



Довіра препаратам KRKA – це довіра європейським інноваціям та високій якості

**αβ** **КОРІОЛ**<sup>®</sup>  
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

\* 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 С07А 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 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 легених 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. Р.С.: № 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 «KRKA 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.

# Титрование $\beta$ -адреноблокатора и прогноз пациента с хронической сердечной недостаточностью: в фокусе внимания карведилол



Д.В. Рябенко

**В рамках VI Научно-практической конференции Украинской ассоциации специалистов по сердечной недостаточности ведущий научный сотрудник отдела некоронарогенных заболеваний сердца и клинической ревматологии ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук Дмитрий Васильевич Рябенко выступил с докладом, посвященным современным подходам к использованию  $\beta$ -адреноблокаторов (БАБ) в лечении коронарной патологии.**

В ведении пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) рекомендована фармакотерапия, эффективность и безопасность которой доказаны в длительных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Одними из основных препаратов, используемых с этой целью, являются БАБ. Их применение – необходимое условие оптимизации ведения пациентов с ХСН.

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов БАБ в сочетании с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента рекомендуются всем больным ХСН с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ)  $\leq 40\%$  с целью снижения риска как госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН), так и преждевременной смерти (класс рекомендаций I, уровень доказательств A). Лечение БАБ должно начинаться с минимальных доз с последующим их увеличением каждые 2-4 нед до достижения максимальной клинически переносимой дозы. Таким образом, в отсутствие противопоказаний (бронхиальной астмы и клинически манифестированного бронхообструктивного синдрома, выраженной брадикардии, синдрома слабости синусового узла, атриовентрикулярной блокады II-III степени, выраженной гипотензии) БАБ показаны всем пациентам с СН. Важно отметить, что бронхообструктивный синдром сам по себе не является противопоказанием к назначению БАБ.

В клинической практике при назначении данной группы препаратов нередко возникают затруднения, прежде всего при применении у больных с впервые выявленной ХСН. Лечение пациентов с ХСН должно начинаться как можно раньше. Терапию БАБ рекомендуется инициировать после достижения эуволемии, однако это удается далеко не всегда. У пациентов с тяжелой ХСН наличие небольшого количества жидкости в брюшной полости при условии исчезновения других проявлений гиперволемии не является препятствием для начала лечения БАБ.

Следует отметить, что различные БАБ могут значительно отличаться по своим фармакологическим свойствам. При этом эффективность и безопасность только 4 из них (бисопролола, метопролола CR/XL, карведилола, небиволола) подтверждены в крупных многоцентровых исследованиях с участием пациентов с ХСН. В ряде испытаний у больных ХСН на фоне терапии БАБ было продемонстрировано снижение смертности приблизительно на 34%. В связи с этим перед практикующим врачом стоит вопрос: какому же из указанных БАБ следует отдать предпочтение? В данном контексте из группы БАБ выделяется карведилол, при применении которого в исследовании US Carvedilol уровень смертности снизился на 65%. Кроме того, по сравнению с группой плацебо в группе карведилола наряду со снижением частоты смертельных исходов и внезапной сердечной смерти отмечалось уменьшение частоты госпитализаций (всех госпитализаций – на 29%, обусловленных кардиоваскулярной патологией – на 28%, в связи с ХСН – на 38%). Рандомизированное двойное слепое исследование COMET также продемонстрировало преимущество карведилола перед метопрололом тартратом в отношении влияния на смертность больных ХСН. Так, в группе карведилола отмечалось более выраженное положительное влияние терапии на выживаемость. В случае максимальной продолжительности наблюдения за пациентом (7 лет) средний выигрыш в расчетной продолжительности жизни при назначении карведилола по сравнению с таковым при приеме метопролола тартрата составил 1,4 года.

Примечательными являются и результаты исследования MADIT-CRT, в котором приняли участие 1870 пациентов с ХСН I-II функционального класса (ФК) по NYHA с ФВ ЛЖ  $\leq 30\%$ . В данной научной работе изучалось влияние кардиовертера-дефибрилятора в сочетании с кардиальной ресинхронизирующей терапией на выживаемость и кардиоваскулярные события у пациентов с ХСН. Результаты исследования показали, что комбинированный риск госпитализаций или смерти, обусловленных СН, в группе карведилола был на 30% ниже, чем у пациентов, получавших метопролол.

В 2000 г. был проведен метаанализ 19 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований эффектов карведилола и метопролола при ХСН. Согласно результатам анализа, карведилол оказывал более выраженное положительное влияние на индекс конечно-диастолического объема (ИКДО) ЛЖ и ФВ ЛЖ. Следовательно, за счет гемодинамических эффектов карведилол в большей степени способствует обратному ремоделированию миокарда (Udelson J.E., 2000).

Преимущества карведилола в терапии пациентов с ХСН обусловлены особенностями его фармакологического действия. Как известно, соотношение  $\beta_1$ -/ $\beta_2$ -адренорецепторов у здоровых лиц составляет 80/20, тогда как у больных ХСН – 60/40. Молекула карведилола обладает способностью блокировать как  $\beta_1$ -, так  $\beta_2$ -адренорецепторы, что обеспечивает более полную защиту миокарда, чем при использовании селективных БАБ. Способность блокировать  $\alpha_1$ -рецепторы, в свою очередь, отвечает за такие эффекты, как периферическая вазодилатация, расширение почечных артериол, повышение чувствительности тканей к инсулину и умеренная бронходилатация. Антиоксидантное влияние карведилола включает местное противовоспалительное действие, предотвращение апоптоза в миокарде, торможение пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, подавление выраженности системной иммуновоспалительной активации.

Немаловажным является и то, что в отличие от других БАБ испытания карведилола были проведены среди пациентов с ХСН всех ФК по NYHA, причем у всех больных ХСН была продемонстрирована результативность данного препарата. Отличительной особенностью карведилола является также его дозозависимый эффект, который оценивался в клиническом рандомизированном исследовании МОСНА. Пациентов распределили на группы получения низких, средних и высоких доз препарата. Назначение карведилола 345 большим с умеренной и тяжелой СН снижало уровень общей смертности и частоту госпитализаций в связи с наличием сердечно-сосудистой патологии в зависимости от дозы. Во всех случаях карведилол достоверно повышал ФВ ЛЖ у пациентов как с ишемической, так и с неишемической этиологией заболевания, при этом выраженность эффекта карведилола в отличие от таковой других БАБ носила дозозависимый характер.

Важный аспект практического применения БАБ – их фармакогенетические свойства. В ряде исследований были получены сведения, указывающие на то, что вариативность терапевтического ответа при назначении БАБ, (повышение ФВ ЛЖ, выживаемость и частота госпитализаций в связи с обострением СН, обусловлена генетическим полиморфизмом. Так, в 2010 г. J. Shin и J.A. Johnson опубликовали данные, согласно которым при назначении низких доз БАБ (не более 50% от целевой) у пациентов, гомозиготных по аллелям Gly49 и Gly389, наблюдается значительное ухудшение 5-летнего прогноза выживаемости по сравнению с соответствующим показателем у больных, гомозиготных по аллелям Ser49Ser и Arg389Arg. Однако указанная ассоциация эффективности терапии с генотипом пациента отсутствует при использовании высоких доз БАБ. В связи с этим особенно актуальными являются результаты ретроспективного анализа (период наблюдения с 1995 по 2011 год), которые демонстрируют, что высокие дозы карведилола ( $\geq 50$  мг/сут) оказывают более значимое положительное влияние на прогноз и частоту госпитализаций пациентов с ХСН, чем высокие дозы метопролола (Bolling R. et al., 2014).

Таким образом, при назначении БАБ, в особенности карведилола, необходимым условием эффективной терапии является титрование препарата до целевой или максимально переносимой дозы. В действующих национальных рекомендациях вопросы титрования лекарственных средств были пересмотрены с учетом имеющегося опыта. Лечение БАБ начинают с минимальных доз (у госпитализированных по поводу декомпенсации пациентов, как правило, перед выпиской) с последующим постепенным увеличением дозы

на амбулаторном этапе (при условии стабильного гемодинамического состояния) каждые 2-4 недели до целевых или максимально переносимых доз, которые следует считать оптимальными. Важно отметить, что повышение дозы на этапах ее клинического титрования возможно лишь в том случае, когда пациент адекватно переносит предыдущую.

К сожалению, с приемом БАБ у некоторых больных может быть связано развитие таких состояний, как артериальная гипотензия, брадикардия и усугубления симптоматики СН, что существенно ограничивает диапазон титрования и, как следствие, эффективность терапии. По данным национального регистра США SIM-HF, 93% пациентов с ХСН и хроническим обструктивным заболеванием легких I-III степени в состоянии принимать карведилол в достаточно высокой дозе (средняя поддерживающая доза препарата равнялась 40,2 мг/сут). Частота прекращения приема карведилола в связи с гипотензией в исследовании USCP составила всего 0,3%. Что касается таких побочных эффектов, как отеки и гиповолюмия, то в исследовании COPERNICUS частота их возникновения при назначении карведилола была сопоставима с таковой у пациентов, получавших плацебо.

Нами была изучена возможность достижения целевой дозы карведилола (препарата **Кориол, KRKA**) 100 мг/сут в исследовании с участием 146 пациентов с кардиомагнией и ХСН II-III стадии II-III ФК по NYHA с ФВ ЛЖ  $\leq 45\%$ . Больных обследовали перед началом лечения, после достижения целевых суточных доз карведилола (50 и 100 мг), а затем через 5 мес. На всех этапах исследования оценивали клиническое состояние пациентов; определяли ФК по NYHA, уровень систолического и диастолического артериального давления (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС); рассчитывали недельную дозу диуретика, проводили 2D-ЭхоКГ. В результате титрования целевых суточных доз карведилола (препарата **Кориол, KRKA**; начальная доза 6,25 мг/сут с последующим повышением на 6,25 мг/сут еженедельно), рекомендованных для лечения больных с ХСН по данным многоцентровых плацебо-контролируемых исследований, у 76,7% пациентов суточную дозу препарата удается повысить до 100 мг. Длительная (в среднем  $9,2 \pm 1,1$  мес) терапия Кориолом в высоких суточных дозах (100 мг) хорошо переносится пациентами, не вызывает серьезных побочных реакций (артериальной гипотензии, брадикардии, нарушений сердечного ритма, бронхообструкций и т. п.). Анализ результатов выявил, что под влиянием лечения данным препаратом уровни систолического и диастолического АД не только не снижались, но и отмечалось достоверное повышение уровня систолического АД по сравнению с исходными значениями. Наряду с положительным влиянием на уровень АД повышение дозы Кориола обуславливало достоверное снижение ЧСС до целевых уровней на протяжении всего периода исследования. Также было показано, что к основным причинам, которые приводят к снижению дозы карведилола, относятся артериальная гипотензия, клиническое ухудшение, брадикардия и невыполнение рекомендаций пациентом на амбулаторном этапе лечения. На фоне максимальных целевых доз препарата, согласно полученным результатам, отмечалось увеличение 5-летней выживаемости пациентов с ХСН до 88%; положительная динамика ФК с 2,6 до 1,2; 81% пациентов не нуждались в повторных госпитализациях. Длительное титрование дозы необходимо у больных с некоронарогенной СН. При хроническом миокардите, по данным отдельных клинических наблюдений, также удалось достичь нормализации ФВ ЛЖ в 52,4% случаев, ИКДО – в 30%. Эти данные подтверждаются клиническим опытом применения карведилола на базе ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины.

**На основании клинического опыта применения карведилола и данных доказательной медицины можно сделать следующие выводы.**

1. Карведилол является единственным БАБ с редуцирующим влиянием на риск смерти амбулаторных пациентов с ХСН IV ФК по NYHA и ФВ ЛЖ  $\leq 25\%$ .
2. Титрование карведилола у пациентов с недавней декомпенсацией является достаточно безопасным.
3. Использование высоких терапевтических доз карведилола (**Кориол**) обеспечивает длительную клиническую стабилизацию состояния пациента с ХСН.

Подготовил **Игорь Кравченко**



\* В Украине доступен препарат Кориол (карведилол таблетки 3,125 мг № 28; таблетки 6,25 мг № 28; таблетки 12,5 мг № 28; таблетки 25 мг № 28) 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 широкий диапазон дозирования препарата и количества таблеток в упаковке позволяет гибко подобрать лечение в зависимости от потребностей конкретного пациента.