которые обеспечивают адекватный контроль ЧСЖ в покое и при ФН. АК используются для контроля ЧСС при наличии противопоказаний к назначению β -АБ. β -АБ эффективны для контроля ЧСС в покое. Эффект зависит от препарата, наиболее эффективны надолол и атенолол. Соталол, неселективный β -АБ с антиаритмической активностью III класса, позволяет эффективно контролировать ЧСС при рецидивах ФП. Терапия атенололом давала лучший контроль тахикардии, вызванной ФН, чем монотерапия дигоксином.

Селективный липофильный β -АБ небиволол оказался весьма эффективным для контроля ЧСС у больных с хронической ФП на фоне ИБС. Необходимый эффект у большинства больных достигался при приеме небиволола в дозе 5 мг/сут.; лишь у 2 из 20 больных потребовалась отмена препарата в связи с появлением нарушений атриовентрикулярной (АВ) проводимости в вечернее и ночное время [12].

Применение β -АБ у больных с ХСН

Наиболее показательными являются данные по эффективности β -АБ у больных с ХСН. Всем больным ИБС и ХСН II–IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) со сниженной ФВ ЛЖ показаны β -АБ при отсутствии противопоказаний. У больных ХСН и систолической дисфункцией после перенесенного ОИМ длительная терапия β -АБ рекомендуется в дополнение к ИАПФ с целью снижения смертности. Это же положение касается и пациентов с сохраненной функцией ЛЖ [3,7,34,35]. Основопологающим моментом в развитии ХСН у больных ИБС является снижение сердечного выброса (СВ), что, в свою очередь, приводит к активации нейрогуморальных механизмов и изменениям гемодинамики, направленным на поддержание минутного объема сердца: происходит активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и САС, увеличивается ЧСС и периферическое сосудистое сопротивление (ПСС), происходит задержка жидкости в организме. Эти изначально компенсаторные процессы в дальнейшем оказывают неблагоприятное влияние на течение заболевания и, в конечном итоге, способствуют прогрессированию дисфункции миокарда, патологической гипертрофии и ремоделированию сердца с расширением его полостей, гибели кардиомиоцитов. Основой современного лечения ХСН является использование препаратов, подавляющих нейрогуморальные реакции. Такими препаратами являются ИАПФ и β -АБ [3,32,34,35].

Умеренная (поддающаяся коррекции) СН в настоящее время не рассматривается как повод для отмены β -АБ. Результаты многочисленных

Рекомендации по использованию β -АБ у больных с хронической стабильной ИБС [34]

Показание	Класс	Степень доказанности
ИБС с перенесенным ИМ		
Для улучшения выживаемости	I	A
Для предупреждения реИМ	I	A
Для профилактики и контроля за ишемией	I	A
ИБС без перенесенного ИМ		
Для улучшения выживаемости	I	C
Для предупреждения реИМ	I	B
Для профилактики и контроля за ишемией	I	A

исследований показывают, что риск падения сократимости и СВ обоснован лишь в первые дни (недели) назначения β -АБ. В крупном, многоцентровом исследовании ВНАТ было выявлено, что 88% всех гемодинамических осложнений на фоне терапии пропранололом развивались в первые 30 дней лечения. Затем налицо положительная динамика параметров кардиогемодинамики, достигающая максимальных значений через 6-12 месяцев непрерывной терапии [16]. Надежным способом преодоления первого негативного эффекта β -АБ является начало лечения с малых доз препарата (1/4 минимальной терапевтической), с последующим медленным титрованием дозы в течение нескольких недель [1-3,34].

В последние годы выполнены несколько крупных, клинических исследований, доказавших эффективность применения β -АБ при ХСН: CIBIS (The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study), CIBIS II, III, PRECISE (Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise), USCP (US Carvedilol Program), MOCHA (Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment), COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study), COMET (Carvedilol or Metoprolol European Trial), BEST (Beta-blocker Evaluation of Survival Trial), SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors With Heart Failure) [17,22,24,34,36,41].

Результаты исследования USCP показали, что 6-месячный прием карведилола совместно с базисной терапией ИАПФ и диуретиком снижает количество смертельных исходов на 65%, в т.ч. ВСС на 56%, в сравнении с клинически сопоставимой группой пациентов с ХСН, принимавших в дополнение к ИАПФ и диуретику вместо карведилола плацебо [41].

В 1999г завершены два крупных исследования CIBIS II (бисопролол) и MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) (метопролол CR/XL) по применению β -АБ при ХСН, выполненных в соответствии с тем же дизайном, что и USCP. В исследование CIBIS II были включены 2647 больных (средний возраст 61 год, 81% мужчин) с клинически стабильной ХСН (III или IV ФК): ФВ ЛЖ < 35%; про-

должительность наблюдения составила 1,4 года. Главные итоги этого исследования — снижение ОС на 32%, риска ВСС на 45%, случаев госпитализации на 15% [22]. В исследовании MERIT-HF на фоне применения метопролола в форме замедленного высвобождения (метопролол CR) у больных с ХСН II-III ФК по NYHA и ФВ $\leq 40\%$ было отмечено снижение ОС — на 39%, смертности от сердечно-сосудистых причин — на 28%, ВСС — на 45% и частоты госпитализаций, связанных с прогрессированием СН — на 45% [36].

В исследовании CAPRICORN у постинфарктных пациентов с дисфункцией ЛЖ (ФВ $\leq 40\%$) наблюдали благоприятное влияние карведилола на общую летальность и тенденцию к снижению частоты ВСС. В течение 1,3 года ОС в группе больных, лечившихся карведилолом составила 12% , а в группе плацебо 15% [18,48].

В исследовании CHRISTMAS (Carvedilol Hibernation Reversible Ischaemia Trial) впервые продемонстрировано свойство карведилола «включать» в функционирование гибернированный миокард у больных ХСН [20]. По данным мета-анализа исследований с участием ~ 2 тыс. пациентов, средний прирост ФВ ЛЖ под влиянием карведилола у больных с ХСН достоверно превысил таковой при лечении метопрололом CR/XL [40].

С точки зрения первичной профилактики ВСС предпочтительно назначение липофильных β -АБ, которые, проникая через гематоэнцефалический барьер, оказывают влияние на вагусную активность. При приеме этих препаратов снижение частоты ВСС достигало 40% — 55% [33,34].

В исследовании PRECISE назначение карведилола 278 больным с умеренной и тяжелой СН на 39% снижало комбинированный риск смерти и госпитализации независимо от причины и на 46% — число случаев госпитализации в связи с сердечно-сосудистой патологией [39].

В ходе исследования COPERNICUS, которое было досрочно прекращено в связи с явным преимуществом карведилола по сравнению с плацебо, установлено, что карведилол на 35% снижает уровень общей смертности у больных с ХСН III-IV ФК и ФВ ЛЖ < 25% [41]. В группе больных, которым назначали карведилол, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, на 20% уменьши-

Таблица 3

Влияние различных β -АБ на смертность больных ХСН [11]

Исследование, год	Исследуемый препарат	Смертность в течение года, %	
		Контроль	Исследуемый препарат
MERIT-HF [36], 1999	Метопролол	11	7,2
CIBIS-II [22], 1999	Бисопролол	13,2	8,8
COPERNICUS [41], 2001	Карведилол	18,5	11,4

Таблица 4

Результаты применения различных β -АБ при ХСН (по данным многоцентровых исследований)
— снижение риска смерти/госпитализации vs плацебо [11]

Параметр	Бисопролол CIBIS II [22]	Метопролол MERIT HF [36]	Карведилол COPERNICUS [41]
Средний ФК ХСН (NYHA)	3,17	3,38	4,0
ОС	-34%	-34%	-35%
Смертность из-за сердечно-сосудистых причин	-29%	-38%	нет данных
ВСС	-44%	-41%	нет данных
Смертность от ХСН	-36%	-49%	нет данных
Госпитализации	-20%	нет данных	-24%
Госпитализации из-за ХСН	-36%	нет данных	-31%

лось количество госпитализаций, независимо от причины, на 26% — обусловленных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), на 33% — вызванных ХСН. Назначение этого препарата пациентам, находящимся на стационарном лечении, существенно сокращало на 27% ($p=0,0005$) количество койко-дней.

Влияние различных β -АБ на смертность больных ХСН представлено в таблицах 3 и 4.

Исходя из результатов последних научных работ, для лечения ХСН рекомендовано использовать метопролол пролонгированного действия в дозе и форме, использовавшейся в исследовании MERIT-HF, бисопролол или карведилол. Эти β -АБ достоверно снижают ОС, частоту ВСС, повторных госпитализаций, смертность от прогрессирования ХСН [11].

Подтверждением того, что выбор β -АБ существенно влияет на эффективность лечения и прогноз послужили результаты исследования COMET [43] — первого, прямого, сравнительного исследования двух β -АБ у больных ХСН. Больные ХСН, лечившиеся неселективным β -АБ карведилолом, имели достоверное улучшение выживаемости (17%; $p=0,0017$). В течение 58 месяцев терапии смертность больных в группе, получавших карведилол, составила 34%, в группе метопролола — 40%. Результаты исследования указывают, что выбор β -АБ и его доза оказывают большое влияние на прогноз ХСН [44].

Карведилол достаточно эффективен в предотвращении возникновения жизнеопасных желудочковых аритмий у больных с ХСН. Такое действие препарата рассматривается как сочетанный результат его β - и α_1 -адреноблокирующей активности, нормализации вегетативной регуляции ритма сердца и антиокислительного эффекта. В исследованиях USCP и CAPRICORN карведилол снижал частоту ВСС на 56% и 26% соответственно [34].

У больных с сохраненной ФВ ЛЖ терапия β -АБ небивололом в исследовании SENIORS была не менее эффективна, чем у пациентов со сниженной ФВ. Исследование SENIORS доказало целесообразность назначения β -АБ при ХСН у лиц пожилого возраста с различной ФВ ЛЖ, включая умеренно сниженные и нормальные показатели [27].

Сравнению эффективности влияния на смертность и частоту госпитализаций монотерапии β -АБ или ИАПФ было посвящено исследование CIBIS III — проспективное, сравнивающее эффективность влияния на конечные точки больных с ХСН: ОС и госпитализация, монотерапия бисопрололом или эналаприлом, а в последующем — их комбинации. 1010 пациентов с ХСН и ФВ $\leq 35\%$, не получавших ранее ИАПФ, β -АБ или блокаторы рецепторов ангиотензина-II, были рандомизированы в группы, лечившиеся бисопрололом 10 мг/сут ($n=505$) или эналаприлом 10 мг/сут

Таблица 5

Стартовые и целевые дозы различных β -АБ у больных ХСН

Препарат	Стартовая доза	Целевая доза
Метопролол CR/XL	12,5-25 мг 2 раза в сутки	200 мг/сут.
Бисопролол	1,25 мг 1 раз в сутки	10 мг 1 раз в сутки
Карведилол	3,125 мг 2 раза в сутки	25-50 мг 2 раза в сутки

Рекомендации по использованию β -АБ у больных с ХСН [34]

Показание	Класс	Степень доказанности
Все стабильные пациенты с симптомами ХСН II-IV ФК (NYHA) и сниженной ФВ ЛЖ (для улучшения выживаемости)	I	A
Бессимптомная дисфункция ЛЖ после ИМ	I	A
Бессимптомная дисфункция ЛЖ без перенесенного ИМ в анамнезе	I	B
ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ (для уменьшения ЧСС)	IIa	C
Острая, компенсированная СН после ИМ	IIa	B
Стабильные пациенты после острой декомпенсации ХСН	I	A

Рекомендации по использованию β -АБ для профилактики ВСС у больных ИБС [34]

Заболевание	Показание	Класс	Степень доказанности
ОИМ	Первичная профилактика	I	A
ПИКС	Первичная профилактика при наличии СН или сократительной дисфункции ЛЖ	I	A
ПИКС	Первичная профилактика во время и после ИМ	I	A
ПИКС	Пациенты, реанимированные после эпизода ЖТ/ФЖ, спонтанные эпизоды устойчивой ЖТ	IIa	C
ХСН	Первичная и вторичная профилактика	I	A
Имплантированный кардиовертер дефибриллятор	Вторичная профилактика	IIa	C

Примечание: ПИКС – постинфарктный кардиосклероз.

(n=505) в течение 6 месяцев, а затем их комбинацией в течение 6-24 месяцев. Результаты показали, что в конце исследования не было значительных различий в двух стратегиях лечения (начало лечения – с бисопролола или с эналаприла), хотя после одного года терапии смертность в группе бисопролола составила 42 пациента, а в группе эналаприла – 60 (разница в 31%; p=0,065). Исследование CIBIS III показало, что начало терапии ХСН с β -АБ бисопролола, столь же эффективно, как и терапия ИАПФ [55].

На основании данных многоцентровых, международных исследований разработаны рекомендации по применению β -АБ у больных ХСН [2]:

- нельзя начинать терапию β -АБ при исходно нестабильном состоянии пациента и выраженной задержке жидкости (все случаи, требующие в/в введения мочегонных препаратов и средств с инотропным действием, являются противопоказаниями для начала терапии β -АБ);

- наиболее сложный период терапии β -АБ – стартовый период, он занимает от 2 до 6 недель, 15-30% пациентов отмечают в этот период значимые побочные эффекты;

- терапию следует начинать с назначения минимальных доз β -АБ (таблица 5);

- дозу β -АБ следует титровать, повышая до максимально возможной, при этом доза увеличивается в 2 раза не ранее чем через 2 недели лечения;

- конечной точкой титрования должна быть либо максимальная терапевтическая доза, либо доза, меньшая той, при которой не удается преодолеть стойкий побочный эффект;

- терапия β -АБ осуществляется пожизненно;

– не рекомендуется сочетать β -АБ с верапамилом, дилтиаземом, антиаритмиками и нестероидными противовоспалительными средствами.

Фармакоэкономические аспекты применения β -АБ у больных ИБС

В последние годы резкое увеличение расходов на здравоохранение поставило новые задачи – определение фармакоэкономических преимуществ различных методов диагностики и лечения. Применительно к β -АБ данный вопрос наиболее интенсивно изучается в последние годы в связи с возможностью активного использования этих лекарственных средств для лечения ХСН [4,5,8,9,13,14,15].

ХСН является одним из самых распространенных и при этом дорогим в лечении заболеванием. Показано, что на лечение больных ХСН тратится от 1% до 2% (Великобритания) всех средств, расходуемых на здравоохранение. Недавно опубликованные данные по Великобритании свидетельствуют, что данная величина достигает 4%, причем 70% затрат приходится на расходы, связанные с оплатой стационарного лечения пациентов [15].

В России на лечение ХСН расходуется от 55 до 295 млрд. рублей или 8 млрд. долларов США. На госпитализации по поводу обострений ХСН в год тратят от 34 до 184,7 млрд. рублей [8].

Основная часть трат на лечение ХСН приходится на оплату стационарного лечения – 67% – 75% от всех расходов на лечение пациентов с ХСН. Эти данные позволяют определить основной источник снижения расходов, связанных с лечением пациентов с ХСН: снижение затрат на лечение

больных с ХСН III-IV ФК, которые, в свою очередь, зависят от частоты повторных госпитализаций.

Целью лечения в фармакоэкономическом аспекте должно стать снижение числа обострений и декомпенсаций, требующих госпитализации или амбулаторного лечения.

Клинические испытания карведилола и бисопролола проводили с использованием Марковского анализа у больных с ХСН II-IV ФК и ФВ ЛЖ < 35%. В группе пациентов, лечившихся бисопрололом, средняя стоимость лечения одного больного была ниже, чем в группе пациентов, получавших плацебо. Смертность составила 12% vs 22,5% — в группе плацебо. Средняя продолжительность жизни в группе пациентов, использовавших бисопролол, на 256,42 дней была больше, чем в группе лиц, получавших плацебо. В группе пациентов, применявших карведилол, смертность снизилась на 65%, среднее число госпитализаций — на 53% по сравнению с группой пациентов, принимавших только условную терапию [4].

Фармакоэкономический анализ исследования CIBIS II продемонстрировал, что, помимо уменьшения летальности больных с ХСН, бисопролол достоверно снижает частоту госпитализаций по поводу прогрессирования ХСН. За счет снижения частоты госпитализаций общая стоимость лечения в группе бисопролола была на 10% ниже, чем в группе плацебо, несмотря на увеличение прямых затрат на лечение в связи с необходимостью приема бисопролола [25].

При приеме бисопролола в комплексе со стандартной терапией достоверно уменьшилось число госпитализаций на одного человека по сравнению с группой использовавших только стандартную терапию, и получен более низкий процент

летальных исходов. При этом уменьшение расходов при фармакотерапии бисопрололом на пациента в год составило 51022 рублей [13].

Экономическая эффективность метопролола в исследовании MERIT-HF была подтверждена достоверным снижением затрат на лечение 1 пациента при сравнении со стандартной терапией [19].

О высокой эффективности терапии ХСН карведилолом свидетельствуют результаты [14].

Фармакоэкономический анализ результатов исследования COPENICUS, опубликованный в 2005г, показал, что на амбулаторную, стационарную помощь и лекарственную терапию карведилолом 1156 пациентов было затрачено 530771 £ (44,89 £ на пациента на месяц наблюдения). В связи с тем, что карведилол достоверно снижал частоту повторных госпитализаций, общие затраты на медицинскую помощь пациентам, лечившимся карведилолом, составили 3,49 млн. £ в сравнении с 4,24 млн. £, которые были затрачены на лечение пациентов равночисленной группы плацебо. Благодаря использованию карведилола общие затраты на лечение пациентов с ХСН уменьшились на 11,1% [49].

Показано, что рациональная фармакотерапия СН с применением бисопролола, метопролола и карведилола позволяет снизить смертность и частоту госпитализаций, тем самым сокращая расходы из бюджета здравоохранения на лечение ХСН [15,19,23,25,26,49].

В последние десятилетия β-АБ заняли прочное место в ряду препаратов первого ряда для терапии ИБС. По результатам международных, рандомизированных, многоцентровых исследований они доказали свою клиническую и экономическую эффективность.

Литература

1. Агеев Ф.Т. Применение β-блокаторов после инфаркта миокарда. РМЖ 1999; 5: 733-6.
2. Арутюнов Г.П., Рылова А.К. β-блокаторы в клинической практике. Серд недостат 2001; 2(2): 92-4.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Арутюнов Г.П., Агеев Ф.Т. Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (Утверждены съездом кардиологов РФ в октябре 2003 года). Серд недостат 2003; 4(6): 276-97.
4. Белоусов Ю.Б., Упницкий А.А., Ерофеева С.Б. Фармакоэкономическая оценка лечения сердечной недостаточности бета-блокаторами. Пробл стандарт здравоохран 2000; 1: 54-9.
5. Козилова Н.А., Пермякова Ю.Н. Эффективность, безопасность и фармакоэкономический анализ лечения метопрололом больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Серд недостат 2002; 4: 183-5.
6. Марцевич С.Ю. Бета-адреноблокаторы. Принципы терапии в свете международных рекомендаций. Кардиоваск тер профил 2005; 4(4): 4-8.
7. Мареев В.Ю. Бета-адреноблокаторы. Новое направление в лечении хронической сердечной недостаточности. РМЖ 1999; 7(2): 76-8.
8. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т. и др. Первые результаты Российского эпидемиологического исследования по ХСН. Серд недостат 2003; 4(1): 17-8.
9. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.В. Фармакоэкономические аспекты применения β-адреноблокаторов при сердечной недостаточности. Клин фармак тер 1999; 4: 94-6.
10. Соколов С.Ф., Алекперов И.И., Рахманова М.М., Малахов В.И. Бета-блокаторы (Корданум) в лечении больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца. Сб докл симпозиума "Применение препаратов нифедипина и бета-блокаторов в кардиологической практике". Москва: ASTA Medica 1997; 31-5.
11. Стародубцев А.К., Архипов В.В., Белякова Г.А. и др. Терапия хронической сердечной недостаточности с позиций доказательной медицины. Кач клин практ 2004; 2: 49-66.
12. Упницкий А.А., Ерофеева С.Б., Белоусов Ю.Б. Фармакоэкономический анализ длительного лечения селективным бе-

- та-адреноблокатором бисопрололом пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Серд недостат 2001; 2(2).
13. Упницкий А.А., Ерофеева С.Б., Белоусов Ю.Б., Чухнова Е.М. Фармакоэкономическое исследование карведилола при хронической сердечной недостаточности. Фарматека 2001; 6: 48.
 14. Шубик Ю.В., Медведев М.М., Крятова Т.В. Контроль частоты сердечных сокращений у больных с тахисистолической фибрилляцией предсердий с помощью небиволола. Кардиология 2003; 43(9): 52-6.
 15. Barry M. Cost effectiveness of beta blocker therapy for patients with chronic severe heart failure in Ireland. IMJ 2002; 95(6): 174-7.
 16. BHAT. The beta-blocker heart attack study group. The beta-blocker heart attack trial. JAMA 1981; 246: 2073-4.
 17. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure: the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). Circulation 1994; 90: 1765-73.
 18. CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. The CAPRICORN randomised trial. Lancet 2001; 357: 1385-90.
 19. Caro JJ, Migliaccio-Walle K, O'Brien JA, et al. MERIT-HF Study Group. Economic implications of extended-release metoprolol succinate for heart failure in the MERIT-HF trial: a US perspective of the MERIT-HF trial. J Card Fail 2005; 11(9): 657-8.
 20. CHRISTMAS: principal results. Basel, F.Hoffman La Roche Ltd 2002; 15.
 21. CAST II Investigators. Effect of antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. N Engl J Med 1992; 327: 227.
 22. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet 1999; 353: 9-13.
 23. Cowper PA, DeLong ER, Whellan DJ, et al. Economic effects of beta-blocker therapy in patients with heart failure. Am J Med 2004; 116(2): 104-11.
 24. Di Lenarda A, Remme WJ, Charlesworth A, et al. COMET investors Exchange of beta-blockers in heart failure patients. Experiences from the poststudy phase of COMET (the Carvedilol or Metoprolol European Trial). Eur J Heart Fail 2005; 7(4): 640-9.
 25. Ekman M, Zethraeus N, Jonsson B. Cost effectiveness of bisoprolol in the treatment of chronic congestive heart failure in Sweden: analysis using data from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II trial. Pharmacoeconomics 2001; 19(9): 901-16.
 26. Inomata T, Izumi T, Kobayashi M. Cost-effectiveness analysis of carvedilol for the treatment of chronic heart failure in Japan. Circ J 2004; 68(1): 35-40.
 27. 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. Eur Heart J 2005; 26: 215-25.
 28. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, et al. On behalf of the TIBET Study Group. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. Eur Heart J 1996; 17: 96-103.
 29. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). Eur Heart J 2001; 22: 1852-923.
 30. ISIS-1 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. Lancet 1986; 2: 57-66.
 31. Goldman L, Sia ST, Cook EF, et al. Costs and effectiveness of routine therapy with long-term beta-adrenergic antagonists after acute myocardial infarction. N Engl J Med 1988; 319: 152-7.
 32. Kucin ML, Kalman J, Charney R, et al. Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure. Circulation 1999; 102: 2646-51.
 33. Kendall MJ, Lynch KP, Hjalmarson A, Kjekshus J. Beta-blockers and sudden cardiac death. Ann Intern Med 1995; 123: 358-67.
 34. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004; 25: 1341-62.
 35. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al. Document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease: The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus. Eur Heart J 2004; 25: 1454-64.
 36. 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.
 37. MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. Eur Heart J 1985; 6: 199-211.
 38. Nuttal SL, Toescu V, Kendall MJ. Beta-blockade after myocardial infarction. BMJ 2000; 320: 581.
 39. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. Circulation 1996; 94(11): 2793-9.
 40. Packer M, Antonopoulos GV, Berlin JA, et al. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: results of meta-analysis. Am Heart J 2001; 141: 899-907.
 41. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 344: 1651-8.
 42. Pedersen TR. Six-year follow-up of the Norwegian Multicenter Study on Timolol after Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med 1985; 313: 1055-8.
 43. Poole-Wilson PA, Cleland JG, Di Lenarda A, et al. Rationale and design of the carvedilol or metoprolol European trial in patients with chronic heart failure: COMET. Eur J Heart Fail 2002; 4: 321-9.
 44. Poole-Wilson PA, Swedberg R, Cleland JG, et al. 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.
 45. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001; 22(16): 1374-450.
 46. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2003; 24: 13-5.
 47. Rehuquist N, Hjeurdahl P, Billings E, et al. The Angina Prognosis Study In Stockholm (APSYS). Eur Heart J 1996; 17: 76-81.
 48. Sackner-Bernstein JD. New evidence from the CAPRICORN Trial: the role of carvedilol in high-risk, post-myocardial infarction patients. Rev Cardiovasc Med 2003; 4(Suppl 3): 25-9.

49. Stewart S, McMurray JJ, Hebborn A, et al. the COPERNICUS Study Group. Carvedilol reduces the costs of medical care in severe heart failure: an economic analysis of the COPERNICUS study applied to the United Kingdom. *Int J Cardiol* 2005; 100(1): 143-9.
50. Savonitto S, Ardissino D, Egstrup K, et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. *JACC* 1996; 27: 311-6.
51. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. *JAMA* 1993; 270: 1589-95.
52. Terol I. Bisoprolol in the treatment of chronic stable angina pectoris. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16(Suppl 5): S208-12.
53. The Norwegian Multicenter Study Group: Timolol – induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981; 304: 801-7.
54. Von Armin T, Terol I, Plaza L, Rodrigo F. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) follow-up. *JACC* 1996; 28(1): 20-4.
55. 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.
56. Weber F, Schneider H, von Arnim T, Urbaszek W. Heart Rate variability and ischemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris; influence of drug therapy and prognostic value. TIBBS Investigators Group. Total Ischemic Burden Bisoprolol Study. *Eur Heart J* 1999; 20(1): 38-50.
57. 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.

Поступила 19/06-2006
Принята к печати 28/11-2006