



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

* 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 легеневи 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 «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.

Контроль частоты сердечных сокращений карведилолом у пациентов с хронической фибрилляцией предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) — патологическое состояние, существенно ухудшающее качество жизни больных, — наиболее распространенный вид аритмии, требующий тщательного подбора медикаментозной терапии. Одним из способов контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) у таких больных может быть назначение карведилола. Представляем вниманию читателей статью японских ученых, посвященную применению этого β-блокатора (ББ) у пациентов с хронической ФП и напечатанную в авторитетном научном издании Journal of Cardiology.

Карведилол является неселективным ББ: он обладает периферическими вазодилатирующими свойствами и снижает ЧСС посредством блокады β₁-адренорецепторов. В Японии одобрено применение карведилола в терапии артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности (ХСН), но не в терапии ФП. В настоящем исследовании изучалось влияние различных доз карведилола на ЧСС с целью определения необходимой дозировки и эффективности препарата в популяции пациентов с ФП, проживающих в Японии.

Методы

В исследовании приняли участие пациенты, отвечавшие следующим критериям включения: амбулаторные больные в возрасте ≥20 лет с персистирующей/постоянной формой ФП, среднесуточная ЧСС (сЧСС) >80 уд./мин по данным холтеровского мониторирования (ХМ), подписанное информированное согласие. Критерии исключения: прием ББ, блокаторов кальциевых каналов (дилтиазем и верапамил) или других антиаритмических средств; ранее проводившееся лечение сердечной недостаточности (II-IV класс по NYHA).

Всем пациентам проводилось ХМ электрокардиограммы (ЭКГ).

Дизайн исследования

Это многоцентровое рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование проводилось в 18 медицинских центрах Японии с августа 2013 по май 2014 года. С помощью метода динамического распределения (учитывая исходную сЧСС по данным ХМ) пациентов рандомизировали на 3 группы: для приема карведилола в фиксированной дозе 5 мг (Ф₅) или проведения последующего титрования до достижения суточной дозы 10 или 20 мг (Т₁₀ и Т₂₀ соответственно).

В течение I фазы исследования в каждой группе лечение начиналось с приема карведилола в дозе 5 мг 1 р/сут. Необходимость увеличения дозировки определяли каждые 2 нед. В группе Т₁₀ максимальная доза препарата составила 10 мг 1 р/сут. В группе Т₂₀ дозу карведилола сначала увеличили до 10 мг/сут, а затем — до 20 мг 1 р/сут. В группе Ф₅ пациенты получали 5 мг карведилола 1 р/сут на протяжении I-III фазы. Критерии титрования дозы: дозировку ББ увеличивали, если по данным 12-канальной ЭКГ ЧСС в покое превышала 80 уд./мин, а также при отсутствии сомнений в переносимости препарата и безопасности терапии. Дозу карведилола оставляли прежней, если систолическое артериальное давление было <110 мм рт. ст.; если же ЧСС снижалась до <60 уд./мин, то дозу ББ уменьшали. Терапию карведилолом прекращали при обнаружении критериев отмены препарата.

Конечные точки

Используя данные ХМ, исследователи проанализировали следующие первичные конечные точки:

- сЧСС через 2 нед лечения по сравнению с исходными значениями;
- зависимость «доза-эффект» в изменении сЧСС к 6-й нед терапии;
- изменение сЧСС к 4-й нед терапии в группе Ф₅ по сравнению с аналогичным показателем в объединенной группе Т₁₀ и Т₂₀;
- изменение сЧСС к 6-й нед терапии в группе Ф₅ по сравнению с этим показателем в группе Т₂₀.

Вторичными конечными точками были:

- процент пациентов, у которых сЧСС или ЧСС в покое по данным 12-канальной ЭКГ составил, соответственно, ≤80 или <110 уд./мин;
- изменение циркадных ритмов: почасового максимума, минимума и сЧСС;
- влияние титрации дозы карведилола на сЧСС у пациентов, нуждавшихся в повышении дозы препарата;
- сравнение сЧСС на 6-й нед терапии в группах Т₁₀ и Т₂₀.

Результаты

Пациенты

В исследовании приняли участие 127 пациентов, из них 4 — преждевременно завершили лечение, 1 пациент не смог прийти на контрольные осмотры. Таким образом, исследование

завершили 122 пациента. Из 124 больных, которым проводилось титрование дозы ББ на 2-й и 4-й нед, 21% не нуждались в увеличении дозы карведилола с 5 до 10 мг, тогда как 79,0% больных требовалось повышение дозы. Из 53 участников, получавших 10 мг карведилола во II фазе, 28,3% больных не нуждались в дальнейшем титровании дозы до 20 мг, тогда как у 71,7% пациентов повышение дозы было необходимо. Ни в одной группе не было пациентов, которым было бы показано уменьшение дозы ББ на 2-й или 4-й нед терапии.

Эффективность

Уменьшение ЧСС по данным ХМ. Во всех 3 группах зафиксировано снижение сЧСС после двух недель терапии по сравнению с исходными показателями. В группе Ф₅ уменьшение ЧСС со 2-й по 6-ю нед терапии сохранялось на одинаковом уровне, тогда как в группе Т₁₀ ЧСС продолжала снижаться до 4-й нед, а затем стабилизировалась на одном уровне до конца 6-й нед. В группе Т₂₀ снижение ЧСС продолжалось до 6-й нед. Подобная динамика зафиксирована в отношении ЧСС в покое, хотя значение этого показателя несколько варьировало по сравнению со сЧСС.

Первичные конечные точки

Уменьшение ЧСС на фоне приема 5 мг карведилола. У всех больных, принимавших 5 мг карведилола (пациенты трех групп), сЧСС на 2-й нед терапии достоверно снизилась на 6,6 уд./мин (95% доверительный интервал (ДИ) 5,2-8,0) по сравнению с исходными показателями (p<0,0001). На фоне терапии ЧСС в покое снизилась на 9,7 уд./мин (95% ДИ 7,3-12,1; p<0,0001) по сравнению с первоначальной.

Влияние соотношения «доза-эффект» на уменьшение ЧСС. К 6-й нед терапии взвешенные средние изменения сЧСС в группе Ф₅ составили 7,6 уд./мин (95% ДИ 5,4-9,8), в группе Т₁₀ — 8,9 уд./мин (95% ДИ 6,7-11,1), а в группе Т₂₀ — 10,6 уд./мин (95% ДИ 8,4-12,8) (p=0,0638 для тренда). В отличие от данных, полученных в популяции пациентов, начавших получать терапию, анализ результатов в выборке больных, завершивших исследование в соответствии с протоколом, зафиксировал статистически значимую корреляцию между дозой карведилола и уменьшением ЧСС (p=0,0364 для тренда). Изменения, подобные динамике сЧСС, зафиксированы в отношении ЧСС в покое, но выявленные различия не достигли статистически значимого уровня (p=0,1189 для тренда).

Влияние титрования дозы карведилола до 10 мг на уменьшение ЧСС. К 4-й нед терапии взвешенные средние изменения сЧСС по сравнению с исходной в группе Ф₅ составили 6,3 (3,8-8,7) уд./мин, а в группах, где проводилось титрование дозы карведилола (группы Т₁₀ и Т₂₀ вместе), — 8,6 (6,9-10,40) уд./мин. Несмотря на то что выявленные различия оказались статистически недостоверными (2,4 (от -0,64 до 5,37); p=0,1224), динамика снижения ЧСС была более выраженной в группах, где проводилось титрование дозы ББ, по сравнению с динамикой снижения ЧСС в группе пациентов, получавших фиксированную дозу.

Влияние титрования дозы карведилола до 20 мг на уменьшение ЧСС. К 6-й нед терапии динамика сЧСС в группе Ф₅ по сравнению с исходной составила 7,7 уд./мин (95% ДИ 5,7-9,7), в группе Т₂₀ — 10,7 уд./мин (95% ДИ 8,6-12,7) (межгрупповые различия достоверны: 2,9 уд./мин (95% ДИ 0,06-5,80); p=0,0453).

Вторичные конечные точки

Количество пациентов, достигших целевых значений ЧСС. Количество пациентов, достигших целевых значений сЧСС ≤80 уд./мин хотя бы однократно на протяжении всего курса лечения: в группе Ф₅ — 31,0%, в группе Т₁₀ — 38,1%, в группе Т₂₀ — 46,3% больных (p=0,3788). Доля пациентов с исходной сЧСС ≥110 уд./мин, у которых на фоне терапии, по крайней мере, однажды было зафиксировано снижение ЧСС <110 уд./мин, составила: в группе Ф₅ — 57,1%, Т₁₀ — 66,7%, Т₂₀ — 100,0% больных (p=0,3462).

Циркадные изменения почасовой максимальной, минимальной и сЧСС. Во всех группах снижение ЧСС было более значимым в дневное время по сравнению с ночным периодом.

Изменения циркадных ритмов почасовой сЧСС у пациентов, которым не проводилось титрование дозы карведилола, совпадают с исходными значениями. Динамика этих

показателей у пациентов, не нуждавшихся в титровании дозы ББ до 10 или 20 мг, отклонилась от исходных значений, наблюдавшихся при приеме 5 и 10 мг карведилола, а также от значений, полученных у пациентов, принимавших фиксированную дозу ББ. Полученные результаты указывают на более значимое снижение ЧСС в дневное время суток.

Обсуждение

В исследовании были получены такие основные результаты:

- по данным ХМ карведилол в дозе 5 мг значительно уменьшает сЧСС;
- в группе Т₂₀ наблюдалось значительное снижение ЧСС к 6-й нед терапии по сравнению с группой Ф₅;
- пациенты с недостаточным снижением ЧСС при приеме 5 или 10 мг карведилола достигали значимого снижения этого показателя при увеличении дозировки препарата до 10 или 20 мг соответственно.

Карведилол блокирует не только β₁ и β₂-рецепторы, но также и α₁-рецепторы, поэтому маловероятно, что он вызовет избыточную брадикардию. В этом исследовании, как и в других испытаниях, получены ожидаемые результаты: карведилол способствовал дозозависимому уменьшению ЧСС в дневное время, когда прирост ЧСС обусловлен увеличением активности симпатической нервной системы. В то же время прием даже высоких доз карведилола не привел к чрезмерному снижению ЧСС в ночное время, когда замедление ЧСС является следствием возросшей активности парасимпатической нервной системы. Подавлялся рост ЧСС в ранние утренние часы, когда имеет место физиологическое увеличение ЧСС. Доказана возможность осуществления 24-часового контроля ЧСС при приеме карведилола 1 р/сут. При этом больше снижается чрезмерно высокая, чем незначительно увеличенная, ЧСС, что соответствует ранее полученным результатам: избыточное снижение ЧСС и развитие брадикардии при приеме карведилола маловероятны.

Количество пациентов, достигших сЧСС ≤80 уд./мин по данным ХМ и 12-канальной ЭКГ, возросло наряду с увеличением максимальной суточной дозы. В группе Т₂₀ все пациенты с исходной сЧСС ≥110 уд./мин хотя бы один раз на протяжении исследования достигли ЧСС <110 уд./мин. Основанные на результатах исследования RACE II, положения Японского руководства рекомендуют терапевтам рассмотреть возможность начинать лечение с мягких целевых значений ЧСС в покое (<110 уд./мин) для уменьшения выраженности субъективных ощущений. Настоящее исследование доказало, что карведилол в дозе 5-20 мг является эффективным препаратом для инициального лечения пациентов с ЧСС ≥110 уд./мин.

В указанном исследовании 19% пациентов из группы Т₁₀ принимали 5 мг карведилола, а 50% больных из группы Т₂₀ получали 10 мг препарата, что свидетельствует о необходимости коррекции дозы этого ББ у некоторых пациентов. Цель данной работы заключалась в определении зависимости между дозами, используемыми в клинической практике, и их эффективностью; авторы исследования доказали, что дозы карведилола, необходимые для достижения клинического эффекта, могут отличаться у разных пациентов. Изучив полученные данные, Н. Иноэ и соавт. полагают, что стартовая доза карведилола должна составлять 5 мг, а затем увеличиваться до 10 или 20 мг при недостаточной эффективности.

В Японии для контроля ЧСС часто применяют другие ББ, отличные от карведилола: биспролол и атенолол. Биспролол одобрен для лечения тахисистолической формы ФП, обладает выраженными ЧСС-снижающими свойствами у пациентов с хронической ФП. На больных ФП карведилол оказывает более мягкое действие (результаты данного исследования: изменение сЧСС по сравнению с исходной составило 6,6 уд./мин — 95% ДИ 5,2-8,0), чем стартовая доза 2,5 мг биспролола (по данным других авторов: изменение сЧСС по сравнению с исходной составило 12,2±9,1 уд./мин). В то же время карведилол обладает достаточной эффективностью для достижения целевых значений ЧСС <110 уд./мин при инициальном лечении и <80 уд./мин у пациентов, нуждающихся в более значимом уменьшении ЧСС посредством увеличения дозы препарата, а также хорошим профилем безопасности.

Таким образом, Н. Иноэ и соавт. доказали, что карведилол является эффективным препаратом для дозозависимого уменьшения ЧСС у пациентов с тахисистолической формой ФП.

Inoue H. et al. Heart rate control by carvedilol in Japanese patients with chronic atrial fibrillation: The AF Carvedilol study. J Cardiol (2016). <http://dx.doi.org/10.1016/j.jicc.2016.05.012>

Перевела с англ. Лада Матвеева

* 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 позволяют гибко подбирать лечение в зависимости от потребностей конкретного пациента.