



β-Блокаторы при сердечной недостаточности и остром инфаркте миокарда: преимущества карведилола

β-Блокаторы – важнейший класс кардиоваскулярных препаратов, снижающих заболеваемость и смертность у пациентов с сердечной недостаточностью (СН). Рекомендация не назначать β-блокаторы в качестве препаратов 1-й линии для терапии артериальной гипертензии (АГ) основывается на данных, полученных для β₁-селективных препаратов без сосудорасширяющих свойств, в частности для атенолола и метопролола. β-Блокаторы нового поколения, прежде всего карведилол*, отличаются значительно лучшей переносимостью, не повышают риск развития сахарного диабета (СД), не вызывают атерогенной дислипидемии и не способствуют увеличению массы тела больных. В настоящем обзоре представлены основные исследования карведилола как препарата с наибольшей доказательной базой в отношении снижения смертности пациентов с СН и больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ).

Карведилол ингибирует β₁-, β₂- (пост- и пресинаптические) и α₁-адренорецепторы, стимулирует кардиальные мускариновые М₂-рецепторы и обладает антиоксидантными эффектами. Основные фармакологические отличия карведилола от атенолола и метопролола приведены в таблице 1.

В исследовании GEMINI было показано, что по сравнению с метопрололом карведилол более выражено уменьшал риск развития СД (10,3 vs 12,6%; p=0,048) и значимо улучшал чувствительность к инсулину (p<0,004). Кроме того, карведилол способствовал снижению уровня триглицеридов (-2,9%; p=0,001) и ассоциировался со значительно меньшим увеличением массы тела (0,17 vs 1,2 кг; p<0,001). Микроальбуминурия, являющаяся суррогатным маркером эндотелиальной функции, регистрировалась реже в группе карведилола (6,4 vs 10,3%; p=0,04).

В многочисленных масштабных клинических исследованиях были продемонстрированы преимущества карведилола перед традиционными β-блокаторами у пациентов с СН. Для оценки эффективности карведилола по сравнению с метопрололом по влиянию на фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) у лиц с хронической СН был проведен метаанализ 19 плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований. Результаты показали, что карведилол по сравнению с метопрололом значительно повышает ФВЛЖ (+0,065 vs +0,038 с поправкой на эффект плацебо; p=0,0002; в 4 прямых сравнительных исследованиях +0,084 vs +0,057; p=0,009), причем эти преимущества проявлялись у всех участников независимо от наличия застойной СН.

На сегодня установлено, что N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), уровень которого повышается при СН, является более

достоверным предиктором неблагоприятных кардиоваскулярных событий по сравнению с C-реактивным белком. В рандомизированном исследовании пациентам с СН (n=51; средняя ФВЛЖ 37%) и хронической обструктивной болезнью легких назначали карведилол, бисопролол или метопролол. Карведилол снижал уровни NT-proBNP более значимо по сравнению с метопрололом и бисопрололом (средние уровни NT-proBNP составили 1001, 1371 и 1349 соответственно; p<0,01).

Результаты исследования с участием 136 больных с СН, получавших кардиальную ресинхронизирующую терапию, показали, что прием карведилола ассоциируется со снижением смертности: частота летальных исходов составила 7% в группе карведилола по сравнению с 18% в группе метопролола суцината и 36% в группе плацебо [47].

В исследовании MADIT-CRT у пациентов с СН I-II функционального класса по NYHA и широким комплексом QRS карведилол на 30% снижал риск смерти и госпитализации вследствие СН по сравнению с метопрололом (ОР 0,70; 95% ДИ 0,57-0,87; p=0,001). В подгруппе больных с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором (ИКД) снижение риска при лечении карведилолом составило 39% (ОР 0,61; 95% ДИ 0,46-0,82; p=0,001), а у лиц с ИКД и блокадой левой ножки пучка Гиса – 49% (ОР 0,51; 95% ДИ 0,35-0,76; p<0,001). Кроме того, в группе карведилола отмечалось значительное снижение риска желудочковых аритмий (22 vs 26% в группе метопролола; ОР 0,80; 95% ДИ 0,63-1,0; p=0,05).

В исследовании COPERNICUS 2289 пациентов с СН и СД рандомизировали для получения карведилола или плацебо. В группе карведилола ежегодная смертность снижалась на 35% (12,8 vs 19,7%; p=0,00013), риск смерти или госпитализации – на 24%

(p=0,00004) по сравнению с группой плацебо. Учитывая очевидное преимущество карведилола перед плацебо, исследование было завершено досрочно. У пациентов с недавно перенесенной или рецидивной кардиоваскулярной декомпенсацией либо сниженной сердечной функцией риск смерти или госпитализации по кардиоваскулярным показателям при лечении карведилолом снижался на 33% (95% ДИ 14-48%; p=0,002), также на 33% уменьшался риск смерти или госпитализации вследствие СН (95% ДИ 13-49%; p=0,002).

Результаты метаанализа, в котором сравнивали карведилол, атенолол, метопролол, бунидолол, бисопролол и небиволол у пациентов с систолической СН, продемонстрировали наибольшее снижение смертности при назначении карведилола (на 6,6% в абсолютном выражении). Кроме того, среди всех β-блокаторов карведилол отличался лучшей переносимостью и самой низкой частотой досрочного прекращения терапии.

В исследовании CAMIS 232 пациента, перенесших ИМ, на протяжении 12 мес получали

карведилол или атенолол. По сравнению с атенололом карведилол значительно лучше переносился и ассоциировался с меньшим количеством летальных исходов (ОР 0,39).

По данным систематического обзора и метаанализа рандомизированных прямых сравнительных исследований, у больных с ОИМ карведилол по сравнению с β₁-селективными β-блокаторами значительно снижал общую смертность на 45% (ОР 0,55; 95% ДИ 0,32-0,94; p=0,03) (табл. 2). У пациентов с систолической СН снижение общей смертности при назначении карведилола по сравнению с β₁-селективными β-блокаторами составило 15% (ОР 0,85; 95% ДИ 0,78-0,93; p=0,0006) (табл. 2).

Основные исследования карведилола при АГ, СН и ОИМ представлены в таблице 3.

Таким образом, имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют о существенных преимуществах карведилола перед другими β-блокаторами у пациентов с СН и ОИМ. Карведилол имеет наибольшую доказательную базу относительно снижения кардиоваскулярной заболеваемости и смертности, эффективен при АГ, обладает минимальным влиянием на профили липидов и глюкозы.

Список литературы находится в редакции. Статья печатается в сокращении.

Di Nicolantonio J.J., Fares H., Niaz A.K. β-Blockers in hypertension, diabetes, heart failure and acute myocardial infarction: a review of the literature. *Open Heart*. 2015 Mar 21; 2 (1): e000230.

Перевел с англ. Алексей Терещенко



Таблица 3. Ключевые исследования карведилола при АГ, СН и ОИМ

Исследование	Лечение	n	Основные результаты
Basu et al. (1997)	Карведилол vs плацебо	151	По сравнению с плацебо карведилол значительно снижал частоту кардиальных событий (фатальных и нефатальных на 45%, p=0,02), «жестких» кардиальных событий (на 42%, p<0,003) и тяжелых кардиальных событий (смерти, повторного инфаркта, нестабильной стенокардии, застойной СН и желудочковой тахикардии) у пациентов с исходной ФВЛЖ <45% (5 vs 13, p=0,03)
CAPRICORN	Карведилол vs плацебо	1959	Общая смертность была ниже в группе карведилола по сравнению с группой плацебо: 116 (12%) vs 151 (15%), ОР 0,77 (95% ДИ 0,60-0,98), p=0,03. Карведилол снижал риск аритмий на 76% (желудочковой тахикардии, фибрилляции и трепетания предсердий, наджелудочковых аритмий на 52% (p=0,0015) и внезапной кардиальной смерти на 26% (p=0,098) по сравнению с плацебо
COMET	Карведилол vs метопролол	3029	По сравнению с метопрололом карведилол значительно снижал общую смертность (на 17%, p=0,0017), кардиоваскулярную смертность (на 20%, p=0,0009), риск внезапной смерти (на 23%, p=0,0073), фатального инсульта (на 63%, p=0,015), фатального и нефатального ИМ (на 29%, p=0,03), инсульта и ИМ (на 25%, p=0,015), фатального ИМ и фатального инсульта (на 54%, p=0,0002) и смерти после нефатального ИМ или инсульта (на 44%, p=0,0086)
COPERNICUS	Карведилол vs плацебо	2289	Ежегодный показатель смертности в группе карведилола снижался на 35% (12,8 vs 19,7%, p=0,00013), риск смерти или повторной госпитализации – на 24% (p=0,0004) по сравнению с группой плацебо. В группе карведилола наблюдалась более низкая частота госпитализаций вследствие СН (17,1 vs 23,7%; p=0,0001), по кардиоваскулярным показаниям (21,3 vs 27,7%, p=0,0003) и по любым причинам (32,2 vs 38,1%, p=0,003). В группе карведилола наблюдалась более низкая частота всех неблагоприятных событий (39,0 vs 45,5%, p=0,002), СН (p<0,0001), внезапной смерти (p=0,016), желудочковой тахикардии (p=0,019) и кардиогенного шока (p=0,003)
US Carvedilol HF study	Карведилол vs плацебо	1094	Смертность в группе карведилола снижалась на 65% (3,2 vs 7,8%, 95% ДИ 3,9-8,0, p<0,001) частота госпитализаций по кардиоваскулярным показаниям – на 27% (14,1 vs 19,6%, p=0,036), комбинированный риск госпитализации и смерти – на 38% (24,6 vs 15,8%, p<0,001). В группе карведилола наблюдалось более выраженное снижение средней частоты сердечных сокращений по сравнению с группой плацебо (на 12,6±12,8 vs 1,4±12,2 уд./мин, p<0,001)
Australia-New Zealand HF trial	Карведилол vs плацебо	415	В группе карведилола зафиксировано увеличение ФВЛЖ на 5,3% (p<0,0001), снижение конечнодиастолических размеров сердца на 1,7 мм (p=0,06) и 3,2 мм (p=0,001). Частота смерти и госпитализации была ниже в группе карведилола по сравнению с группой плацебо (104 vs 131; ОР 0,74; 95% ДИ 0,57-0,95)

Таблица 1. Карведилол по сравнению с атенололом и метопрололом

Исход	Карведилол	Атенолол	Метопролол
Ухудшение липидного профиля	Нет	Да	Да
Ухудшение гликемического контроля	Нет	Да	Да
Снижение АД преимущественно за счет вазодилатации vs снижения сердечного выброса	Да	Нет	Нет
Повышенный риск микроальбуминурии	Нет	Прямое сравнение не проводилось	Да
Увеличение массы тела	Нет	Прямое сравнение не проводилось	Да
Снижение риска смерти у пациентов с систолической СН и ОИМ	Да	Нет	Нет

Примечание: АД – артериальное давление.

Таблица 2. Карведилол снижает общую смертность по сравнению с β₁-селективными β-блокаторами у пациентов с систолической СН и ОИМ

Популяция	Исследования	n	Результаты (ОР, 95% ДИ)	p	NNT (12 мес)
Систолическая СН	8 с активным контролем	4563	0,85 (0,78-0,93)	0,0006	22
ОИМ	3 с активным контролем	644	0,55 (0,32-0,94)	0,03	21

Примечание: NNT – количество пациентов, которым необходимо назначить карведилол вместо β₁-селективного β-блокатора на период 12 мес, чтобы предотвратить 1 случай смерти от любых причин.

*В Украине доступен препарат Кориол (карведилол таблетки 3,125 и 6,25 мг № 28 и 30; таблетки 12,5 № 7, 28 и 30; таблетки 25 мг № 7, 14, 28 и 30) производства компании KRKA. Карведилол с успехом применяется в терапии эссенциальной артериальной гипертензии (в виде монотерапии и в составе комбинированного лечения), хронической стабильной стенокардии, хронической сердечной недостаточности. Важно, что диапазон дозирования препарата и количества таблеток в упаковке позволяет гибко подобрать лечение в зависимости от потребностей конкретного пациента.



Довіра препаратам KRKA – це довіра
європейським інноваціям та високій якості



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
Дисфункція лівого шлуночка після інфаркту міокарда*	6,25 мг 2 рази на добу	12,5–25 мг 2 рази на добу	25 мг 2 рази на добу

* Показання зареєстроване для доз 3,125 мг та 6,25 мг

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 GO2. **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 трансаміназ 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 легеневи артеріях та у правому передсерді. Шляхом блокади α 1-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



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