

КЛИНИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ БЕТА-БЛОКАТОРОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

С.Р. Гиляревский*, И.М. Кузьмина

Отделение неотложной кардиологии для больных острым инфарктом миокарда, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. 129090 Москва, Б. Сухаревская пл., 3

Клинические подходы к интерпретации результатов клинических исследований бета-блокаторов при лечении больных с хронической сердечной недостаточностью

С.Р. Гиляревский*, И.М. Кузьмина

Отделение неотложной кардиологии для больных острым инфарктом миокарда, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. 129090 Москва, Б. Сухаревская пл., 3

Рассматриваются современные подходы к выбору бета-блокаторов при лечении больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от статистической и клинической значимости результатов рандомизированных клинических исследований. Обсуждается понятие «класс эффекта» и правомочность его использования при определении тактики применения бета-блокаторов. Приводятся данные о применении бисопролола для профилактики внезапной смерти у больных с систолической дисфункцией левого желудочка.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, бисопролол.

РФК 2010;6(2):201-205

Clinical approaches to interpretation of clinical trials results on beta-blockers for the treatment of patients with chronic heart failure

S.R. Giljarevskiy*, I.M. Kuzmina

Emergency cardiac care unit for the patients with acute myocardial infarction, Research Institute for Emergency Medical Care named after N.V. Sklifosofsky. Bolshaya Sukharevskaya pl. 3, Moscow, 129090 Russia

Modern approaches to a choice of beta-blockers for treatment of patients with chronic heart failure depending on the statistical and clinical significance of randomized clinical trials results are considered. Beta-blocker «class-effect» is discussed in context of beta-blocker therapeutic tactics. Data about bisoprolol usage for prevention of sudden death in patients with left ventricle systolic dysfunction is also presented.

Key words: chronic heart failure, bisoprolol.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(2):201-205

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sgilarevsky@rambler.ru

Введение

Понятие «класс эффект» стало достаточно распространенной концепцией в современном здравоохранении. Концепция «класс эффекта» стала популярна на относительно раннем этапе развития доказательной кардиологии, когда в ходе выполнения рандомизированных клинических исследований (РКИ) удалось продемонстрировать улучшение прогноза с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сниженной систолической функцией левого желудочка за счет применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и бета-блокаторов. Однако вскоре становится очевидным, что далеко не все препараты, относящиеся к классу бета-блокаторов, одинаково эффективны для профилактики развития неблагоприятных клинических исходов у таких больных [1].

Бета-блокаторы: доказательная база

Необходимость соблюдения формальных критериев при выборе препарата для лечения кардиологического больного касается препаратов любых классов, но возможно, бета-блокаторов в несколько большей степени. В связи с этим, по-видимому, не вполне обоснованным можно считать включение небиволола в некоторых клинических рекомендациях в перечень бета-блокаторов для лечения больных ХСН на фоне сниженной систолической функцией ЛЖ. Следует напомнить, что результаты лишь трех крупных и хорошо организованных РКИ (MERIT-HF – Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure, CIBIS II – Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study и COPERNICUS – Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival) по оценке применения бета-блокаторов (метопролола сукцината, бисопролола и карведилола) по сравнению с плацебо свидетельствовали о снижении смертности, которое достигало примерно 35%.

В то же время, в ходе выполнения исследования SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with heart failure) [2] применение небиволола по сравнению с плацебо у больных ХСН старше 70 лет приводило не к стати-

Сведения об авторах:

Гиляревский Сергей Руджерович, д. м. н., профессор, руководитель отделения неотложной кардиологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

Кузьмина Ирина Михайловна, к. м. н., вед. н. с. отделения неотложной кардиологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

стически значимому снижению общей смертности, а лишь к снижению основного комбинированного показателя общей смертности или частоты госпитализаций по поводу ССЗ. Кроме того, снижение риска неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной комбинированный показатель общей смертности и частоты госпитализаций по поводу ССЗ, в целом достигало пограничной статистической значимости (отношение риска 0,86 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,74 до 0,99; $p=0,039$).

Следует отметить, что важным показателем клинической значимости полученных результатов считается разница между предполагаемым до начала исследования снижением основного показателя и реальным его снижением в ходе выполнения исследования. При планировании исследования SENIORS авторы рассчитывали объем выборки, исходя из предположения о том, что прием небиволола по сравнению с плацебо приведет к снижению риска развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной показатель, на 25%. Однако реальное снижение основного показателя достигало лишь 14%. Причем верхняя граница 95% ДИ приближалась к 1, а нижняя граница ДИ практически не отличалась от границы предполагаемого снижения риска. Такие характеристики ДИ, с одной стороны, свидетельствуют лишь о пограничной статистической значимости полученных в ходе исследования SENIORS результатов, а с другой – об их низкой клинической значимости [3].

В то же время, в ходе выполнения исследований MERIT-HF, CIBIS II и COPERNICUS отмечалась не только высокая статистическая, но и клиническая значимость полученных доказательств эффективности применения метопролола сукцината, бисопролола и карведилола, соответственно. Причем, в отличие от исследования SENIORS, в исследованиях MERIT-HF, CIBIS II и COPERNICUS для определения эффективности терапии использовали не комбинированный показатель, а общую смертность, которая считается «золотым стандартом» для оценки результатов вмешательств у больных ХСН.

При планировании исследования CIBIS II авторы предполагали, что применение бисопролола по сравнению с плацебо у больных ХСН, соответствующей III-IV функциональному классу (ФК) по классификации NYHA, приведет к снижению общей смертности на 25%. Результаты исследования свидетельствовали о снижении смертности на 34% (отношение риска 0,66 при 95% ДИ от 0,54 до 0,81; $p<0,0001$), т.е. эффект был выше предполагаемого. Более того, верхняя граница ДИ отношения риска была очень близка к границе предполагаемой эффективности, что свидетельствует о высокой клинической значимости полученных результатов.

В ходе выполнения клинических исследований по клинической оценке эффективности применения метопролола сукцината, бисопролола и карведилола были получены данные, которые определяют особое место этих препаратов в лечении больных ХСН. В частности, результаты исследования MERIT-HF свидетельствовали об эффективности применения метопролола сукцината у широкого круга больных ХСН, относящейся ко II-IV ФК по классификации NYHA. В ходе выполнения исследования COPERNICUS эффективность применения карведилола отмечалась у больных с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 25%. Наконец, эффективность применения бисопролола была доказана не только в ходе выполнения исследования CIBIS II, результаты которого, как указывалось выше, свидетельствовали о снижении смертности на 34% за счет применения бисопролола, но и в ходе выполнения исследования CIBIS III [4].

Целью этого исследования было сравнение влияния начальной монотерапии бисопрололом или эналаприлом в течение 6 мес с последующим сочетанным применением обоих препаратов в течение еще 18 мес на смертность и частоту госпитализаций больных ХСН, относящейся ко II или III ФК по классификации NYHA, и снижением ФВ ЛЖ до 35% и менее. Дело в том, что в современных рекомендациях по лечению ХСН предлагается начинать терапию с применения ингибиторов АПФ, а бета-блокаторы использовать в дополнение к ним [5, 6]. Однако такая последовательность применения препаратов в основном обусловлена тем, что первыми были получены доказательства эффективности ингибиторов АПФ [7-10]. После этого считалось неэтичным отказываться от использования ингибиторов АПФ при лечении ХСН, поэтому оценку эффективности любых новых лекарственных средств для лечения ХСН, включая бета-блокаторы, проводили на фоне применения ингибиторов АПФ. Современная стандартная терапия ХСН подразумевает использование препаратов обоих классов. Однако может иметь значение последовательность начальной терапии. Часто препараты обоих классов применяют в недостаточно эффективных дозах; кроме того, в течение длительного периода больные принимают лишь один препарат [11, 12]. Вероятность достижения желаемой дозы выше при использовании того препарата, с которого начинают лечение, т.е. доза ингибитора АПФ обычно в большей степени приближается к желаемой, чем доза бета-блокатора, если он вообще применяется [11, 12]. Более того, теоретически начальная терапия бета-блокатором может быть эффективнее, чем ингибиторами АПФ. При развитии ХСН активация симпатической нервной системы возникает на более ранних стадиях, чем активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [13]. Ранняя активация сим-

патической нервной системы, вероятно, играет основную роль в развитии внезапной смерти на ранних стадиях ХСН, а также у больных со слабо или умеренно выраженным симптомами ХСН. Например, в ходе выполнения исследований CIBIS II, MERIT-HF US и Carvedilol Program добавление бета-блокатора к стандартной терапии ингибитором АПФ и диуретиком приводило к дополнительному снижению риска внезапной смерти на 44, 41 и 54%, соответственно.

Бета-блокаторы эффективно подавляют не только повышенную активность симпатической нервной системы, но и РААС, в то время как ингибиторы АПФ оказывают менее выраженное влияние на симпатическую нервную систему [14, 15]. На ранних стадиях и при слабо выраженных симптомах ХСН смерть от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) обычно наступает внезапно [16-18].

Вернемся опять к исследованию CIBIS III [4]. Результаты анализа данных, полученных в ходе выполнения исследования CIBIS III, проводимого в зависимости от реально применявшегося лечения, не подтвердили гипотезу о том, что начальная терапия бисопрололом у больных ХСН и сниженной ФВ ЛЖ не менее эффективна, чем начальная терапия эналаприлом. Однако в целом полученные результаты могут свидетельствовать об одинаковой эффективности и безопасности начальной терапии бисопрололом или эналаприлом у таких пациентов.

Именно поэтому, с клинической точки зрения, особое внимание привлекают те результаты исследования CIBIS III, которые свидетельствовали о том, что начальная (в течение первых 6 мес) монотерапия бисопрололом по сравнению с начальной монотерапией эналаприлом в течение первого года наблюдения приводила к статистически значимому снижению риска внезапной смерти (на 46%, $p<0,05$). Так, в течение первых 5,3 мес монотерапии в группе бисопролола лишь 8 из 23 (34,8%) смертельных исходов наступали внезапно, в то время как в группе начальной терапии эналаприлом 16 из 32 (50%) смертельных исходов были обусловлены внезапной смертью (отношение риска 0,50 при 95% ДИ от 0,21 до 1,16; $p=0,107$) [19]. В течение первого года наблюдения в группе начальной терапии бисопрололом только 16 из 42 (38,1%) случаев смерти были обусловлены внезапной смертью, в то время как в группе начальной терапии эналаприлом внезапно умерли 29 из 60 умерших больных (отношение риска 0,54 при 95% ДИ от 0,29 до 1,00; $p=0,049$). Таким образом, результаты исследования CIBIS III свидетельствовали о том, что у больных 65 лет и старше со слабо или умеренно выраженным симптомами ХСН и ФВ ЛЖ 35% и менее начальная терапия бисопрололом сопровождалась более эффективным снижением риска внезапной смерти по сравнению с начальной терапи-

ей эналаприлом в течение первого года наблюдения. Следует отметить, что снижение риска внезапной смерти за счет начального применения бисопролола по сравнению с эналаприлом сопровождалось сходной тенденцией к снижению и общей смертности. Такие результаты свидетельствуют о том, что применение бисопролола не просто изменяло структуру смертности в сторону уменьшение доли внезапной смерти за счет увеличения смертности от прогрессирования ХСН или других механизмов смерти, а обусловливало тенденцию к снижению смертности в целом.

Полученные данные представляются важными, поскольку в настоящее время внезапная смерть занимает очень большое место в структуре механизмов смерти больных ХСН. Так, в ходе выполнения исследования ATLAS (Assessment of treatment with lisinopril and survival) [20], включавшего 3164 больных ХСН, соответствующей II-IV ФК по классификации NYHA, в 48% случаев смерти она наступала внезапно.

Значимость дозы бета-блокаторов

В ходе выполнения исследования CIBIS III было установлено, что чем больше дозы исследуемых препаратов приближались к желаемым, тем более выраженным было снижение смертности и частоты госпитализаций. Причем такая связь между дозой исследуемого препарата и снижением смертности в большей степени отмечалась для бисопролола, а не эналаприла. Так, при использовании дозы бисопролола, которая составляла не менее 50% от желаемой, риск смерти был на 66% меньше по сравнению с применением менее высоких доз. Такое различие в частоте развития неблагоприятных клинических исходов нельзя было объяснить более тяжелым состоянием больных, у которых могли использовать менее высокие дозы бисопролола, поскольку наличие указанной связи подтверждалось и результатами анализа, выполненного с учетом 19 исходных характеристик больных, включая ФК NYHA, ФВ ЛЖ, возраст, пол, применение препаратов других классов и сопутствующие заболевания. Эти данные отличаются от результатов исследования CIBIS II, в ходе которого снижение смертности статистически значимо не различалось при использовании доз бисопролола, соответствующих разным терцилям [21]. Возможно, дело даже не столько в достижении более высокой дозы бета-блокатора, сколько в достаточноном снижении ЧСС за счет его применения. По крайней мере, об этом свидетельствовали результаты вторичного анализа данных об участниках исследования MERIT-HF [22] и данные, полученные в ходе недавно выполнения мета-анализа РКИ [23]. Ответная реакция ЧСС отражает полноту бета-блокирующего эффекта, который у разных больных достигается за счет использования разных доз бета-блокаторов. Как бы там ни

было, считается, что при подборе доз бета-блокаторов следует стремиться достигать тех доз, которые применяли в ходе выполнения РКИ, естественно, с учетом их переносимости. Следует отметить, что в ходе выполнения исследования CIBIS-ELD [24], специально организованного для сравнения переносимости применения карведилола и бисопролола у больных пожилого возраста, не отмечалось различий в переносимости двух бета-блокаторов, но дозы обоих препаратов, к сожалению, существенно отличались от желаемых.

Данные об эффективности применения более высоких доз бисопролола для улучшения выживаемости больных ХСН, которые были получены в ходе исследования CIBIS III, представляются очень важными. В реальной клинической практике одним из главных недостатков в тактике применения бета-блокаторов продолжает оставаться использование недостаточно высоких доз. В ходе выполнения обсервационного исследования Impact-Reco [25], посвященного оценке качества лечения больных ХСН в Европе, было установлено, что лишь у 18% больных ХСН применяют желаемые дозы бета-блокаторов и только у 47% больных доза бета-блокатора соответствовала хотя бы 50% от желаемой дозы. Данные, полученные при повторном обследовании, выполненном в рамках программы Impact-Reco, свидетельствовали об отсутствии существенного увеличения применяемых доз бета-блокаторов. Так, по сравнению с результатами первого обследования, выполненного в 2007 г., частота достижения желаемых доз к 2009 г. возрастила лишь с 18 до 23%, а частота применения доз, которые хотя бы на 50% соответствовали желаемым, увеличивалась лишь с 41 до 54% [26].

Применение бисопролола для улучшения прогноза больных с высоким риском развития осложнений сосудистых заболеваний

Следует отметить, что применение бисопролола приводило к снижению смертности не только у больных ХСН (в ходе выполнения исследований CIBIS II и CIBIS III), но и у больных со средним риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которым выполняли хирургические операции, не связанные с вмешательством на сердце и сосудах. В исследование DECREASE-IV [27], открытое рандомизированное исследование с использованием факторного протокола 2×2, были включены 1066 больных со средним риском развития осложнений ССЗ, у которых выполнялись хирургические операции, не связанные с вмешательством на сердце и сосудах. Средний риск определяли

как риск смерти или развития инфаркта миокарда (ИМ) в periоперационный период в диапазоне от 1 до 6%, который в каждом случае рассчитывали с использованием клинических данных и типа операции. В соответствии с факторным протоколом до хирургического вмешательства больных распределяли в группы приема бисопролола, флувастина, сочетанной терапии этими препаратами и группу контроля. Медиана продолжительности наблюдения за больными достигала 34 дней. Начальная доза бисопролола составляла 2,5 мг/сут и далее подбиралась с учетом ЧСС в periоперационный период до достижения ЧСС от 50 до 70 уд/мин. Флувастин применяли в постоянной дозе 80 мг/сут. Эффективность терапии оценивали с помощью комбинированного показателя смертности от заболевания сердца и частоты развития ИМ в течение 30 дней после хирургического вмешательства. В группе приема бисопролола по сравнению с группой контроля отмечалось статистически значимое снижение на 66% частоты развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной комбинированный показатель: такие исходы развились у 2,1 и 6,0% больных, соответственно (отношение риска 0,34 при 95% ДИ от 0,17 до 0,67; $p=0,002$). В то же время, хотя прием флувастина приводил к снижению основного показателя, его выраженность не достигала статистической значимости ($p=0,17$). Следует отметить, что в ходе выполнения более крупного исследования POISE (Perioperative ischemic evaluation study) [28] использование метопролола сукцината для профилактики осложнений ССЗ у больных, которым выполнялись операции, не связанные с вмешательством на сердце, были получены не столь однозначные результаты.

Заключение

Таким образом, при выборе бета-блокатора для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или профилактики развития осложнений ССЗ следует ориентироваться, прежде всего, на доказательную базу применения определенного препарата. В ходе выполнения исследований по оценке эффективности бета-блокатора должно быть установлено не только статистически значимое снижение риска развития соответствующих осложнений ССЗ, но и достаточно высокая клиническая значимость полученных результатов. Вместо концепции «класс эффекта» все более обоснованной становится концепция «использования соответствующего препарата у больного с определенными характеристиками», которая в наибольшей степени согласуется с принципами доказательной медицины.

Литература

1. Anderson J.L., Krause-Steinrauf H., Goldman S. et al. Failure of benefit and early hazard of bucindolol for Class IV heart failure. *J Card Fail* 2003;9(4):266-77.
2. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26(3):215-25.
3. Kaul S., Diamond G.A. Trial and Error. How to Avoid Commonly Encountered Limitations of Published Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(5):415-27.
4. Willenheimer R., van Veldhuisen D.J., 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(16):2426-35.
5. Swedberg K., Cleland J., Dargie H. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J* 2005;26(11):1115-40.
6. Hunt S.A., Baker D.W., Chin M.H. et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001;104(24):2996-3007.
7. Garg R., Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273(18):1450-6.
8. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353(9146):9-13.
9. MERIT-HF Study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353(9169):2001-7.
10. Packer M., Coats A.J., Fowler M.B. et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344(2):1651-8.
11. Cleland J.G., Cohen-Solal A., Aguilar J.C. et al; IMPROVEMENT of Heart Failure Programme Committees and Investigators. Improvement programme in evaluation and management; Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of The European Society of Cardiology. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet* 2002;360(9346):1631-9.
12. Davies M., Hobbs F., Davis R. et al. Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. *Lancet* 2001;358(9280):439-44.
13. Packer M. Pathophysiology of heart failure. *Lancet* 1992;340(8811):88-95.
14. Campbell D.J., Aggarwal A., Esler M., Kaye D. Beta-blockers, angiotensin II, and ACE inhibitors in patients with heart failure. *Lancet* 2001;358(9293):1609-10.
15. Teisman A.C., van Veldhuisen D.J., Boomsma F. et al. Chronic beta-blocker treatment in patients with advanced heart failure: effects on neurohormones. *Int J Cardiol* 2000;73(1):7-14.
16. Uretsky B.F., Sheahan R.G. Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure: will the solution be shocking? *J Am Coll Cardiol* 1997;30(7):1589-97.
17. Huikuri H.V., Castellanos A., Myerburg R.J. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;345(20):1473-82.
18. Lane R.E., Cowie M.R., Chow A.W. Prediction and prevention of sudden cardiac death in heart failure. *Heart* 2005(5):91:674-80.
19. Dobre D., van Veldhuisen D.J., Goulder M.A. et al. Clinical effects of initial 6 months monotherapy with bisoprolol versus enalapril in the treatment of patients with mild to moderate chronic heart failure. Data from the CIBIS III Trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 2008;22(5):399-405.
20. Poole-Wilson P.A., Uretsky B.F., Thygesen K. et al. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. *Heart* 2003;89(1):42-8.
21. Simon T., Mary-Krause M., Funck-Brentano C. et al. Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). *Eur Heart J* 2003;24(6):552-9.
22. Wikstrand J., Hjalmarson A., Waagstein F. et al. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol* 2002;40(3):491-8.
23. 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(11):784-94
24. Cleland J.G., Coletta A.P., Torabi A., Clark A.L. Clinical trials update from the European Society of Cardiology heart failure meeting 2009: CHANCE, B-Convinced, CHAT, CIBIS-ELD, and Signal-HF. *Eur J Heart Fail* 2009;11(8):802-5.
25. de Groot P., Isnard R., Assyag P. et al. Is the gap between guidelines and clinical practice in heart failure treatment being filled? Insights from the IMPACT RECO survey. *Eur J Heart Fail* 2007;9(12):1205-11.
26. de Groot P., Isnard R., Clerson P. et al. Improvement in the management of chronic heart failure since the publication of the updated guidelines of the European Society of Cardiology. The Impact-Reco Programme. *Eur J Heart Fail* 2009;11(1):85-91.
27. Dunkelgrun M., Boersma E., Schouten O. et al. Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: a randomized controlled trial (DECREASE-IV). *Ann Surg* 2009;249(6):921-926.
28. POISE Study Group, Devereaux P.J., Yang H., Yusuf S. et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9627):1839-47.

Поступила 06.04.2010

Принята в печать 07.04.2010