Связь между применением β-блокаторов и риском развития неблагоприятных клинических исходов у амбулаторных больных ишемической болезнью сердца или лиц с высоким риском ее развития: результаты обсервационного проспективного исследования

Источник: *Bangalore S., Steg G., Deedwania P., et al.* β-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. JAMA 2012;308:1340—1349.

Результаты обсервационного исследования позволяют предположить, что применение β-блокаторов у больных ишемической болезнью сердца, как не переносивших, так и перенесших инфаркт миокарда, а также у лиц без ишемической болезни сердца, но при наличии высокого риска ее развития, в целом не приводит к снижению частоты развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

АГ — артериальная гипертония
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда
ОКС — острый коронарный синдром
ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание
ФР — фактор риска
ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Предпосылки к проведению исследования

Применение β-блокаторов остается стандартным подходом к лечению больных ишемической болезнью сердца (ИБС), особенно после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) [1, 2]. Однако данные об эффективности применения препаратов этого класса были получены в относительно давно выполненных РКИ, которые включали больных, перенесших ИМ. Причем большая часть таких исследований проводилась в период, когда не применялись современные методы реперфузии и лекарственной терапии. Часть доказательной информации была получена в ходе выполнения РКИ β-блокаторов у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а результаты таких РКИ просто экстраполировали на больных с ИБС и даже на лиц с высоким риском развития ИБС. Неизвестно, в какой степени такие экстраполяции обоснованы. Более того, неизвестно, насколько эффективно длительное применение β-блокаторов даже у больных, ранее перенесших ИМ, на фоне современной лекарственной терапии.

В то же время известно, что прием β-блокаторов может сопровождаться развитием побочных эффектов, а переносимость препаратов этого класса не идеальна. Имеются данные о том, что из 17 035 больных, перенесших ИМ, только 45% через год после ИМ продолжали прием β-блокатора [3].

Цель исследования

Оценить связь между длительным применением β-блокаторов и риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): 1) у больных, которые ранее переносили ИМ; 2) у больных ИБС, которые не переносили ИМ; 3) у лиц, имеющих высокий риск развития ИБС.

Структура исследования

Проспективное обсервационное исследование, включавшее данные об участниках регистра REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health); медиана продолжительности наблюдения 44 мес (межквартильный диапазон от 35 до 45 мес).

Материал и метод исследования

Ранее были опубликованы подробные данные о структуре, методах и результатах международного проспективного обсервационного регистра REACH [4—7]. Вкратце, в регистр REACH в период с декабря 2003 г. по июнь 2004 г. включали последовательно обследованных лиц 45 лет или старше с установленным диагнозом ИБС, сосудисто-мозгового заболевания или заболевания периферических артерий, а также лиц, у которых отмечалось не менее 3 факторов риска (ФР) развития заболеваний, связанных с атеросклерозом и тромбозом. В Японии в связи с требованиями регуляторных органов включение в регистр выполнялось в период с августа 2004 г. по декабрь 2004 г. Последний участник был включен в регистр в декабре 2004 г., а последние данные об участниках были получены в апреле 2009 г. Участники были разделены на 3 группы: 1) больные, ранее перенесшие ИМ (n=14 043); 2) больные ИБС в отсутствие ранее перенесенного ИМ (n=12 012); 3) лица, имеющие только ФР развития ИБС (n=18 653). Диагноз ИБС в отсутствие перенесенного ИМ подтверждали при наличии указаний в медицинской документации на выполненное чрескожное вмешательство на коронарных артериях, коронарное шунтирование или ишемию миокарда.

Эффективность применения β-блокаторов оценивали с помощью основного и дополнительных показателей. Основной: комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, частоты развития несмертельного ИМ или несмертельного инсульта. Дополнительный: комбинированный показатель частоты развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной показатель, частоты госпитализаций по поводу осложнений, обусловленных атеросклерозом и тромбозом, и частоты выполнения реваскуляризации (в области кровоснабжения коронарными, мозговыми или периферическими ар-

териями). Кроме того, отдельно оценивали такие показатели, как общая смертность, смертность от осложнений ССЗ, частота развития несмертельного ИМ, несмертельного инсульта и частота госпитализаций.

Анализ выполняли исходя из допущения, что все участники применяли назначенное лечение независимо от последующего применения β-блокатора. Учитывая различия в основных исходных характеристиках участников исследования, которые применяли или не применяли β-блокаторы, в ходе анализа использовали специальный метод подбора контрольной пары или группы по вероятности (соответствию), который обеспечивает сбалансированность групп по частоте предпочтительного выбора метода лечения.

Основные результаты

Из 44 708 участников в анализ с использованием метода, который обеспечивает сбалансированность групп по частоте предпочтительного выбора метода лечения, были включены 21 860 участников. В ходе наблюдения даже в группе больных, которые ранее перенесли ИМ, прием β-блокаторов по сравнению с его отсутствием не приводил к снижению основного комбинированного показателя смертности от осложнений ССЗ, частоты развития несмертельного ИМ или несмертельного инсульта: неблагоприятные исходы, включенные в этот показатель, развились у 16,93 и 18,60% больных соответственно (отношение риска 0,90 при 95% ДИ от 0,79 до 1,03; p=0,14). В группе больных с ИБС, которые не переносили ИМ, прием β-блокаторов по сравнению с его отсутствием также не сопровождался статистически значимым изменением основного показателя, который достигал 12,94 и 13,55% соответственно (отношение риска 0,92 при 95% ДИ от 0,79 до 1,08; p=0,31). Более того, в этой группе прием β-блокаторов по сравнению с его отсутствием приводил к статистически значимому увеличению дополнительного комбинированного показателя, который достигал 30,59 и 27,84% соответственно (ОШ=1,14 при 95% ДИ от 1,03 до 1,27; p=0,01), а также увеличению частоты госпитализаций, которая составляла 24,17 и 21,48% соответственно (ОШ=1,17 при 95% ДИ от 1,04 до 1,30; p=0,01). В группе участников, у которых отмечались лишь ФР развития ИБС, прием β-блокаторов по сравнению с его отсутствием приводил не только к статистически значимому увеличению основного показателя, который составлял 14,22 и 12,11% соответственно (отношение риска 1,18 при 95% ДИ от 1,02 до 1,36; p=0,02), но и дополнительного показателя, который достигал 22,01 и 20,17% соответственно (ОШ=1,12 при 95% ДИ от 1,00 до 1,24; p=0,04), но статистически значимо не влиял на риск развития ИМ, частота развития которого составляла 2,82 и 2% соответственно (отношение риска 1,36 при 95% ДИ от 0,97 до 1,90; p=0,08) и риск развития инсульта, который в этой группе отмечался у 6,55 и 5,12% больных соответственно (отношение риска 1,22 при 0,99 до 1,52; p=0,06). Следует отметить, что в подгруппе больных, которые перенесли ИМ менее чем за год до включения в регистр, прием β-блокаторов по сравнению с его отсутствием приводил лишь к статистически значимому снижению дополнительного показателя (отношение шансов 0,77 при 95% ДИ от 0,64 до 0,92).

Вывод

Результаты обсервационного исследования позволяют предположить, что применение β-блокаторов у больных ИБС, как не переносивших, так и перенесших ИМ, а также у лиц без ИБС, но при наличии высокого риска ее развития в целом не приводит к снижению частоты развития осложнений ССЗ.

Комментарий

В ходе выполнения анализа данных об участниках регистра REACH были получены результаты, которые свидетельствуют о том, что применение β-блокаторов у больных с ИБС, как не переносивших, так и перенесших ИМ, а также у лиц без ИБС, но при наличии высокого риска развития заболеваний, связанных с атеросклерозом, не сопровождается снижением частоты развития осложнений ССЗ.

Ранее были получены данные о том, что прием β-блокаторов после ИМ приводит к снижению смертности [8—10]. Результаты мета-анализа РКИ, опубликованные в 1999 г., свидетельствовали о том, использование β-блокаторов в такой ситуации сопровождается снижением общей смертности на 23% [11]. Однако средняя продолжительность наблюдения за больными, данные о которых были включены в мета-анализ [11], достигала лишь 1,4 года, а медиана даты опубликования 82 анализировавшихся РКИ соответствовала 1982 г.; причем большая часть РКИ были выполнены в период, когда современные методы реперфузии и лекарственной терапии не применялись в качестве стандартных подходов к лечению больных ИМ. Достижение реперфузии, обеспечивающей сохранение жизнеспособного миокарда, создает ситуацию, отличную от таковой при развитии распространенного некроза или рубцевания миокарда, при которых развиваются аритмии, обусловленные механизмом повторного входа волны, что сопровождается более высокой вероятностью снижения риска внезапной смерти за счет применения β-блокаторов. В ходе выполнения данного исследования более 80% больных, перенесших ИМ и принимающих β-блокаторы, также принимали аспирин и гиполипидемические препараты, а более 50% принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Результаты анализа в подгруппах больных, включенных в исследование INVEST (International Verapamil-Trandolapril Study), которые ранее перенесли ИМ, свидетельствовали о том, что эффективность тактики, основанной на применении препаратов, отличных от β-блокаторов (верапамил и трандолаприл), статистически значимо не отличалась от эффективности тактики, основанной на использовании β-блокатора для профилактики осложнений ССЗ. Кроме того, применение альтернативной β-блокаторам терапии сопровождалось бóльшим ощущением благополучия и тенденцией к снижению частоты развития стенокардии и инсульта [12]. Полученные в ходе исследования данные о том, что прием β-блокаторов не сопровождался снижением частоты развития осложнений ССЗ у больных, перенесших ИМ, и больных ИБС, которые не переносили

ИМ, в целом согласуется с относительно недавно обновленным вариантом рекомендаций Американской ассоциации кардиологов по вторичной профилактике ИБС и других заболеваний, связанных с атеросклерозом [13], в которых обоснованность приема β-блокаторов соответствует I классу только у больных с ХСН, а также в течение 3 лет после перенесенного ИМ или острого коронарного синдрома (ОКС), но более длительный прием препаратов этого класса даже у больных, перенесших ИМ, рассматривается как рекомендация IIa класса. Более того, применение β-блокаторов у всех других больных с ИБС или другими сосудистыми заболеваниями теперь стало соответствовать классу рекомендаций IIb [13], т.е. прием β-блокаторов у таких больных в настоящее время стал считаться менее обоснованным. Точно так же в обновленном варианте Европейских клинических рекомендаций по ведению больных с ОКС без стойкого подъема сегмента ST в разделе, посвященном вторичной профилактике в отдаленные сроки после перенесенного ОКС, в качестве рекомендаций I класса длительный прием β-блокаторов рассматривается только у больных со сниженной систолической функцией левого желудочка [14].

В ходе выполнения данного исследования не было возможности учитывать эффекты приема β-блокаторов с определенными характеристиками. Следует, однако, отметить, что за исключением больных с ХСН, в других ситуациях в клинических рекомендациях не предлагается использование β-блокаторов определенного типа (в частности, метопролол сукцинат, бисопролол и карведилол). Кроме того, в ходе выполнения исследования CAMIS (Carvedilol Acute Myocardial Infarction Study) [15] — единственного РКИ по сравнительной оценке применения карведилола и атенолола у больных с ОКС (фракция выброса левого желудочка у больных, включенных в это исследование, в среднем составляла 53,9%), не было отмечено статистически значимых преимуществ применения β-блокатора нового поколения по сравнению с использованием атенолола по влиянию на комбинированный показатель частоты развития тяжелых осложнений ССЗ (ОР=0,83 при 95% ДИ от 0,56 до 1,23; p=0,39). Нужно также учитывать, что атенолол в США остается вторым наиболее часто применяемым β-блокатором [16]. Так что даже если предположить, что большинство участников регистра принимали атенолол, полученные в ходе исследования результаты могут быть применимы к реальной клинической практике.

В группе больных ИБС, которые не переносили ИМ, а также в группе участников, у которых были только ФР развития ИБС, при использовании β-блокаторов по сравнению с его отсутствием отмечена более высокая частота развития некоторых неблагоприятных клинических исходов. Ограниченные доказательные данные о применении β-блокаторов приведены в Европейских рекомендациях по ведению больных со стабильной стенокардией [17]. В этих рекомендациях отмечается отсутствие результатов РКИ, которые бы свидетельствовали о профилактическом влиянии приема β-блокаторов на риск развития осложнений ССЗ у больных со стабильным течением ИБС. Результаты ранее выполненных исследований, включавших больных артериальной гипертонией (АГ) [18—27], свидетельствовали о том, что прием β-блокаторов по сравнению с плацебо не приводил к снижению общей смертности или частоты развития ИМ. Применение препаратов этого класса сопровождалось снижением риска развития инсульта на 19—20% [28, 29], но такое снижение было менее выраженным, чем при использовании антигипертензивных препаратов, относящихся к другим классам [30]. С учетом таких данных β-блокаторы, в соответствии с некоторыми современными национальными клиническими рекомендациями по лечению АГ [31, 32], рассматриваются в качестве препаратов четвертого ряда. Среди возможных механизмов, обусловливающих недостаточно высокую эффективность применения препаратов этого класса при лечении АГ, указывают менее выраженное влияние их приема на центральное давление в аорте, а также отрицательное влияние на метаболические показатели, что может приводить к увеличению риска развития сахарного диабета и дислипидемии. Кроме того, прием β-блокаторов не всегда хорошо переносится больными, а степень соблюдения предписанного режима приема β-блокаторов может быть недостаточно высокой.

Имеющиеся доказательные данные позволяют предполагать, что применение β-блокаторов может иметь преимущества у больных с острым ИМ (в отсутствие высокого риска развития кардиогенного шока или атриовентрикулярной блокады высоких степеней) [33], а также в ранние или средние сроки после перенесенного ИМ и у больных с ХСН.

Следует отметить ряд недостатков данного исследования. Во-первых, в ходе его выполнения не анализировались тип применяемых β-блокаторов, а также их дозы или причины, по которым больные не принимали препараты этого класса. Кроме того, отсутствовали данные о типе перенесенного ИМ и предшествующем приеме β-блокаторов. Несмотря на то что наличие стенокардии и указание в анамнезе на ХСН учитывались в ходе исследования, фракция выброса левого желудочка не регистрировалась. Тем не менее результаты анализа чувствительности, в ходе которого исключали данные о больных с установленным диагнозом ХСН, оказались сходными с таковыми основного анализа, включавшего данные обо всех участниках. Кроме того, несмотря на то что использование метода, который обеспечивает сбалансированность групп по частоте предпочтительного выбора метода лечения, позволяло учитывать возможные вмешивающиеся факторы, нельзя исключить влияние других факторов, которые не изучались в ходе исследования. Нельзя исключить и того, что фактор предпочтительного выбора метода лечения также не полностью был учтен в ходе выполнения анализа.

Кроме того, данные, полученные в ходе анализа регистра, отличаются по доказательности от данных, полученных в ходе выполнения крупных РКИ. В то же время нельзя не учитывать, что результаты хорошо организованных регистров, например регистра CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA guidelines) [34], стали одним из оснований для изменения существующих клинических рекомендаций (в частности, для изменения класса рекомендаций по применению морфина у больных с ОКС без подъема сегмента ST с I класса на IIa класс).

Отдельно следует отметить, что результаты анализа данных об участниках регистра REACH [7] в целом подтвердили статистически значимое снижение риска развития осложнений ССЗ за счет приема статинов (отношение риска 0,73 при 95% ДИ от 0,69 до 0,77; p<0,001), и это может служить дополнительным критерием обоснованности

результатов анализа эффективности и применения β-блокаторов у тех же участников.

Таким образом, результаты анализа крупного международного регистра REACH позволяют предположить, что применение β-блокаторов в течение 44 мес не сопровождается снижением риска развития осложнений ССЗ у широкого круга больных ИБС или лиц с высоким риском ее развития; причем отсутствие эффекта от приема препаратов этого класса отмечено даже у больных, ранее перенесших ИМ. В связи с этим представляется обоснованным выполнение дополнительных исследований с целью определения групп больных, у которых применение β-блокаторов будет эффективно, а также для определения оптимальной продолжительности терапии препаратами этого класса.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Dargie H.J.* Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. Lancet 2001;357:1385—1390.
2. *Chen J., Radford M.J., Wang Y., et al.* Are β-blockers effective in elderly patients who undergo coronary revascularization after acute myocardial infarction? Arch Intern Med 2000;160:947—952.
3. *Kramer J.M,. Hammill B., Anstrom K.J., et al.* National evaluation of adherence to beta-blocker therapy for 1 year after acute myocardial infarction in patients with commercial health insurance. Am Heart J 2006;152:454, e1—e8.
4. *Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M., et al;* REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2006;295:180—189.
5. *Ohman E.M., Bhatt D.L., Steg P.G., et al;* REACH Registry Investigators. The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: an international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design. Am Heart J 2006;151:786, e1—e10.
6. *Steg P.G., Bhatt D.L., Wilson P.W., et al;* REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2007;297:1197—1206.
7. *Bhatt D.L., Eagle K.A., Ohman E.M., et al;* REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. JAMA 2010;304:1350—1357.
8. *Snow P.J.* Effect of propranolol in myocardial infarction. Lancet 1965;2:551—553.
9. *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—371.
10. *Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A.* Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:489—497.
11. *Freemantle N., Cleland J., Young P., et al.* Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. BMJ 1999;318:1730—1737.
12. *Bangalore S., Messerli F.H., Cohen J.D., et al*; INVEST Investigators. Verapamil-sustained release-based treatment strategy is equivalent to atenolol-based treatment strategy at reducing cardiovascular events in patients with prior myocardial infarction: an International Verapamil SR-Trandolapril (INVEST) substudy. Am Heart J 2008;156:241—247.
13. *Smith S.C. Jr, Benjamin E.J., Bonow R.O., et al;* World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. Circulation 2011;124:2458—2473.
14. *Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S., et al;* ESC Committee for Practice Guidelines; Document Reviewers. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the task force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011;32:2999—3054.
15. *Jonsson G., Abdelnoor M., Müller C., et al.* A comparison of the two beta-blockers carvedilol and atenolol on left ventricular ejection fraction and clinical endpoints after myocardial infarction: a single-centre, randomized study of 232 patients. Cardiology 2005;103:148—155.
16. Modern Medicine website. Top 200 generic drugs by total prescriptions. Available at: www.drugtopics .modernmedicine.com/drugtopics/data/articlestandard //drugtopics/252011/727243/article.pdf. Accessed March 23, 2012.
17. *Fox K., Garcia M.A., Ardissino D., et al;* Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006;27:1341—1381.
18. *Bangalore S., Kamalakkannan G., Messerli F.H.* Beta-blockers: no longer an option for uncomplicated hypertension. Curr Cardiol Rep 2007;9:441—446.
19. *Bangalore S., Messerli F.H.* Beta-blockers and exercise. J Am Coll Cardiol 2006;48:1284—1285.
20. *Bangalore S., Messerli F.H.* Hypertension in the elderly: a compelling contraindication for beta-blockers? J Hum Hypertens 2007;21:259—260.
21. *Bangalore S., Messerli F.H.* Beta-blockers as fourth-line therapy for hypertension: stay the course. Int J Clin Pract 2008;62:1643—1646.
22. *Bangalore S., Messerli F.H., Kostis J.B., Pepine C.J.* Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence. J Am Coll Cardiol 2007;50:563—572.
23. *Bangalore S., Parkar S., Grossman E., Messerli F.H.* A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. Am J Cardiol 2007;100:1254—1262.
24. *Bangalore S., Parkar S., Messerli F.H.* How useful are beta-blockers in cardiovascular disease? Anadolu Kardiyol Derg. 2006;6:358—363.
25. *Bangalore S., Sawhney S., Messerli F.H.* Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. J Am Coll Cardiol 2008;52:1482—1489.
26. *Bangalore S., Wild D., Parkar S., et al.* Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension insights from a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2008;52:1062—1072.
27. *Messerli F.H., Bangalore S.* Resting heart rate and cardiovascular disease: the beta-blockerhypertension paradox. J Am Coll Cardiol 2008;51:330—331.
28. *Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O.* Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? a meta-analysis. Lancet 2005;366:1545—1553.
29. *Wiysonge C.S., Bradley H., Mayosi B.M., et al.* Beta-blockers for hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(1):CD002003.
30. *Collins R., Peto R., MacMahon S., et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990;335:827—838.
31. Nice website. The clinical management of primary hypertension in adults. http://www.nice.org.uk /guidance/index.jsp?action=download&o=53228. Accessed December 3, 2011.
32. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Hypertension: Management of Hypertension in Adults in Primary Care: Partial Update. London, England: Royal College of Physicians;2006.
33. *Chen Z.M., Pan H.C., Chen Y.P., et al;* COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005;366:1622—1632.
34. *Meine T.J., Roe M.T., Chen A.Y., et al;* CRUSADE Investigators. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. Am Heart J 2005;149:1043—1049.