УДК 616.12-008.46-036.12-053.9-085.22-07

М.Д. Платонова, Е.В. Зайцева, А.И. Комиссарова, Е.И. Березина, С.Н. Бельдиев, Д.Ю. Платонов

ОБОСНОВАННОСТЬ СВЕДЕНИЙ О НЕБИВОЛОЛЕ И ИВАБРАДИНЕ В СОГЛАСИТЕЛЬНОМ ДОКУМЕНТЕ ПО ВЕДЕНИЮ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Кафедра терапии и кардиологии
ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

В статье показано, что сведения об эффективности и безопасности небиволола и ивабрадина, приведенные в отечественном согласительном документе по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста, не полностью соответствуют результатам рандомизированных контролируемых исследований SENIORS и SHIFT.

Ключевые слова: *хроническая сердечная недостаточность, небиволол, ивабрадин, пожилые пациенты.*

VALIDITY OF DATA ON NEBIVOLOL AND IVABRADINE IN A CONSENSUS DOCUMENT FOR THE MANAGEMENT OF ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

M.D. Platonova, E.V. Zaitseva, A.I. Komissarova, E.I. Berezina, S.N. Bel'diev, D.Yu. Platonov
Tver State Medical University

The article shows that the information on effectiveness and safety of nebivolol and ivabradine given in Russian consensus document on diagnosis and treatment of chronic heart failure in elderly and senile patients does not fully correspond to the results of randomized controlled trials SENIORS and SHIFT.

Key words: *chronic heart failure, nebivolol, ivabradine, elderly patients.*

Введение

В недавно опубликованной работе показано, что в отечественном согласительном документе «Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста» приведены сведения о пероральных антикоагулянтах, недостаточно корректно отражающих содержание библиографического источника, на который ссылаются авторы документа [1, 2].

Цель исследования: уточнить, насколько корректны приведенные в документе сведения о лекарственных препаратах других групп.

Материал и методы

Приведенные в согласительном документе сведения сравнивались со сведениями, содержащимися в библиографических источниках, на которые ссылаются авторы документа. В случае отсутствия в библиографическом источнике необходимой информации выполнялся дополнительный поиск в базе данных PubMed. В настоящей работе представлены результаты сравнительного анализа сведений о препаратах двух групп – бета-адреноблокаторе (β-АБ) небивололе и селективном ингибиторе If-каналов синусового узла ивабрадине.

Результаты и обсуждение

В разделе документа «Медикаментозное лечение сердечной недостаточности (СН)» отмечается, что «в качестве стандартной терапии, наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), почти у всех пациентов с симптомной СН с низкой фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) рекомендуются β-АБ (при отсутствии противопоказаний)» [1]. Далее сообщается следующее: «Наибольшая доказательная база в отношении эффективности и безопасности применения у пациентов с ХСН старших возрастных групп имеется у небиволола. В плацебо-контролируемом исследовании SENIORS, включившем 2128 пациентов 70 лет и старше (средний возраст 76 лет, 37% женщин), комбинированная конечная точка (смерть или госпитализация по сердечно-сосудистой причине) была зафиксирована значительно реже у пациентов, рандомизированных в группу небиволола. Его преимущества сохранились и при анализе группы пациентов старше 85 лет» [1].

Процитированный фрагмент сопровождается в тексте документа ссылками на две работы с результатами рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) SENIORS, опубликованными в 2005 г. [3] и в 2009 г. [4]. Сведения об эффективности небиволола в возрастной группе старше 85 лет содержатся только в работе 2005 г. [3]. Согласно приведенным в ней данным, у включенных в исследование больных в целом (n = 2128: в группе небиволола – 1067, в группе плацебо – 1061 человек; возраст ≥70 лет, медиана возраста – 75,2 года) прием небиволола сопровождался снижением частоты развития первичной конечной точки (смерть или госпитализация по сердечно-сосудистой причине) на 14%, по сравнению с приемом плацебо: относительный

риск (ОР) – 0,86, 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) – 0,74–0,99 [3]. При этом величина ОР в возрастной группе моложе 75,2 лет (небиволол: n = 539; плацебо: n = 525) составила 0,79 (95% ДИ 0,63–0,98), в возрастной группе от 75,2 до 85 лет (небиволол: n = 459; плацебо: n = 482) – 0,91 (95% ДИ 0,74–1,13), а в возрастной группе старше 85 лет (небиволол: n = 69, плацебо: n = 54) – 1,32 (95% ДИ 0,73–2,37) [3].

Как видим, у пациентов старше 85 лет, принимавших небиволол, первичная конечная точка регистрировалась на 32% чаще, чем у их сверстников, принимавших плацебо. И хотя различия оказались статистически незначимы из-за малого числа больных, рандомизированных к приему небиволола (n = 69) и плацебо (n = 54), на наш взгляд, нет оснований говорить, что преимущества небиволола перед плацебо, продемонстрированные в РКИ SENIORS, «сохранились и при анализе группы пациентов старше 85 лет» [1].

Исследования, в которых изучался ивабрадин, в согласительном документе не упоминаются, и сведения об ивабрадине содержатся только в таблице «Влияние препаратов, рекомендованных для лечения ХСН, на прогноз и качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста» (фрагмент данной таблицы, включающий сведения об ивабрадине, а также об ингибиторах АПФ и β-АБ, приводим в табл. 1) [1]. Как следует из таблицы, при применении ивабрадина в отличие от ингибиторов АПФ и β-АБ нет достаточных доказательств благоприятного влияния на прогноз пожилых пациентов с СНнФВ, и при назначении препарата таким пациентам можно ожидать только улучшения качества жизни (табл. 1).

Согласно приведенной в документе библиографической ссылке, таблица заимствована из работы, опубликованной в 2015 г. [5]. Непосредственное обращение к данной работе показывает, что оригинальная таблица, фрагмент которой представлен ниже (табл. 2), воспроизведена в согласительном документе недостаточно точно. Так, в столбце «Влияние на исходы» (Impact on outcomes), название которого переведено в согласительном документе как «Ожидаемые результаты», указано, что ингибиторы АПФ и β-АБ снижают не только смертность в целом (mortality), но и частоту внезапной смерти (sudden death). При этом в графе «Рекомендация» (Recommendation) перечислены названия четырех β-АБ, показанных к применению у больных ХСН: карведилол – carvedilol, метопролола сукцинат – metoprolol succinate, бисопролол – bisoprolol и небиволол – nebivolol (табл. 2). В согласительном документе перечень β-АБ отсутствует (табл. 1). Кроме того, в оригинальной таблице содержится рекомендация избегать назначения неселективных бета-блокаторов (non-selective beta-blockers) пациентам с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ; chronic obstructive pulmonary disease – COPD; табл. 2). В согласительном документе в соответствующей фразе определение «неселектив-

Таблица 1

Фрагмент таблицы «Влияние препаратов, рекомендованных для лечения ХСН, на прогноз и качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста»*

Препарат	Рекомендация	Ожидаемые результаты
Ингибиторы АПФ	Используются в качестве терапии первой линии при СНнФВ.	Снижение смертности. Улучшение качества жизни и повышение толерантности к физической нагрузке.
β-АБ (ББ)	Используются в качестве терапии первой линии при СНнФВ. Недостаточно доказательств при ХСН с сохраненной ФВ. Стоит избегать ББ у пациентов с ХОБЛ и короткодействующих ББ у всех больных ХСН.	Снижение смертности и случаев госпитализации. Улучшение качества жизни и повышение толерантности к физической нагрузке.
Ивабрадин	Недостаточно доказательств.	Возможное улучшение качества жизни пожилых пациентов с СНнФВ.

Примечание. * Адаптировано из [1]. СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка; ББ – бета-блокаторы; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Таблица 2

Фрагмент таблицы «Recommended drugs for heart failure and impact on outcomes in older patients»*

Treatment option	Recommendation	Impact on outcomes
ACE inhibitors	Use as a first-line treatment in HF with reduced EF.	Reduction of the rate of mortality and sudden death. Improvement in quality of life and exercise tolerance.
Beta-blockers	Use as a first-line treatment in HF with reduced EF. Insufficient evidence in HF with preserved EF. Carvedilol, metoprolol succinate, bisoprolol, and nebivolol are suggested. Avoid non-selective beta-blockers in COPD patients.	Reduction of the rate of mortality and sudden death and of hospitalization. Improvement in quality of life and exercise tolerance.
Ivabradine	Insufficient evidence.	–

Примечание. * Адаптировано из [5]. ACE – angiotensin-converting enzyme; HF – heart failure; EF – ejection fraction; COPD – chronic obstructive pulmonary disease.

ные» пропущено, поэтому создается впечатление о необходимости избегать применения у пациентов с ХОБЛ любых бета-блокаторов, а не только неселективных (табл. 1). Причем данное положение дополнено рекомендацией избегать короткодействующих бета-блокаторов у всех больных ХСН (табл. 1), тогда как в оригинале соответствующая фраза отсутствует (табл. 2). И наконец, в оригинальной таблице в строке ивабрадина говорится только о «недостаточных доказательствах» (insufficient evidence) его влияния на исходы, а в следующей ячейке стоит прочерк без какого-либо упоминания о «возможном улучшении качества жизни пожилых пациентов с СНнФВ» (табл. 1 и 2) [1, 5].

В работе 2015 г. не поясняется, почему ее авторы считают недостаточно доказанным влияние ивабрадина на прогноз пожилых больных ХСН. Согласно результатам поиска в базе данных PubMed, влияние ивабрадина на прогноз пациентов с СНнФВ (ФВ ≤35%) изучалось в РКИ SHIFT [6]. Исследование продемонстрировало, что добавление ивабрадина к стандартной терапии (большинство больных получали ингибиторы АПФ, β-АБ и диуретики) сопровождается снижением частоты первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация из-за обострения ХСН) на 18%: ОР – 0,82, 95% ДИ – 0,75–0,90 ($p < 0,0001$) [6]. Среди участников РКИ SHIFT 1712 (26%) были в возрасте 69 лет и старше (средний возраст – 74,2 ± 4,2 года), при этом анализ эффективности ивабрадина в зависимости от возраста, результаты которого опубликованы в 2013 г., показал, что в группе ≥69 лет прием ивабрадина сопровождался снижением частоты первичной конечной точки на 16%: ОР – 0,84, 95% ДИ – 0,71–0,99 ($p = 0,035$) [7].

Как видим, в возрастной группе ≥69 лет благоприятное влияние ивабрадина на частоту развития первичной конечной точки оказалось статистически значимым и практически таким же, как у всех больных, включенных в РКИ SHIFT. С учетом результатов данного исследования в ныне действующих российских клинических рекомендациях по ведению ХСН, опубликованных за полгода до выхода в свет согласительного документа, ивабрадин отнесен к препаратам, способствующим снижению смертности и заболеваемости при СНнФВ, но не к препаратам, которые способны лишь улучшать симптоматику и не обладают доказанным влиянием на прогноз [8]. При этом в рекомендациях не говорится о том, что доказательства благоприятного влияния ивабрадина на прогноз пожилых пациентов с СНнФВ недостаточны, и при назначении препарата можно ожидать только улучшения качества жизни таких больных.

Недостаточно обоснованные сведения об эффективности и безопасности лекарственной терапии встречаются как в отечественных, так и в зарубежных согласительных документах, что в части случаев обусловлено невнимательным прочтением первоисточников и/или использованием вместо них вторичных библиографических источников, содержащих искаженные данные [9–10]. Приведенные выше результаты дают основания предполагать, что указанные факторы сыграли свою роль и при подготовке согласительного документа, посвященного особенностям диагностики и лечения ХСН у пациентов пожилого и старческого возраста.

Заключение

Как отмечается в предисловии к документу, его цель – «заполнить пробелы доказательной медицины в вопросах ведения пациентов с ХСН пожилого и старческого возраста на основе анализа современных знаний и обобщенного опыта», а сам документ «адресован ученым, планирующим и выполняющим исследования в области кардиологии и гериатрии, врачам, проходящим обучение в рамках непрерывного медицинского образования, аспирантам и ординаторам» [1]. Однако, как показано в настоящей работе, некоторые из приведенных в документе сведений об эффективности и безопасности небиволола и ивабрадина не полностью соответствуют данным, полученным в рандомизированных контролируемых исследованиях, что необходимо учитывать при использовании документа в повседневной практике, а также в научной и образовательной деятельности.

Литература/References

1. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Евразийской ассоциации терапевтов / Я.А. Орлова, О.Н. Ткачева, Г.П. Арутюнов [и др.]. – Текст: непосредственный // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S6. – С. 42–72.

Osobennosti diagnostiki i lechenija hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti u pacientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Mnenie jekspertov Obshhestva specialistov po serdechnoj nedostatochnosti, Rossijskoj associacii gerontologov i geriatrov i Evrazijskoj associacii terapevtov / Ja.A. Orlova, O.N. Tkacheva, G.P. Arutjunov [i dr.]. – Tekst: neposredstvennyj // Kardiologija. – 2018. – T. 58, № S6. – S. 42–72.

2. *Бельдиев, С.Н.* Рекомендации по применению пероральных антикоагулянтов у пациентов пожилого возраста: критерии Бирса и доказательная медицина / С.Н. Бельдиев, И.В. Егорова, Д.Ю. Платонов. – Текст: электронный // Медицина. – 2019. – Т. 7, № 4. – С. 1–11. – URL: http://www.fsmj.ru/015391.html (дата обращения: 11.02.2020).

Bel'diev, S.N. Rekomendacii po primeneniju peroral'nyh antikoaguljantov u pacientov pozhilogo vozrasta: kriterii Birsa i dokazatel'naja medicina / S.N. Bel'diev, I.V. Egorova, D.Ju. Platonov. – Tekst: jelektronnyj // Medicina. – 2019. – T. 7, № 4. – S. 1–11. – URL: http://www.fsmj.ru/015391.html (data obrashhenija: 11.02.2020).

3. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) / M.D. Flather, M.C. Shibata, A.J. Coats [et al.]. – Text: visual // Eur. Heart J. – 2005. – V. 26, № 3. – P. 215–225.

4. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: data from SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure) / D.J. van Veldhuisen,

A. Cohen-Solal, M. Böhm [et al.]. – Text: visual // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – V. 53, № 23. – P. 2150–2158.

5. Treating heart failure in older and oldest old patients / D.L. Vetrano, F. Lattanzio, A.M. Martone [et al.]. – Text: visual // Current Pharmaceutical Design. – 2015. – V. 21, № 13. – P. 1659–1664.

6. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study / K. Swedberg, M. Komajda, M. Böhm [et al.]. – Text: visual // Lancet. – 2010. – V. 376, № 9744. – P. 875–885.

7. Efficacy and safety of ivabradine in chronic heart failure across the age spectrum: insights from the SHIFT study / L. Tavazzi, K. Swedberg, M. Komajda [et al.]. – Text: visual // Eur. J. Heart Fail. – 2013. – V. 15, № 11. – P. 1296–1303.

8. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев [и др.]. – Текст: непосредственный // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S6. – С. 8–158.

Klinicheskie rekomendacii OSSN-RKO-RNMOT. Serdechnaja nedostatochnost': hronicheskaja (HSN) i ostraja dekompensirovannaja (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie / V.Ju. Mareev, I.V. Fomin, F.T. Ageev [i dr.]. – Tekst: neposredstvennyj // Kardiologija. – 2018. – T. 58, № S6. – S. 8–158.

9. *Платонов, Д.Ю.* Лечение артериальной гипертензии у пациентов 80 лет и старше: комментарии к согласованному мнению российских экспертов / Д.Ю. Платонов, С.Н. Бельдиев. – Текст: непосредственный // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 6. – С. 646–653.

Platonov, D.Ju. Lechenie arterial'noj gipertenzii u pacientov 80 let i starshe: kommentarii k soglasovannomu mneniju rossijskih jekspertov / D.Ju. Platonov, S.N. Bel'diev. – Tekst: neposredstvennyj // Arterial'naja gipertenzija. – 2018. – T. 24, № 6. – S. 646–653.

10. *Бельдиев, С.Н.* Лекарственные взаимодействия новых пероральных антикоагулянтов: внутри и вне ячеек таблицы / С.Н. Бельдиев, И.В. Медведева, Д.Ю. Платонов. – Текст: непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 5. – С. 716–724.

Bel'diev, S.N. Lekarstvennye vzaimodejstvija novyh peroral'nyh antikoaguljantov: vnutri i vne jacheek tablicy / S.N. Bel'diev, I.V. Medvedeva, D.Ju. Platonov. – Tekst: neposredstvennyj // Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. – 2017. – T. 13, № 5. – S. 716–724.

Бельдиев Сергей Николаевич (контактное лицо) – к. м. н., доцент кафедры терапии и кардиологии ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. 8-904-016-10-23; e-mail: sbeldiev@yandex.ru.

УДК 616.12-008.46-036.12-053.9-085.22

Д.В. Зонова, Е.А. Суханова, А.В. Джалалова, Е.В. Андреева, С.Н. Бельдиев, Д.Ю. Платонов

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛИЗИНОПРИЛА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Кафедра терапии и кардиологии
ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

В статье показано, что рекомендации по применению лизиноприла, приведенные в согласительном документе по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста, не полностью соответствуют результатам рандомизированного контролируемого исследования ATLAS. Сделан вывод о том, что при решении вопроса о назначении лизиноприла пожилым пациентам с хронической сердечной недостаточностью следует руководствоваться принципами, изложенными в Российских клинических рекомендациях по диагностике, профилактике и лечению сердечной недостаточности.

Ключевые слова: *хроническая сердечная недостаточность, лизиноприл, пожилые пациенты.*

RECOMMENDATIONS FOR THE USE OF LISINOPRIL IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

D.V. Zonova, E.A. Sukhanova, A.V. Dzhalalova, E.V. Andreeva, S.N. Bel'diev, D.Yu. Platonov

Tver State Medical University

The article shows that the recommendations for the use of lisinopril in the consensus document for the diagnosis and treatment of chronic heart failure in elderly and senile patients do not fully correspond to the results of a randomized controlled trial ATLAS. It is concluded that physician should be guided by the principles set out in Russian clinical guidelines for diagnosis, prevention and treatment of heart failure when deciding whether to prescribe lisinopril to elderly patients with heart failure.

Keywords: *chronic heart failure, lisinopril, elderly patients.*