



# Все ли бета-адреноблокаторы одинаково эффективны? Место карведилола в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Д.м.н., проф. С.Н. ТЕРЕЩЕНКО, д.м.н. И.В. ЖИРОВ,  
к.м.н. Е.Н. ХОСЕВА

*За прошедшие несколько десятилетий в кардиологии произошли серьезные изменения, которые значительно обогатили арсенал имеющихся лечебно-профилактических методов.*

Внедрение в практику тромбопрофилактической терапии, кардиоинтервенционных процедур, разработка новых способов хирургического лечения сердечно-сосудистых заболеваний позволили значительно изменить структуру заболеваемости и смертности, значительно улучшить прогноз в различных группах пациентов. Вместе с тем основные

## Особенности фармакологического действия

Карведилол – конкурентный ингибитор бета1-адренорецепторов (константа диссоциации (КД) – 0,8 нмоль/л), бета2-адренорецепторов (КД – 1 нмоль/л), альфа1-адренорецепторов (КД – 11 нмоль/л) без внутренней симпатомиметической активности

- достоверное снижение артериального давления (АД) и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) [8];

- достоверное повышение ударного объема (УО) без влияния на сердечный индекс (СИ) [9];  
**влияние на сердечное ремоделирование:**

- достоверное уменьшение конечно-диастолического размера (КДР) и конечно-систолического размера КСР [10];

## кардиопротективное действие:

- достоверное уменьшение вариабельности ЧСС и интервала QT [11];

проблемы современной кардиологии – артериальная гипертония, хроническая сердечная недостаточность, дислипидемия – еще далеки от своего полного разрешения. Поэтому создание новых эффективных, безопасных и экономически выгодных способов лечения является чрезвычайно актуальной задачей.

Бета-адреноблокаторы – фармакологическая группа, показавшая свою несомненную эффективность на всех этапах сердечно-сосудистого континуума. Вместе с тем эта группа чрезвычайно разнородна, и отдельные ее представители значительно различаются между собой по безопасности и переносимости. Бета-блокатор третьего поколения карведилол является лекарственным средством с наилучшим клиническим профилем и дополнительными преимуществами, выделяющими его из всей группы.

[1, 2]. Карведилол представляет собой рацемат двух энантиомеров (R+ и S- формы). Блокада альфа1-рецепторов является следствием действия обоих энантиомеров, блокада бета-рецепторов связана с эффектами S- формы [3].

Основные фармакодинамические эффекты карведилола:

**адренергическая активность:**

- вазодилатация вследствие блокады альфа1-рецепторов (при длительной терапии выражена незначительно) [4];
- снижение уровня метаболизма норадреналина в тканях сердца [5];
- снижение потребности миокарда в кислороде вследствие блокады бета-адренорецепторов[4];

**влияние на гемодинамику:**

- достоверное повышение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) [6];
- достоверное снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) [7];

■ антиоксидантное действие как у здоровых добровольцев [12], так и у пациентов с различными заболеваниями сердца и сосудов [13–15];

■ антиапоптотическое действие *in vitro* и на экспериментальных моделях [16];

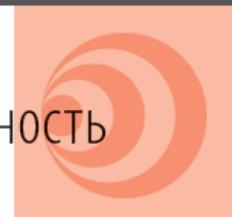
■ антитромбоцитарное действие в отношении гладкомышечных клеток крупных артерий в исследованиях *in vitro* [17];

**другие эффекты:**

- достоверное улучшение почечного кровотока [18];
- достоверное улучшение функции эндотелия [19];
- достоверное повышение содержания в плазме сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) [20];
- достоверное уменьшение уровней интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) [21].

20

Тема номера: сердечная недостаточность



## Хроническая сердечная недостаточность

В рамках US Carvedilol Heart Failure Program было проведено четыре двойных слепых ран-

достоверно ниже по сравнению с группой метопролола (34% и 40% соответственно, снижение ОР на 17%,  $p = 0,0017$ ). Годичная смертность составляла 8,3% у пациен-

лизации по сердечно-сосудистым причинам, комбинированная частота смерти и госпитализации в связи с ХСН) у пациентов вне зависимости от расы, наличия

мизированных плацебоконтролируемых исследований, в которые были включены пациенты с ХСН ишемической и неишемической патологии и различной тяжестью заболевания (II–IV функциональный класс (ФК) по NYHA). Комбинированный анализ этих исследований (всего 1094 пациента) [22] показал, что на фоне использования 12,5–100 мг карведилола в сутки общая смертность была достоверно ниже по сравнению с плацебо (3,2% и 7,8% соответственно, снижение относительного риска (ОР) 65%,  $p < 0,001$ ). Одновременно в основной группе было выявлено достоверное снижение госпитализации по любой сердечно-сосудистой причине по сравнению с плацебо (снижение ОР 27%,  $p = 0,036$ ). В двух исследованиях данной программы назначение карведилола также сопровождалось снижением ФК ХСН [23, 24].

В двойном слепом рандомизированном исследовании Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group сравнивали карведилол (целевая доза 25 мг два раза в сутки) и плацебо у 415 пациентов с ХСН ишемической этиологии (I–III ФК по NYHA). Показано, что в основной группе отмечено достоверное снижение частоты наступления комбинированной конечной точки «смерть + госпитализация» (на 26%,  $p = 0,02$ ) [8]. Неселективная блокада при использовании карведилола (целевая доза 25 мг два раза в сутки)

так, принимавших карведилол, и 10,0% у принимавших метопролола тартрат [25]. В метаанализе, изучавшем 15 сравнительных исследований карведилола или метопролола и плацебо, показано, что плацебо-корректированное повышение ФВЛЖ в группе карведилола составляет 6,5%, а в группе метопролола – 3,8% ( $p = 0,0002$ ) [26]. В метаанализе, изучавшем четыре прямых сравнительных исследования карведилола и метопролола, также выявлено более выраженное повышение ФВЛЖ по сравнению с исходными значениями в группах карведилола (8,9% и 5,5% соответственно,  $p = 0,009$ ) [3]. В исследовании COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival) было продемонстрировано, что по сравнению с плацебо назначение карведилола в дозе 25 мг дважды в сутки вело к достоверному снижению риска общей смертности (на 35%,  $p = 0,0014$ ) и частоты наступления комбинированной конечной точки «смерть + госпитализация по любой причине» (на 24%,  $p < 0,001$ ) у пациентов с тяжелой ХСН (фракция выброса левого желудочка < 25%) [27]. В исследовании принимали участие 2289 пациентов. Благотворное действие карведилола было продемонстрировано в подгруппах пациентов с наивысшим риском (у пациентов с недавним или рецидивирующими ухудшениями функции сердца, а также с

сахарного диабета, сочетанного использования спиронолактона [28, 29]. Назначение карведилола (целевая доза 25 мг два раза в сутки) являлось клинически эффективным у пациентов с конечными стадиями ХСН, ожидающими пересадки сердца, в двойном слепом рандомизированном исследовании EFICAT (Ejection Fraction in Cardiac Transplant Candidates) [30]. На фоне назначения карведилола достоверно повышалась ФВЛЖ ( $p < 0,008$ ) и снижалась общая смертность. Карведилол показал свою несомненную эффективность при использовании у пациентов с ХСН и идиопатической дилатационной кардиомиопатией. Так, карведилол по сравнению с плацебо вызывал достоверное снижение ФК по NYHA ( $p < 0,001$ ), увеличение ФВЛЖ ( $p < 0,0001$ ), а также повышение толерантности к физической нагрузке [31]. При сравнении с метопрололом отмечено достоверное снижение частоты нарушений ритма и улучшение показателя пикового потребления кислорода ( $p = 0,03$ ) на фоне использования карведилола [32]. Использование карведилола является клинически эффективным также при ХСН на фоне алкогольной кардиомиопатии, что проявляется как улучшением функционального класса, так и благоприятным изменением эхокардиографических параметров пациентов на фоне одновременного отказа от потребления эта-

была более эффективной по сравнению с селективной бета1-блокадой на фоне применения метопролола тартрата (целевая доза 50 мг два раза в сутки) у пациентов с умеренной и тяжелой ХСН (3029 человек) в двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET) [25]. В группе карведилола общая смертность была

наиболее тяжелой ХСН (ФВЛЖ  $\leq 15\%$ ). Более того, клиническая эффективность, выявленная в течение первых 8 недель исследования, сохранялась на протяжении всего наблюдения.

Дополнительные анализы результатов исследования COPERNICUS выявили благоприятное действие карведилола на другие клинические конечные точки (комбинированная частота смерти и госпити-

ната [33].

В исследовании CAPRICORN при добавлении карведилола к стандартной терапии пациентам с дисфункцией левого желудочка после острого инфаркта миокарда отмечено более выраженное снижение смертности и ингибирование ремоделирования миокарда по сравнению с плацебо и стандартным лечением [34]. В двойное слепое рандомизированное



## Кардиология и ангиология

исследование CAPRICORN было включено 1959 клинически стабильных пациентов, перенесших инфаркт миокарда за 3–21 день до включения. Общая смертность в группе карведилола (25 мг дважды в день) достоверно уменьшилась по сравнению с плацебо (12% и 15% соответственно, снижение ОР на 23%,  $p = 0,031$ ). Не выявлено различий между группами по частоте общей смертности и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам. Карведилол по сравнению с плацебо вызывал достоверное снижение частоты сердечно-сосудистой смерти (снижение ОР на 25%,  $p =$

хронности между правым и левым желудочком, а также внутренней сократительной синхронности в левом желудочке [38].

Карведилол показал свою несомненную эффективность при диастолической сердечной недостаточности. В исследование SWEDIC (Swedish Evaluation of Diastolic Dysfunction in CHF) было включено 113 пациентов с диастолической дисфункцией и ХСН (I–III ФК по NYHA). Показано, что по сравнению с плацебо карведилол в дозе 25–50 мг дважды в день через 6 месяцев терапии достоверно улучшал скорректированное по возрасту отношение E/A ( $p =$

диоксины, диуретиков и ингибиторов АПФ позволяет экономить 29 477 долл. США в год при лечении одного пациента с ХСН при сравнении с той же комбинацией, но без карведилола [43].

Анализ данных проекта COPERNICUS показал, что общая стоимость госпитализаций пациентов в группах карведилола и плацебо составила соответственно 3,49 и 4,24 млн фунтов стерлингов, а их амбулаторная терапия после выписки оценивалась в 479 200 и 548 300 фунтов стерлингов [44].

## Нарушения сердечного ритма

0,024), рецидива инфаркта миокарда (снижение ОР на 41%,  $p = 0,014$ ), а также комбинированной конечной точки «общая смертность + несмертельный инфаркт миокарда» (снижение ОР на 29%,  $p = 0,002$ ). Кроме того, при дополнительном анализе результатов этого исследования получены данные о благоприятном влиянии карведилола на ряд вторичных конечных точек (наджелудочковые и желудочковые аритмии) [35]. Благоприятное влияние карведилола на постинфарктное ремоделирование продемонстрировано также в исследовании CHAPS (Carvedilol Heart Attack Pilot Study) [36].

В двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование Carvedilol Hibernating Reversible Ischaemia Trial; Marker of Success (CHRISTMAS) было включено 305 пациентов со стабильной ХСН ишемической этиологии (средняя фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) 30%) [37]. В течение 6 месяцев пациенты получали карведилол или плацебо. В группе карведилола среднее плацебокорректированное повышение ФВЛЖ составило 3,6% ( $p = 0,0002$  по сравнению с исходным) у пациентов с изначально гипернированным миокардом и 2,9% ( $p = 0,011$  по сравнению с исходным) у лиц без первоначально выявленной гипернации миокарда. Кроме того, в этом исследовании выявлено улучшение межвентрикулярной контрактильной син-

0,046) [39].

В исследовании CARMEN (Carvedilol ACE Inhibitor Remodelling Mild Heart Failure Evaluation) сравнивали эффективность монотерапии карведилолом, эналаприлом и комбинацию этих двух лекарственных средств (161, 158 и 160 пациентов в каждой группе соответственно) [40]. Показано, что улучшение индекса систолического диаметра левого желудочка отмечалось в группах карведилола и комбинированной терапии, но не в группе эналаприла [3].

Два метаанализа было проведено для изучения сравнительной эффективности различных бета-блокаторов при ХСН: на материале 24 рандомизированных исследований (3141 пациент) [41] и 18 двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (3023 пациента) [42]. В одном из них были получены сведения о том, что степень уменьшения смертности на фоне применения неселективных бета-блокаторов (карведилол и буциндолол) выше по сравнению с селективной блокадой (метопролол, бисопролол, небиволол) ( $p = 0,049$ ) [41].

Снижение стоимости госпитализации по поводу ХСН или любой другой сердечно-сосудистой причине на фоне приема карведилола отмечено в US Carvedilol Heart Failure Program. При использовании специальной модели показано, что комбинация карведилола,

Ретроспективный анализ результатов US Carvedilol Heart Failure Trials Program [45] был проведен для изучения эффективности карведилола у 136 пациентов с исходной фибрилляцией предсердий (ФП). У пациентов в группе карведилола по сравнению с плацебо наблюдали более выраженное улучшение следующих параметров: повышение ФВЛЖ (10% и 3% соответственно;  $p = 0,001$ ), меньшая частота госпитализации или смерти в связи с ХСН, снижение ЧСС, систолического АД (различия по трем последним параметрам статистически недостоверны).

В двойном слепом рандомизированном исследовании в параллельных группах Carvedilol in Atrial Fibrillation Evaluation (CAFE) сравнивали между собой монотерапию дигоксином или карведилолом и комбинированную терапию этими средствами у 47 пациентов с ХСН (средняя ФВЛЖ 24%) и ФП в течение не более чем 1 месяца [46]. В фазе 1 проводилось повышающее титрование карведилола, в фазу 2 происходила отмена дигоксина при достижении поддерживающей дозы карведилола, которая назначалась в течение дальнейших 6 месяцев. Доза дигоксина при необходимости повышалась до момента рандомизации с целью контроля ЧСС. Стартовая доза карведилола составляла 3,125 мг дважды в день и повышалась каждые 2 недели до достижения целевой дозы 25 мг дважды в день (в течение 2 месяцев) или 50 мг дважды в день у пациен-

## Тема номера: сердечная недостаточность



**Таблица 1. Антиаритмическое действие карведилола в исследовании CAPRICORN (данные взяты из отчетов о нежелательных явлениях. По [51])**

Событие (общее количество)	Плацебо	Карведилол	Снижение ОР, % (95% ДИ)	P
Любая наджелудочковая аритмия	54	26	52 (24–70)	0,0015
Трепетание и фибрилляция предсердий	53	22	59 (32–75)	0,0003
Любая желудочковая аритмия	69	26	63 (42–76)	< 0,0001
Злокачественная желудочковая аритмия (желудочковая тахикардия / фибрилляция желудочек)	38	9	76 (51–89)	< 0,0001

тов с массой тела более 85 кг. При комбинированной терапии дигоксином и карведилолом по сравнению с монотерапией дигоксином достигнуто достоверное снижение ЧСС (65 уд/мин и 75 уд/мин соответственно;  $p < 0,0001$ ), а также увеличение ФВЛЖ (31% и 26%;  $p < 0,05$ ). Исследователи заключают, что комбинация «дигоксин + карведилол» является более эффективной для лечения пациентов с ФП и ХСН по сравнению с монотерапией дигоксином [46].

У 49 пациентов с постоянной формой ФП (средняя длительность 30 ± 3,4 месяца) сравнивали эффективность карведилола и амиодарона в отношении восстановления и удержания синусового ритма [47]. Пациенты были рандомизированы

достоверно более низкая ЧСС в покое во всех временных точках в течение 1 года наблюдения ( $p < 0,001$ ). Достоверно снижалась частота желудочных экстрасистол по результатам холтеровского мониторирования ( $p < 0,01$ ), ФВЛЖ повысилась с 26% до 32% через 3 месяца и до 39% через 1 год ( $p < 0,001$ ). Кроме того, отмечали достоверное снижение функционального класса ХСН по NYHA с 3,17 до 1,80 ( $p < 0,001$ ). Кроме того, на фоне данного лечения достоверно снижался риск общей смерти ( $p < 0,0001$ ) и внезапной смерти ( $p < 0,01$ ).

Katrtsis и соавт. [49] провели двойное слепое клиническое исследование, в котором сравнивали карведилол и бисопролол в отношении

анализ аритмических событий был проведен по результатам исследования CAPRICORN (табл. 1). Кроме достоверного уменьшения количества наджелудочных и желудочных аритмических событий, карведилол достоверно увеличивал время до возникновения первого эпизода трепетания/фибрилляции предсердий и злокачественной желудочной аритмии [51]. Назначение карведилола в дозе 50 мг дважды в день снижало частоту желудочных аритмий у 168 пациентов с ХСН на фоне дилатационной кардиомиопатии, исходно получавших ингибиторы АПФ, диуретики и сердечные гликозиды. Через 6 месяцев терапии наблюдали достоверное уменьшение количества желудочных экс-

в группу карведилола (12,5–50 мг/сут; n = 16), амиодарона (600 мг/сут однократно в течение 2 недель с последующим снижением дозы до 200 мг/сут; n = 17), а также в группу контроля (n = 13). Электрофизиологические параметры оценивали через 5 мин и 24 ч после проведения электроимпульсной терапии, рецидивы ФП определяли на 1-й и 7-й дни. Частота кардиоверсии составила 87% в группе карведилола, 94% в группе амиодарона, 69% в группе контроля ( $p = 0,05$ ). Достоверных различий между карведилолом и амиодароном в отношении эффективности поддержания синусового ритма не выявлено.

В другом исследовании изучалась комбинация карведилола (титровался до дозы 50 мг однократно в сутки) и низких доз амиодарона (1000 мг/неделю) у 109 пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, получающих ингибиторы АПФ, диуретики и сердечные гликозиды [48]. В группе комбинированной терапии отмечалась

их способности поддерживать синусовый ритм после успешной кардиоверсии у пациентов с ФП. 90 пациентов с ФВЛЖ < 30% после кардиоверсии по поводу ФП (> 7 суток) рандомизировались в группу карведилола (12,5–25 мг два раза в сутки, n = 43) или бисопролола (5–10 мг однократно в сутки, n = 47). Пациенты обследовались на 1, 3, 6 и 12-м месяце исследования. Рецидив ФП возник у 17 (32%) пациентов в группе карведилола и 23 (46%) в группе бисопролола. Хотя различия не являлись статистически достоверными, авторы пришли к заключению о необходимости проведения расширенного исследования по этому вопросу.

При ретроспективном изучении 115 пациентов, получавших бета-блокаторы (карведилол, метопролол или атенолол) сразу после кардиохирургического вмешательства, самая низкая частота послеоперационной ФП отмечалась в группе карведилола ( $p < 0,05$ ) [50]. Ослепленный дополнительный

трасистол, а также эпизодов желудочковой тахикардии ( $p < 0,05$  для обоих параметров) [52].

Наконец, антиаритмическая эффективность карведилола также изучалась в смешанной популяции у 71 пациента с плохо контролируемой артериальной гипертонией, ХСН ишемической этиологии или стабильной стенокардией. Холтеровское мониторирование проводили исходно и через 4–8 недель после начала лечения карведилолом. Средняя частота желудочковых экстрасистол уменьшилась с 25,5 до 6 эпизодов в час ( $p < 0,0001$ ) [53].

## Метаболические нарушения

Известно, что терапия бета-блокаторами может вести к неблагоприятным метаболическим изменениям. Тем не менее эти эффекты значительно различаются в зависимости от дополнительных свойств конкретного препарата (табл. 2).



Таблица 2. Влияние терапии бета-блокаторами на метаболические факторы риска (по [54])

Бета-блокатор	Чувствительность к инсулину	Триглицериды	ЛПВП, холестерин	Общий холестерин
---------------	-----------------------------	--------------	------------------	------------------

Пропанолол	-33%	+25%	-10%	+9%
Метопролол	-21%	+30%	-7%	-1%
Атенолол	-22%	+18%	-9%	-
Пиндолол	-17%	-	-	-
Дилевалол	+10%	-22%	НД	-6%
Карведилол	+13%	-	-	-
Целипролол	+35%	-15%	+5%	-

Примечание: «–» – препарат не оказывает значимого действия; НД – нет данных.

Хотя известно, что диуретики и бета-блокаторы ухудшают компенсацию обмена веществ при диабете [55, 56], многие из проведенных ранее исследований не выявляли нарушения толерантности к глюкозе у лиц, не страдающих диабетом [57, 58], поскольку как гликемия натощак, так и гликемия после нагрузки, а также уровни гликированного гемоглобина (HbA1c) не изменялись. Однако есть данные, что до тех пор, пока бета-клетки способны адекватно компенсировать понижение чувствительности к инсулину, гиперинсулинемия будет «перекрывать» инсулинерезистентность, и толерантность к глюкозе будет оставаться нормальной даже при наличии выраженной резистентности к инсулину [54]. Таким образом, нормальные показатели гликемии (натощак или после нагрузки), а также HbA1c не позволяют исключить нарушение чувствительности к инсулину.

Для сравнения влияния бета-блокаторов на гликемический и метаболический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертен-

Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives) [59]. В исследование включили 1235 пациентов 36–85 лет с артериальной гипертонией ( $> 130/80$  мм рт. ст.) и сахарным диабетом 2 типа (HbA1c 6,5–8,5%). Срок наблюдения составил 35 недель. Пациенты randomизировались в группы карведилола (6,25–25 мг дважды в день, n = 498) или метопролола тартрата (50–200 мг дважды в день, n = 737). При необходимости достижения целевых значений артериального давления добавлялись гидрохлоротиазид или антагонисты кальция из группы дигидропиридинов. Основными исследуемыми параметрами считали различия между группами по средним изменениям исходного HbA1c после 5 месяцев поддерживающей терапии. Вторичными конечными точками определили изменения HbA1c в группах, влияние лечения на чувствительность к инсулину и микроальбуминурию. Группы достоверно различались между собой по показателю изменения HbA1c от исходного (0,13%; 95% ДИ 0,04–0,22%; p = 0,004).

0,004) и не изменилась в группе метопролола (-2,0%; p = 0,48). При этом между группами выявлены достоверные различия по этому показателю (p = 0,004). Степень снижения артериального давления не различалась в зависимости от применяемого бета-блокатора. Прогрессирование микроальбуминурии в группе карведилола было достоверно более медленным по сравнению с метопрололом (6,4% и 10,3% соответственно; отношение шансов 0,60; 95% ДИ 0,36–0,97; p = 0,04).

Таким образом, использование карведилола по сравнению с метопрололом на фоне блокады системы «ренин – ангиотензин – альдостерон» не влияет на гликемический контроль, а также благоприятно изменяет метаболические показатели у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертонией.

Метаболическая нейтральность карведилола была также показана в российском многоцентровом randomизированном исследовании АККОРД, в котором изучалась эффективность и безопасность карведилола в составе комбиниро-

зией, получающих ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов к ангиотензину II, было проведено рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах GEMINI (Glycemic

Среднее значение HbA1c повышалось в группе метопролола (0,15%;  $p < 0,001$ ), но не в группе карведилола (0,02%,  $p = 0,65$ ). Чувствительность к инсулину улучшилась в группе карведилола (-9,1%;  $p =$

ванной терапии у пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом и/или ожирением [64]. В исследование было включено 592 пациента, у 194 диагностирован сахарный диабет 2 типа, у 398 –

**Таблица 3. Динамика биохимических показателей на фоне терапии у пациентов основной и контрольной групп в исследовании АККОРД (по [64])**

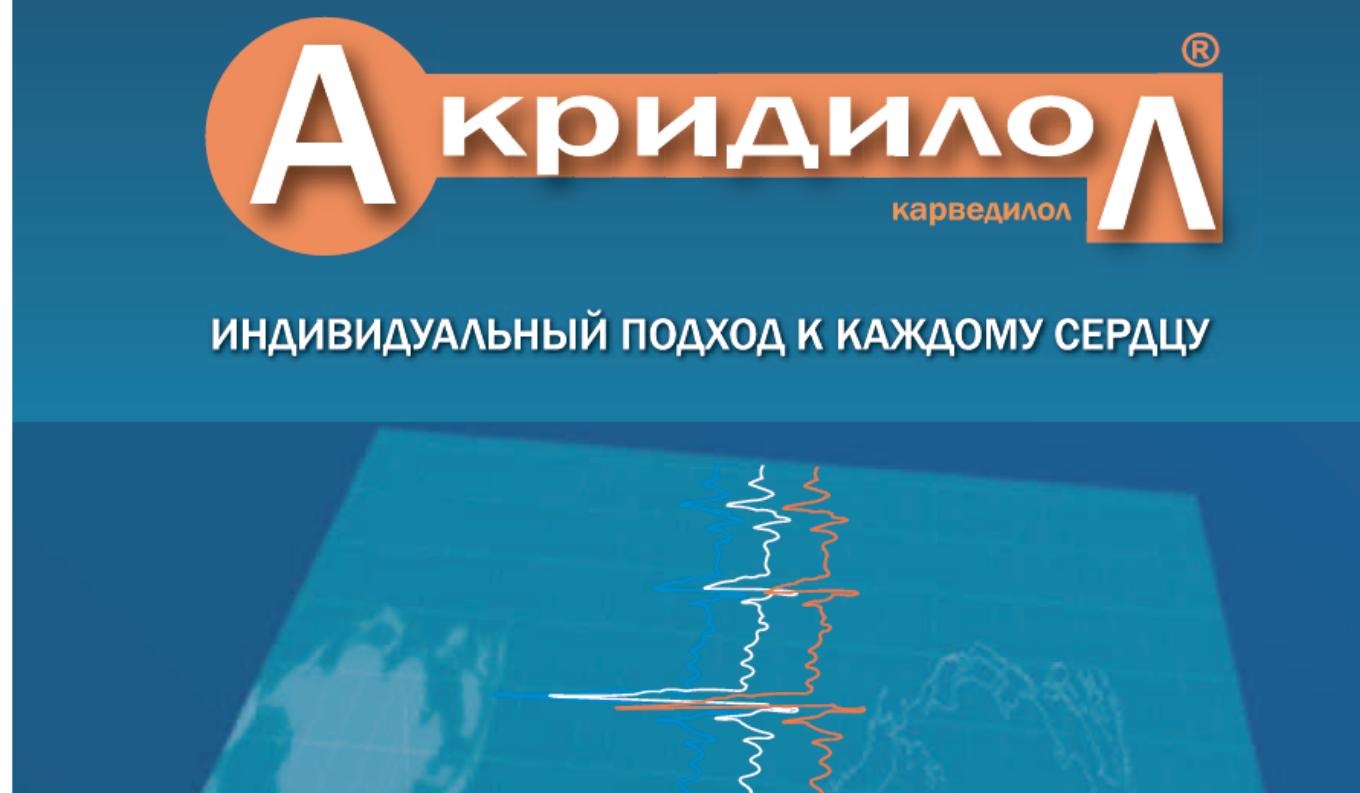
Группа	ΔОбщий ХС	ΔХСЛПВП	Δ Глюкоза	Δ HbA1c
Акридилол	-0,42**	0,04	-0,26**	-0,11
Контрольная	-0,36**	0,03	-0,13*	-0,11
$p$ (между группами)	0,5	0,9	0,1	0,1

Примечание:  $\Delta$  – различия показателей в начале и завершении исследования;  $p$  – достоверность различий; \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,001$ .

24

ожирение. Пациенты, рандомизированные в основную группу ( $n = 291$ ), получали карведилол (Акридилол, ОАО «АКРИХИН», Россия) в дополнение к основной терапии, пациенты контрольной группы ( $n = 301$ ) карведилол не получали. Продолжительность исследования составила 24 недели.

На фоне терапии достоверно снизились уровни общего холестерина и глюкозы, показатели гликированного гемоглобина и ХСЛПВП практически не изменились (табл. 3). Таким образом, длительная терапия карведилолом артериальной гипертонии



тензии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и/или ожирением не оказывает негативного влияния на метаболические показатели.

Известны данные о том, что карведилол благотворно влияет на липидный профиль пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Hauf-Zachariou и соавт. [60] провели двойное слепое контролируемое многоцентровое исследование с параллельными группами у 250 больных с мягкой и умеренной эссенциальной гипертонией (диастолическое артериальное давление 95–114 мм рт. ст.) и дислипидемией (холестерин липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП) ниже 1,03 ммоль/л, общий холестерин 5,17–9,05 ммоль/л, триглицериды 2,26–5,64 ммоль/л). Пациенты получали модифицированное по содержанию жиров питание. После 4-недельного вводного периода на плацебо больные были рандомизированы в группы карведилола в дозе 25–50 мг один раз в сутки ( $n = 116$ ) или каптоприла в дозе 25–50 мг два раза в сутки ( $n = 117$ ) в течение 6 месяцев. В обеих группах отмечены положительные эффекты на липиды сыворотки. Относительная динамика (медианы) в группах карведилола и каптоприла была следующей: увеличение ХСЛПВП на 11% и 8% соответственно ( $p < 0,05$ ), снижение общего холестерина на 11% и 10%, холестерина липопротеинов низкой плотности – на 16% и 12%, триглицеридов – на 13% и 14%. Снижение артериального давления в двух группах было

- **Артериальная гипертензия**
- **Ишемическая болезнь сердца**
- **Хроническая сердечная недостаточность**



## Кардиология и ангиология

Таблица 4. Исходная характеристика трех групп в исследовании COLA II

Параметры	70–75 лет, n = 402	76–79 лет, n = 310	> 80 лет, n = 297
Пол (% мужчин)	60,4	56,1	41,4
ФК по NYHA			
I (%)	4	4	6
II (%)	45	44	44
III (%)	47	47	43
IV (%)	3	6	6
ФВЛЖ (%)	36,9	38,5	38,0
Диабет (%)	32,3	29,2	26,3
ИБС (%)	60,4	60	58,6
Госпитализация в последние 6 месяцев (%)	42,8	41,9	42,4
ИАПФ (%)	77,4	76,4	71,7
БРА (%)	13,2	13,9	12,5
Спиронолактон (%)	25,4	22,6	21,0
Диуретики (%)	68,2	63,5	67,3
Дигоксин (%)	32,6	26,8	25,9

мм рт. ст., каптоприл: 20/18 мм рт. ст.). Авторы считают, что улучшение обмена липидов у больных, получающих лечение карведилолом, происходит за счет его альфа-1-блокирующих свойств [60].

При множественном регрессионном анализе не выявлено никаких факторов, предрасполагающих к непереносимости карведилола. Вследствие того, что значительная часть пациентов с сердечно-

интерес представляют результаты исследования, свидетельствующие о том, что уровень мозгового натрийуретического пептида является предсказательным фактором в отношении переносимости кар-

## Переносимость

Карведилол отличался хорошей переносимостью во всех двойных слепых рандомизированных клинических исследованиях. В рамках US Carvedilol Heart Failure Program только 0,4–0,9% пациентов прекращали лечение из-за появления побочных эффектов [22]. В исследовании COPERNICUS только 4,4% пациентов прекратили терапию из-за появления нежелательных явлений (исключая смерть) [27].

В ретроспективном исследовании Carvedilol Open-Label Assessment (COLA) изучали исходные предикторы переносимости у 808 пациентов с ХСН, получающих карведилол (средняя доза 19 мг дважды в день) [61]. Удовлетворительная переносимость наблюдалась у 88% пациентов.

Одиночный регрессионный анализ показал, что предикторами не-переносимости являются пожилой возраст (ОР 1,01; 95% ДИ 1,0–1,3), низкое диастолическое АД (ОР 1,04; 95% ДИ 1,02–1,08), высокая концентрация мочевины в плазме (ОР 1,04; 95% ДИ 1,02–1,05).

сосудистой патологией являются пожилыми субъектами, для определения переносимости карведилола в данной подгруппе больных было инициировано исследование COLA II [62]. В него были включены 1030 пациентов с ХСН > 70 лет, разделенных на три группы в зависимости от возраста. Краткая исходная характеристика участников приведена в таблице 4.

Пациенты наблюдались в течение 6 месяцев после назначения карведилола. Хорошей переносимостью считали возможность использования минимум 6,25 мг карведилола дважды в день в течение более чем 3 месяцев. Общая переносимость составила 80%, в группе 70–75 лет – 84,3%, 76–80 лет – 76,8%, > 80 лет – 76,8%. Средняя достигнутая доза карведилола – 31,2 мг. При множественном анализе показано, что на переносимость влияют возраст, низкое диастолическое АД, ФВЛЖ, наличие сахарного диабета и хронической обструктивной болезни легких. Авторы делают вывод о том, что возраст не является критерием отмены карведилола у пациентов с ХСН [62].

ведилола у больных с ХСН. При изучении 70 пациентов с тяжелой ХСН показано, что концентрация данного вещества 600 нг/л является пороговым значением. При уровнях мозгового натрийуретического пептида выше 600 нг/л переносимость карведилола достоверно хуже ( $p < 0,0005$ ) [63].

Таким образом, использование карведилола является несомненно клинически эффективным и безопасным у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая особые подгруппы: больные сахарным диабетом 2 типа, лица пожилого и старческого возраста. Вследствие своих уникальных фармакодинамических характеристик карведилол позволяет решать задачи, недоступные для других бета-адреноблокаторов, воздействуя одновременно на несколько целевых параметров. Использование карведилола является не только клинически, но и экономически выгодным, что обязательно следует учитывать в ситуации, с которой сталкивается современное российское здравоохранение. ☰

Литература  
→ С. 88–90