

Карведилол в лечении коронарной и некоронарной хронической сердечной недостаточности: доказательная база и клинический опыт

По материалам научно-практической конференции «Сердечная недостаточность и коморбидные состояния: мультидисциплинарная проблема и пути ее решения» (19 апреля, г. Киев)

Главная цель лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) – улучшение прогноза, и для ее достижения в настоящее время в схеме стандартной терапии данного синдрома используют блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов, комбинацию ингибиторов неприлизина и блокаторов рецепторов ангиотензина II.



Роли БАБ в лечении коронарной и некоронарной ХСН и улучшении прогноза пациентов был посвящен доклад ведущего научного сотрудника отдела коронарогенных заболеваний миокарда ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), доктора медицинских наук Дмитрия Васильевича Рябенко.

С учетом высокого уровня смертности в популяции пациентов с ХСН наиболее важным эффектом прогноз-модифицирующих лекарственных средств (ЛС), применяемых в лечении данного синдрома, является снижение риска смерти. Именно результаты рандомизированных клинических исследований, продемонстрировавшие возможность БАБ в снижении данного показателя, стали основанием для включения этих препаратов в рекомендации по лечению ХСН. Так, по данным известных крупных исследований SOLVD, CHARM, COPERNICUS, MERIT-HF, CIBIS II, EMPHASIS-HF, PARADIGM-HF, снижение риска смерти на фоне применения БАБ достигает 35%. Сегодня терапию ХСН невозможно представить без БАБ, а ведь сомнения в целесообразности их применения при ХСН окончательно исчезли только в конце XX века, когда были получены неопровержимые доказательства положительного влияния на симптомы, качество жизни и, самое главное, прогноз пациентов.

Докладчик сделал небольшой экскурс в историю внедрения БАБ в клиническую практику, отметив, что она неразрывно связана с развитием концепции рецепторной теории, в рамках которой сегодня рассматривается природа фармакологического эффекта подавляющего большинства ЛС. Данная концепция предполагает более или менее избирательное взаимодействие лекарственного вещества со специфическими рецепторами на клеточной поверхности, которые селективно связывают физиологически активные вещества и ЛС и опосредуют воздействие последних на клетку. Основы рецепторной концепции были заложены Дж. Ленгли и П. Эрлихом в начале XX века, но формировалась она на протяжении нескольких десятилетий на основе данных фундаментальных исследований патогенетических основ формирования различных заболеваний.

В 1948 году R.P. Ahlquist выдвинул теорию существования α - и β -адренорецепторов в организме человека, а в 1960-х годах J. Black реализовал способ борьбы с ишемией миокарда с помощью первых БАБ. С 1964 года, после появления БАБ пропранолола, препараты этой группы начали широко использоваться в клинике. В 1967 году были открыты подтипы β_1 - и β_2 -адренорецепторов (A. Lands et al.) и в результате разработана концепция селективной β_1 -адреноблокады. Однако более 25 лет БАБ считались абсолютно противопоказанными для применения при острой и хронической СН. Опасения еще большего ухудшения сократительной функции миокарда при применении БАБ при СН основывались на общепринятых представлениях об их отрицательном инотропном действии и о важной роли активации симпатической нервной системы в поддержании сердечного выброса у пациентов с СН. Использование БАБ в лечении застойной СН было предложено в конце 1980-х годов шведским ученым K. Swerberg, и на тот момент это предложение вызвало недоумение. Однако уже были установлены неблагоприятные эффекты избыточной активации симпатoadренальной системы у больных ХСН и было доказано, что ее гиперактивация способствует достоверному увеличению риска внезапной смерти и смерти от прогрессирования декомпенсации. Вскоре были получены первые результаты клинических исследований, свидетельствующих о безопасности применения БАБ при ХСН, а впоследствии накоплена солидная база доказательных данных их эффективности. Данные 28 рандомизированных исследований с участием более 23 тыс. пациентов стали более чем весомым аргументом для того, чтобы рекомендовать БАБ для использования в лечении ХСН.

В настоящее время БАБ рекомендуются всем пациентам с систолической СН с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <40%, II-III функционального класса для снижения риска преждевременной смерти и риска госпитализаций, связанных с СН (класс рекомендации I, уровень доказательств A в рекомендациях Европейского общества кардиологов – ЕОК, 2016).

К основным правилам применения БАБ при ХСН относятся:

- декомпенсированным больным при госпитализации БАБ назначаются только после стабилизации клинического состояния и достижения эуволемии (идеально – перед выпиской);
- у больных с ХСН в состоянии эуволемии, угрозой дестабилизации состояния и высокой частотой сердечных сокращений (ЧСС) БАБ целесообразно назначать в качестве первого из нейругоморальных антагонистов;
- у амбулаторных пациентов терапия БАБ начинается как можно раньше с минимальных доз с постепенным увеличением до достижения целевой или максимальной клинически переносимой дозы с учетом желательной ЧСС;
- каждое последующее удвоение дозы БАБ возможно только через 2 нед в случае адекватной переносимости пациентом предыдущей (алгоритм титрации дозы БАБ на примере карведилола представлен на рисунке);

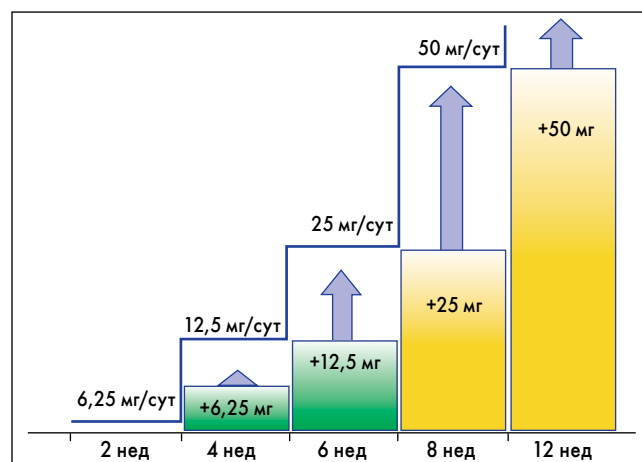


Рис. Алгоритм титрации дозы карведилола

– целевая ЧСС у пациентов с ХСН при синусовом ритме составляет 55-70 уд/мин; при наличии фибрилляции предсердий (ФП) ЧСС должна находиться в диапазоне 70-90 уд/мин.

В ходе доклада лектор уделит внимание роли БАБ в лечении пациентов с ХСН и ФП, отметив, что сочетание этих синдромов значительно ухудшает прогноз пациентов. Блокада β -рецепторов защищает миокард от проаритмогенных катехоламинергических стимулов, и во всех исследованиях БАБ при ХСН отмечено снижение частоты возникновения нарушений ритма сердца, в том числе ФП. Наиболее выраженный эффект в этом отношении проявлялся при применении карведилола: в исследовании CAPRICORN у пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ снижение частоты желудочковых аритмий составляло 76%. Особенное значение имеют данные, свидетельствующие о возможности снижения риска смерти от всех причин у таких больных на фоне приема БАБ. Так, в исследовании AF-SHF продемонстрировано снижение смертности от всех причин на 28% у пациентов с ХСН и ФП на фоне применения БАБ (J. Cadrin-Tourigny, A. Shohoudi et al., 2017).

Д.В. Рябенко обозначил несколько важных вопросов, которые встают перед врачом при назначении терапии БАБ пациентам с ХСН. Одним из таких вопросов является риск развития побочных эффектов (гипотензии, брадикардии, возникновения отеков). В большинстве случаев эти опасения не оправданы: например, частота возникновения гипотензии на фоне приема карведилола составляет всего 0,5%, брадикардии – 0,9%, отеков – 0,3%, головокружения – 0,4% (исследование COPERNICUS). Между тем опасения врачей препятствуют достижению целевой дозы БАБ, и в такой ситуации трудно рассчитывать на те жизненно важные эффекты БАБ, которые были продемонстрированы в клинических рандомизированных исследованиях.

| Таблица. Целевые дозы БАБ при ХСН | | |
|-----------------------------------|--------------------|--------------------|
| Препарат | Начальная доза | Целевая доза |
| Бисопролол | 1,25 мг/сут | 10 мг/сут |
| Карведилол | 3,125 мг × 2 р/сут | 25-50 мг × 2 р/сут |
| Метопролол CR/XL | 12,5-25 мг/сут | 200 мг/сут |
| Небиволол | 1,25 мг/сут | 10 мг/сут |

Еще один немаловажный вопрос – выбор препарата из группы БАБ для лечения пациента с ХСН. В руководство ЕОК по диагностике и лечению ХСН включены бисопролол, карведилол, метопролол ретард и небиволол. Рекомендуемые дозы этих препаратов представлены в таблице.

Докладчик рассмотрел широко применяемый в лечении пациентов с ХСН БАБ карведилол с точки зрения его свойств, доказательной базы и возможностей влияния на прогноз.

Карведилол – неселективный БАБ, который в отличие от других представителей группы имеет уникальные особенности строения молекулы и дополнительные механизмы действия, обуславливающие его преимущества в определенных клинических ситуациях. Карведилол помимо β_1 - и β_2 -рецепторов блокирует α -адренорецепторы, которые локализованы в миокарде и периферических сосудах, что обуславливает не только гемодинамическую разгрузку сердца, но и выраженный периферический вазодилатирующий эффект, улучшение почечного кровотока, перфузии скелетных мышц. Вследствие этих эффектов на фоне приема карведилола, в отличие от кардиоселективных БАБ, повышается толерантность к физическим нагрузкам.

В исследовании CRISTMAS показана способность карведилола уменьшать выраженность коронарогенной дисфункции ЛЖ за счет влияния на гибернированные (спящие) участки миокарда и включение их в функционирование миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и ФВ <40%. В этом же исследовании подтвержден антиаритмический эффект карведилола.

Карведилол среди представителей группы БАБ имеет наивысший результат в отношении снижения уровня смертности у пациентов с ХСН в сравнении с плацебо: по данным американской программы исследований этого препарата, за год терапии смертности снизилась на 65% (M. Packer et al., 1996), и этот результат на сегодня не удалось превзойти ни в одном исследовании с другими БАБ.

Прямое сравнение карведилола с метопрололом (исследование COMET) продемонстрировало преимущества первого в отношении влияния на уровень общей (на 17%) и сердечно-сосудистой смертности (на 20%).

Согласно результатам сравнительного метаанализа плацебо-контролируемых исследований с участием 1936 пациентов с ХСН терапия карведилолом приводит к более выраженному (в 2 раза) увеличению ФВ по сравнению с метопрололом ретард (M. Packer et al., 2001).

Датский реестр ХСН с включением данных историй болезни почти 60 тыс. пациентов (1995-2011 годы) демонстрирует более низкий уровень смертности на фоне приема карведилола (на 27%) по сравнению с другими БАБ (R. Bolling et al., 2014). В соответствии с результатами метаанализа J. DiNicolantonio (2013) карведилол по сравнению с β_1 -селективными БАБ снижает смертность у пациентов с ХСН на 15%, а у пациентов с острым инфарктом миокарда – на 45%.

Крайне важно, что благоприятный профиль безопасности и хорошая переносимость карведилола позволяют достигать оптимальных доз и обеспечения длительной клинической стабилизации больных. В исследовании USCP частота прекращения терапии карведилолом в связи с гипотензией составила всего 0,3%. По данным американского регистра SIM-FM, карведилол можно назначать в достаточно высоких дозах 93% пациентов с ХСН и хроническим обструктивным заболеваниями легких I-III стадии нарушения дыхательной функции. В целом данные исследований и клинический опыт свидетельствуют, что в 75% случаев у пациентов с ХСН (даже при наличии гипотензии) можно достигать высоких терапевтических доз карведилола.

Это важный момент, учитывая преимущества, связанные с приемом высоких доз карведилола у пациентов с СН некоронарного генеза. Лектор привел несколько клинических случаев из собственной практики, демонстрирующих эффекты карведилола у пациентов с тяжелым течением острого и хронического диффузного миокардита. Прием карведилола в высоких дозах у таких больных приводил к улучшению сократительной функции сердца, нормализации ФВ ЛЖ и конечно-диастолического объема. Как показывает клинический опыт, 30% пациентов с диффузным миокардитом и кардиомиопатией выздоравливают на фоне длительной высокодозовой терапии карведилолом.

Таким образом, карведилол в условиях рутинной практики демонстрирует уникальные возможности в отношении улучшения прогноза при ХСН различного генеза.

Подготовила Наталья Очеретяная



Довіра препаратам KRKA – це довіра
європейським інноваціям та високій якості

αβ **КОРІОЛ®**

таблетки по 3,125 мг, 6,25 мг, 12,5 мг, 25 мг карведилол



Дозування

| Показання | Початкова доза | Підтримуюча доза | Максимальна доза |
|-------------------------|---|---|--|
| Есенціальна гіпертензія | 12,5 мг 1 раз на добу (вранці) або 6,25 мг 2 рази на добу* | 25 мг 1 раз на добу (вранці) або 12,5 мг 2 рази на добу* | 25 мг 2 рази на добу |
| Стабільна стенокардія | 12,5 мг 2 рази на добу | 25 мг 2 рази на добу | 50 мг 2 рази на добу Хворі, старші за 70 років: 25 мг 2 рази на добу |

| ХСН | Початкова доза, кратність прийому на добу, мг | Орієнтовні добові дози на етапах титрування, кратність прийому на добу, мг | Цільова доза, кратність прийому на добу, мг | Загальний період титрування |
|-----|---|--|---|---------------------------------------|
| | 3,125 × 2 | 12,5–25–37,5–50 × 2* | 25–50 × 2 | Від кількох тижнів до кількох місяців |

*Пацієнтові необхідно приймати найвищу дозу, яку він добре переносить.

Для пацієнтів з вагою більше 85 кг дозу можна обережно збільшити до 50 мг 2 рази на день. Коріол можуть приймати пацієнти з ХСН, які не переносять ІАПФ. Якщо з'являються симптоми артеріальної гіпотензії, посилюється серцева недостатність, спочатку слід розглянути можливість зменшення дози діуретика або ІАПФ, а якщо цього недостатньо, необхідно зменшити дозу Коріолу або тимчасово припинити лікування.

Склад: карведилол 3,125 мг; 6,25 мг; 12,5 мг; 25 мг. **Фармакотерапевтична група.** Блокатори α- та β-адренорецепторів. Код АТС C07A G02. **Побічні явища.** Часто — бронхіт, пневмонія, інфекції верхнього відділу дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів; головний біль, запаморочення, втома; постуральна гіпотензія, брадикардія, артеріальна гіпертензія, втрата свідомості, особливо на початку лікування, стенокардія, підвищене серцебиття; задишка, набряк легень, астма; нудота, діарея, абдомінальний біль. Рідко — депресія, порушення сну, парестезія, вертиго; периферичні порушення кровообігу (холодні кінцівки), переміжна кульгавість або хвороба Рейно, периферичний набряк, атріовентрикулярна блокада, прогресування серцевої недостатності; закладеність носа; сухість у роті, запор, блювання, періодонтит, мелена; сухість очей, порушення зору, подразнення очей. **Метаболічні порушення:** збільшення маси тіла; біль у кінцівках, артралгія, судоми; порушення сечовипускання, імпотенція. Нечасто — висип, зуд, кропив'янка, червоний плесканий лишай, підвищене потовиділення, псоріаз чи погіршення псоріазу, алопеція. Дуже рідко — підвищена чутливість (алергічна реакція); порушення функції нирок у хворих із дифузним порушенням периферичних артерій, ниркова недостатність, гематурія, альбумінурія, нетримання сечі у жінок. **Лабораторні показники:** рідко — підвищений рівень трансаміназу у сироватці крові, тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія, зменшення рівня протромбіну, порушений контроль глюкози в крові (гіперглікемія, гіпоглікемія) у пацієнтів з уже існуючим цукровим діабетом, гіперхолестеринемія, глюкозурія, гіперкаліємія, гіпертригліцеридемія, гіпонатріємія, підвищення рівнів лужної фосфатази, креатиніну, сечовини, гіперурикемія. **Інші побічні ефекти:** рідко — грипоподібні симптоми, підвищення температури, дуже рідко — анафілактичні реакції, можливі прояви латентного діабету, симптоми існуючого діабету можуть посилитися під час терапії. За винятком запаморочення, порушень зору і брадикардії, жоден із описаних вище побічних ефектів не є дозозалежним. **Фармакологічні властивості.** Карведилол — це неселективний β-блокатор із судинорозширювальним ефектом. Він також має антиоксидантні та антипроліферативні властивості. Завдяки кардіоселективній блокаді β-адренорецепторів препарат зменшує артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень та серцевий викид. Карведилол знижує тиск у легневих артеріях та у правому передсерді. Шляхом блокади α1-адренорецепторів він спричиняє периферичну вазодилатацію та знижує системний судинний опір. Завдяки цим ефектам карведилол розслаблює серцевий м'яз та запобігає розвитку нападів стенокардії. У пацієнтів із серцевою недостатністю це призводить до підвищення фракції викиду з лівого шлуночка та зменшення симптомів хвороби. **Категорія відпуску.** За рецептом.

02/2013, 2013-0018718, Unigift, Ukraine.

Інформація для використання в професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками. Розповсюджується на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату. P.C.: № UA/4128/01/01 від 13.09.2012; № UA/4128/01/02 від 12.04.2011; № UA/4128/01/03 від 12.04.2011; № UA/4128/01/04 від 13.09.2012.

За детальнішою інформацією звертайтеся:
ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, Україна,
м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, офіс 127, п/с 42,
тел.: +380 44 354-26-68, факс: +380 44 354-26-67,
веб-сайт: www.krka.ua, ел. пошта: info.ua@krka.biz

KRKA

Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість,
наполегливість та майстерність в поєднанні з єдиною метою —
створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.