

## Оценка связи между дозой применяемого $\beta$ -блокатора, выраженностью снижения частоты сердечных сокращений и смертностью больных с сердечной недостаточностью: результаты мета-анализа рандомизированных клинических испытаний

Источник: McAlister F.A., Wiebe N., Ezekowitz J.A., et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009;150:784—794

### Предпосылки к проведению анализа

В течение последнего десятилетия выполнены несколько РКИ, результаты которых свидетельствовали об эффективности применения  $\beta$ -блокаторов у больных с сердечной недостаточностью (СН). Несмотря на то что повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое относится к известным факторам риска развития неблагоприятного исхода при СН, до сих пор неизвестно, связаны ли преимущества применения  $\beta$ -блокаторов с выраженностью снижения ЧСС или дозой принимаемого  $\beta$ -блокатора. Важность получения ответа на такой вопрос определяется тем, что развитие побочных эффектов при использовании препаратов этого класса зависит от их дозы. В клинических рекомендациях по лечению СН указывается на целесообразность увеличения доз  $\beta$ -блокаторов до желаемых, т.е. доз, которые применялись в РКИ  $\beta$ -блокаторов. Однако результаты обсервационных исследований свидетельствуют о том, что лишь немногие больные из числа тех, кто наблюдается в неспециализированных клиниках СН, достигают таких желаемых доз. Вторичный анализ результатов исследований CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study), COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) и CIBIS II позволяют предположить, что снижение ЧСС было одним из важных механизмов, обуславливающих эффективность применения  $\beta$ -блокаторов при СН. Кроме того, результаты небольшого клинического исследования, включавшего 49 больных с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), у которых была необходимость в применении электрокардиостимулятора, свидетельствовали о том, что режим стимуляции с достижением более низкой ЧСС (60 уд/мин) приводил к более выраженному улучшению функции ЛЖ и уменьшению его размеров по сравнению с более частым режимом стимуляции (80 уд/мин). Тем не менее результаты других исследований не подтвердили наличие связи между выраженностью снижения ЧСС и эффективностью применения  $\beta$ -блокаторов.

### Цель анализа

С помощью анализа гетерогенности результатов РКИ  $\beta$ -блокаторов при СН установить, какой из факторов — применяемая доза  $\beta$ -блокаторов или выраженность снижения ЧСС — обуславливает различия в снижении смертности за счет применения  $\beta$ -блокаторов в ходе выполнения таких исследований.

### Материал и методы анализа

Поиск соответствующих РКИ в базах данных MEDLINE (за период с 1966 по 2008 г.), EMBASE (за период с 1980 по 2008 г.), CINAHL (за период с 1982 по 2008 г.), SIGLE (за период с 1980 по 2008 г.), Web of Science и Cochrane Central Register of Controlled Trials. Причем поиск не ограничивали только источниками, опубликованными на каком-либо определенном языке, при этом в анализ включали лишь исследования у человека, клинические исследования или РКИ. Поиск соответствующих исследований выполняли по ключевым словам и терминам медицинского пред-

метного рубрикатора «adrenergic  $\beta$ -antagonists», «heart failure» и «congestive». Кроме того, осуществляли обзор ссылок во всех найденных статьях, недавно опубликованных мета-анализах исследований по оценке эффективности применения  $\beta$ -блокаторов при СН и рекомендациях по лечению больных с СН.

Учитывая предполагаемые различия между РКИ в характеристиках включенных больных, а также в длительности наблюдения за ними, анализ основного показателя общей смертности выполняли с помощью модели случайных эффектов ТерСимониана—Ларда. Статистический анализ проводили с помощью программы Review Manager версия 4.2 (The Cochrane Collaboration, Копенгаген, Дания) и Stata SE, версия 10 (StataCorp, College Station, Техас). Учитывая относительно высокую частоту развития изучаемого неблагоприятного исхода, рассчитывали отношение риска и 95% ДИ. Качественную и количественную оценку статистической гетерогенности каждого изучаемого клинического исхода выполняли с помощью статистик  $Q$  и  $I^2$  соотв.

### Основные результаты

В ходе мета-анализа использовали данные о 19 209 больных, включенных в 23 рандомизированные плацебо-контролируемые исследования. Средняя фракция выброса ЛЖ находилась в диапазоне от 0,17 до 0,36; более чем у 95% больных имелась систолическая дисфункция ЛЖ. В целом риск смерти за счет применения  $\beta$ -блокаторов по сравнению с плацебо статистически значимо снижался на 24% (отношение риска 0,76 при 95% ДИ от 0,68 до 0,84). Однако результаты анализа позволили выявить умеренно выраженную гетерогенность между исследованиями по этому показателю ( $I^2=30\%$ ), что было связано со степенью снижения ЧСС, которое было достигнуто в каждом исследовании ( $p=0,006$  для мета-регрессионного анализа). При снижении ЧСС на каждые 5 уд/мин за счет приема  $\beta$ -блокатора отмечалось снижение риска смерти на 18% (при 95% ДИ от 6 до 29%). Не отмечено статистически значимой взаимосвязи между общей смертностью и дозой применяемого  $\beta$ -блокатора: при использовании высоких доз отношение риска смерти достигало 0,74 (при 95% ДИ от 0,64 до 0,86), а при использовании низких доз — 0,78 (при 95% ДИ от 0,63 до 0,96;  $p=0,69$  для мета-регрессионного анализа). Следует отметить, что полученные результаты основывались на суммарных данных, при этом анализировалась лишь ЧСС в покое. Кроме того, в исследованиях, включенных в мета-анализ, лишь у немногих больных до начала терапии отмечалась брадикардия или диастолическая дисфункция ЛЖ.

### Вывод

Между выраженностью снижения ЧСС и улучшением выживаемости больных с СН за счет применения  $\beta$ -блокаторов имеется статистически значимая связь, в то время как между дозой применяемого  $\beta$ -блокатора и выживаемостью связь отсутствует.