Исследование эффективности и безопасности применения отечественного бета-адреноблокатора Ведикардола у больных со стенокардией

И.М. Соколов

ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава

Стабильная стенокардия – наиболее распространённая клиническая форма ишемической болезни сердца (ИБС), в большинстве стран Европы заболеваемость стенокардией достигает 20–40 тысяч на 1 млн. населения [1, 2]. Смертность среди пациентов со стабильной стенокардией составляет от 2 до 3 % в год, примерно у такого же числа больных развивается нефатальный инфаркт миокарда [3]. Риск неблагоприятного исхода закономерно возрастает [3] при сочетании синдрома стенокардии с проявлениями дисфункции левого желудочка (ЛЖ). По прогнозам экспертов в будущем ущерб, связанный именно с этой формой ИБС, существенно возрастёт. Оптимизация медикаментозной терапии данной категории пациентов представляется как никогда актуальной.

Бета-адреноблокаторы (БАБ) относятся к наиболее эффективным средствам терапии пациентов со стабильными формами ИБС, что нашло отражение как в европейских, так и в отечественных рекомендациях по лечению ИБС [3, 4]. Среди существующих на сегодняшний день 5 групп классических антиангинальных препаратов (периферические вазодилататоры, бета-блокаторы, антагонисты кальция, миокардиальные цитопротекторы, активаторы калиевых каналов и открыватели калиевых каналов и if-ингибиторы) именно БАБ рассматриваются как средство выбора стартовой терапии стабильной стенокардии. В ряду БАБ последних поколений особое место занимает карведилол, сочетающий неселективную блокаду бета- и альфа$_1$-адренорецепторов, антипролиферативное и антиоксидантное действие. Карведилол – обладатель мощной доказательной базы, включающей исследование COPERNICUS [5], установившее его преимущество в снижении смертности и заболеваемости больных с тяжёлыми формами хронической сердечной недостаточности (ХСН), исследование CAPRICORN [6], доказавшее улучшение исходов у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и миокардиальной дисфункцией на фоне применения карведилола, и, наконец, исследование COMET [7], констатировавшее несомненное преимущество карведилола перед метопрололом у больных с ХСН. Все вышеизложенное послужило основанием для включения карведилола в качестве основного лекарственного средства в рекомендации по лечению больных ХСН Европейского общества кардиологов [8], а затем и ВНОК [9]. В настоящее время в России зарегистрирован отечественный дженерический препарат карведилола – ВЕДИКАРДОЛ (ОАО «Синтез»). Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности препарата Ведикардол, использованного в качестве базового антиангинального препарата у пациентов со стенокардией.

Материалы и методы

В исследование включены 38 больных с ИБС обоего пола в возрасте от 42 до 65 лет, поступивших в отделение кардиологии с диагнозом нестабильная стенокардия, соответствующая IB классу по C.W. Hamm и E. Braunwald (2000). Подробная характеристика пациентов, входивших в группу исследования, представлена в таблице 1.

Выбор Ведикардола в качестве бета-адреноблокатора продиктован наличием у пациентов со стенокардией диастолической дисфункции ЛЖ. Среди других критериев включения: стабильное течение болезни с формированием II–III функционального класса стенокардии напряжения, II–III функционального класса ХСН, фракция выброса по данным допплерэхокардиографии < 50 %. Критериями исключения кроме обычных противопоказаний для применения БАБ явились сахарный диабет 1 типа, декомпенсация ХСН, неконтролируемая артериальная гипертензия.

Составившие группу обследуемых 38 больных (30 мужчин и 8 женщин) получали медикаментозную терапию, включавшую кроме БАБ ингибитор АПФ (эналаприл в дозе от 5 до 10 мг), ацетилсалициловую кислоту (75–100 мг), тиазидный диуретик, статин (симвастатин 20–40 мг). Ведикардол назначался в стартовой дозе 6,25 мг дважды в сутки, далее доза ступенчато титровалась каждые 2 недели до 25 мг и 50 мг в сутки максимально, 32 пациента «остановились» на суточной дозе 25 мг Ведикардола, 6 больным доза была увеличена до 50 мг в сутки.

При поступлении пациенты проходили первичное обследование: электрокардиограмма, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография. Повторная оценка состояния осуществлялась при выписке из стационара (через 12–14 суток) и через 6 недель от начала терапии, основанной на Ведикардоле.

Эффективность терапии оценивалась по количеству приступов стенокардии и числу принятых таблеток нитроглицерина в течение недели. Для

Таблица 1. Характеристика пациентов из группы исследования на момент включения

Показатели	N = 38
Мужчин	30
Женщин	8
Возраст	52,4 ± 12,3
Продолжительность ИБС, лет	5,6 ± 3,8
Стенокардия II ФК	15 (39,5 %)
Стенокардия III ФК	23 (60,5 %)
ХСН II ФК	25 (65,7 %)
ХСН III ФК	4 (10,5 %)
Перенесённый ИМ	8 (21,05 %)
Курение	28 (73,6 %)
Артериальная гипертония	23 (60,5 %)
Дислипидемия	33 (86 %)
Бета-блокаторы	14 (36,8 %)
Нитраты	17 (44,7)
АСК	30 (78,9 %)
ИАПФ	18 (94,7 %)
Статин	9 (23,6 %)
Диуретик	14 (36,8 %)

Карведилол
ВЕДИКАРДОЛ

α- и β- адреноблокатор

Показания:

- Артериальная гипертензия
- Стабильная стенокардия
- Хроническая сердечная недостаточность

Рег. удостоверение
ЛС - 000820 от 07.10.2005 г.

СИНТЕЗ

ОАО Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий "Синтез"
Россия, 640008, г. Курган, пр. Конституции, 7.
Тел.: 8 (3522) 44-91-84, 48-14-64, 48-19-61, 48-15-13, 48-19-49, 48-12-56, 48-19-37, факс: 8 (3522) 48-19-77
http://www.kurgansintez.ru.
E-mail: real@kurgansintez.ru, market@kurgansintez.ru

Таблица 2. Динамика числа приступов стенокардии и количества принятых таблеток нитроглицерина в неделю на фоне терапии, основанной на Ведикардоле

	Исходно	Через 2 недели	Через 6 недель
Число приступов стенокардии в неделю	12,24 ± 2,32	4,12 ± 1,16*	1,26 ± 0,87*
Количество таблеток нитроглицерина в неделю	8,46 ± 4,71	3,08 ± 1,22*	0,86 ± 0,74*

Примечание. *$p < 0,05$ по сравнению с исходной величиной

определения качества жизни пациентами заполнялись опросники для оценки результатов лечения и переносимости рекомендованной терапии исходно и по окончании наблюдения (через 6 недель).

Всем больным проводилась регистрация ЭКГ в 12 традиционных отведениях. Сократительная способность ЛЖ оценивалась при проведении допплерэхокардиографии по стандартной методике на аппарате ACUSON 120 XP/10. Определялись: конечно-систолический и диастолический объёмы и размеры ЛЖ, конечно-систолический размер левого предсердия, фракция выброса, время изоволюметрического расслабления ЛЖ, максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, максимальная скорость наполнения ЛЖ в систолу предсердий, отношение скоростей раннего диастолического наполнения и предсердной систолы, время замедления волны раннего диастолического наполнения ЛЖ.

Констатированные при поступлении у пациентов исследуемой группы – увеличение времени изоволюметрического расслабления ЛЖ до 0,124 ± 0,008 с, уровень замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (0,135 ± 0,001 с) и величина соотношения максимальной скорости наполнения ЛЖ и максимальной скорости наполнения ЛЖ в систолу предсердий (0,765 ± 0,003 усл. ед.) – позволяли говорить о формировании диастолической дисфункции.

Антиишемическая эффективность оценивалась с помощью суточного мониторирования ЭКГ по методу N.J. Holter (1961) с использованием системы «Кардиотехника-400» (Инкарт, С.-Петербург). Исследования проводились при поступлении в стационар и через 6 недель терапии. Мониторировались показатели: суммарное время ишемии за сутки (СВИ, мин), длительность болевой и немой ишемии миокарда за сутки (ДБИМ и ДНИМ, мин), число эпизодов болевой и немой ишемии миокарда за сутки (ЧБИМ и ЧНИМ, мин). Депрессию или элевацию сегмента ST не менее 1 мм и продолжительностью не менее 1 мин и отстоящую от других эпизодов на 1 мин и более, не сопровождавшиеся ангинозной болью либо ее эквивалентами (одышка, аритмия, дискомфорт при физ. нагрузке) квалифицировали как НИМ.

Результаты и их обсуждение

Достоверное снижение частоты, продолжительности приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине было отмечено уже по окончанию стационарного этапа исследования (в среднем через 2 недели). Через 6 недель приёма ведикардола число приступов в неделю сократилось более чем в 9 раз по сравнению с исходным состоянием (табл. 2).

Приём Ведикардола сопровождался ожидаемым эффектом в отношении частоты сердечных сокращений и уровня артериального давления (табл. 3). Тенденция к урежению частоты сокращений сердца была достоверной как через 2 недели после начала терапии, так и к концу наблюдения (табл. 3).

Статистически достоверное снижение систолического АД отмечено уже через 2 недели от начала применения ведикардола, диастолическое же

Таблица 3. Динамика показателей артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) на фоне терапии, основанной на Ведикардоле

Показатель	Исходно	Через 2 недели	Через 6 недель
САД (мм рт. ст.)	148,52 ± 12,15	131,56 ± 9,64*	131,23 ± 4,89*
ДАД (мм рт. ст.)	86,47 ± 9,56	83,34 ± 5,34	78,14 ± 4,78*
ЧСС (уд.\мин)	73,80 ± 9,88	60,24 ± 4,28*	58,17 ± 3,76*
Примечание. *p < 0,05 по сравнению с исходной величиной			

АД достоверно снизилось по сравнению с исходным к 6 неделе наблюдения.

На фоне лечения Ведикардолом случаев отмены препарата или уменьшения дозы из-за гипотонии либо брадикардии не было.

Анализ результатов динамики суточного ЭКГ-мониторирования показал высокую антиишемическую активность препарата Ведикардол (табл. 4). Суммарное время ишемии уменьшилось в процессе лечения с 54,87 ± 2,54 до 23,14 ± 11,08 мин (p < 0,05). Длительность болевой ишемии миокарда уменьшилась через 6 недель терапии с 30,35 ± 1,53 до 7,12 ± 2,64 мин (p < 0,05). Длительность немой

Таблица 4. Динамика показателей суточного ЭКГ-мониторирования на фоне терапии, основанной на ведикардоле

Показатель	Исходно	Через 6 недель
СВИ, мин	54,87 ± 2,54	23,14 ± 11,08*
ДБИМ, мин	30,35 ± 1,53	7,12 ± 2,64*
ДНИМ, мин	34,54 ± 1,20	14,62 ± 1,87*
ЧБИМ, мин	4,90 ± 0,84	0,86 ± 1,42*
ЧНИМ, мин	5,6 ± 2,43	3,28 ± 0,31*
Примечание. *p < 0,05 по сравнению с исходной величиной		

Информация о препарате

ВЕДИКАРДОЛ (ОАО «Синтез», Россия)
Карведилол
Таблетки 6,25 мг; 12,5 мг; 25,0 мг

СОСТАВ ПРЕПАРАТА
Одна таблетка содержит карведилола (активное вещество) 6,25, 12,5 или 25,0 мг. Вспомогательные вещества: сахар молочный (лактоза), крахмал картофельный, поливинилпирролидон низкомолекулярный (повидон), микрокристаллическая целлюлоза, кальций стеариновокислый (кальция стеарат), тальк.

ФАРМАКОДИНАМИКА
Карведилол оказывает сочетанное неселективное β_1-, β_2- и α_1-блокирующее действие. Препарат не имеет собственной симпатомиметической активности, обладает мембраностабилизирующими свойствами. Благодаря блокаде β-адренорецепторов сердца может снижать артериальное давление, сердечный выброс и урежать частоту сердечных сокращений. Карведилол подавляет ренин-ангиотензин-альдостероновую систему посредством блокады β-адренорецепторов почек, вызывая снижение активности ренина плазмы. Блокируя α-адренорецепторы, препарат может вызывать расширение периферических сосудов, тем самым снижая системное сосудистое сопротивление. Сочетание блокады β-адренорецепторов и вазодилатации оказывает следующие воздействия: у больных артериальной гипертензией – снижение артериального давления; у больных ишемической болезнью сердца – противоишемическое и антиангинальное действие; у больных с дисфункцией левого желудочка и недостаточностью кровообращения – благоприятно влияет на гемодинамические показатели, повышает фракцию выброса левого желудочка и уменьшает его размеры.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
Артериальная гипертензия (в монотерапии и комбинации с диуретиками); хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии); ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия.
С осторожностью: стенокардия Принцметала, тиреотоксикоз, окклюзионные заболевания периферических сосудов, феохромоцитома, псориаз, почечная недостаточность, атриовентрикулярная блокада I степени, обширные хирургические вмешательства и общая анестезия, сахарный диабет, гипогликемия, депрессия, миастения.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ
Контролируемых исследований применения карведилола у беременных женщин не проводилось, поэтому назначение препарата этой категории больных возможно только в случаях, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Не рекомендуется грудное вскармливание во время лечения карведилолом.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ
Внутрь, независимо от приёма пищи.

Хроническая сердечная недостаточность
Дозу подбирают индивидуально, под тщательным наблюдением врача. Рекомендованная начальная доза составляет 3,125 мг 2 раза в сутки в течение 2 недель. При хорошей переносимости дозу увеличивают с интервалом не менее 2 недель до 6,25 мг 2 раза в сутки, затем до 12,5 мг 2 раза в сутки, потом – до 25 мг 2 раза в сутки. Дозу следует увеличивать до максимальной, которая хорошо переносится больным. У пациентов с массой тела менее 85 кг целевая доза составляет 50 мг в сутки; у пациентов с массой тела более 85 кг целевая доза 75–100 мг в сутки.

Артериальная гипертензия
Начальная доза составляет 6,25–12,5 мг 1 раз в сутки в первые два дня лечения. Затем по 25 мг 1 раз в сутки. При недостаточности антигипертензивного эффекта через 2 недели терапии доза может быть увеличена в 2 раза. Максимальная рекомендованная суточная доза препарата составляет 50 мг 1 раз в сутки (возможно разделённая на 2 приёма).

Ишемическая болезнь сердца
Начальная доза составляет 12,5 мг 2 раза в сутки в первые два дня лечения. Затем по 25 мг 2 раза в сутки. При недостаточности антиангинального эффекта через 2 недели терапии доза может быть увеличена в 2 раза. Максимальная рекомендованная суточная доза препарата составляет 100 мг в сутки, разделённые на 2 приёма.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ
Терапия должна проводиться длительно и не должна резко прекращаться, особенно у больных ишемической болезнью сердца, так как это может приводить к ухудшению течения основного заболевания. В случае необходимости снижение дозы препарата должно быть постепенным, в течение 1–2 недель. В начале терапии Ведикардолом или при повышении дозы препарата у пациентов, особенно пожилого возраста, может отмечаться избыточное снижение артериального давления, преимущественно при вставании. Необходима коррекция дозы препарата. У больных с хронической сердечной недостаточностью при подборе дозы возможно нарастание симптомов сердечной недостаточности, появление отёков. При этом не следует увеличивать дозу Ведикардола, рекомендовано назначение больших доз диуретиков вплоть до стабилизации состояния больного. Рекомендуется постоянное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления при одновременном назначении Ведикардола и блокаторов «медленных» кальциевых каналов, производных фенилалкиламина (верапамил) и бензодиазепина (дилтиазем), а также с антиаритмическими средствами I класса. Рекомендуется контролировать функцию почек у пациентов с хронической почечной недостаточностью, артериальной гипотонией и хронической сердечной недостаточностью. В случае проведения хирургического вмешательства с использованием общей анестезии следует предупредить анестезиолога о предшествующей терапии Ведикардолом. Препарат не влияет на концентрацию глюкозы в крови и не вызывает изменений показателей теста толерантности к глюкозе у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом. В период лечения избегать употребления этанола. Больным с феохромоцитомой до начала терапии необходимо назначить α-адреноблокаторы. Больным, носящим контактные линзы, следует учитывать, что препарат может вызвать уменьшение слезоотделения. Не рекомендуется управлять автомобилем в начале терапии и при увеличении дозы Ведикардола. Следует воздержаться от других видов деятельности, связанных с необходимостью высокой концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций.

Разделы: Побочное действие, Передозировка, Взаимодействие с другими лекарственными средствами, Фармакокинетика, Противопоказания – см. в инструкции по применению препарата.

Таблица 5. Динамика функционального класса стенокардии напряжения на фоне терапии, основанной на Ведикардоле

ФК стенокардия напряжения	Исходно	Через 6 недель
I	0	8 (21 %)*
II	15 (39,5 %)	28 (73,7 %)*
III	23 (60,5 %)	2 (5,3 %)*

Примечание. *p < 0,05 по сравнению с исходной величиной

ишемии миокарда уменьшилась к концу периода наблюдения с 34,54 ± 1,20 до 14,62 ± 1,87 мин (p < 0,05). Число эпизодов болевой ишемии миокарда за сутки уменьшилось с 4,90 ± 0,84 до 0,86 ± 1,42 (p < 0,05). Число эпизодов немой ишемии миокарда за сутки также уменьшилось с 5,6 ± 2,43 до 3,28 ± 0,31 (p < 0,05).

Итак, по всем показателям, косвенно характеризующим состояние коронарной перфузии сердечной мышцы, включая и частоту эпизодов немой ишемии миокарда, использование Ведикардола сопровождалось выраженной позитивной динамикой в плане достоверного уменьшения выраженности и частоты ишемических событий.

По данным опросников к концу наблюдения 81,6 % больных оценили свое состояние как хорошее, 18,4 % – как отличное. Случаев отмены препарата в связи с появлением побочных эффектов зарегистрировано не было, отмечена хорошая переносимость Ведикардола.

Число больных, имевших в начале лечения III ФК стенокардии напряжения сократился с 60,5 % до 5,3 % (табл. 5), у 21 % к концу терапии установился минимальный I ФК стенокардии напряжения, частота формирования II ФК выросла с 39,5 % до 73,7 %.

Заключение

Дженерический препарат карведилола Ведикардол (ОАО «Синтез») в проведённом исследовании на больных ИБС, госпитализированных по поводу прогрессирующей стенокардии напряжения и имевших клинические проявления ХСН или диастолическую дисфункцию ЛЖ, показал высокую антиангинальную и антиишемическую эффективность при хорошей переносимости и улучшении качества жизни пациентов. Вышеизложенное позволяет рекомендовать Ведикардол для терапии больных со стенокардией напряжения, сочетающейся с хронической сердечной недостаточностью.

Выводы

Изучена эффективность и безопасность препарата Ведикардол (ОАО «Синтез») у пациентов со стабильной стенокардией и ХСН. Констатирована высокая антиангинальная и антиишемическая эффективность Ведикардола при хорошей переносимости и улучшении качества жизни пациентов.

Таким образом можно считать, что отечественный дженерик карведилола ВЕДИКАРДОЛ может с успехом использоваться в терапии стенокардии напряжения, сопряжённой с миокардиальной дисфункцией.

Литература

1. *Petersen S., Peto V., Rayner M., Leal J., Luengo Fernandez R., Gray A.* European cardiovascular disease statistics // British Heart Foundation: London. 2005.

2. *Daly C.A., Clemens F., Lopez Sendon J.L. et al.* The clinical characteristics and investigations planned with stable angina presenting to cardiologists in Europe: from the Euro Heart Survey of Stable Angina // Eur. Heart J. 2005, 26: 996–1010.

3. Guidelines on the management of stable angina pectoris // Eur. Heart J. 2006, 27: 1341–1381.

4. Российские рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии // Сердце. 2006; 5:2: 86–100.

5. *Packer V., Coats A.J.S., Fowler M.B. et al.* Effect of carvedilol on survival in severs heart failure // N. Eng. Med. 2001; 344: 22: 1651–1658.

6. The Capricorn investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the Capricorn randomized trial // Lancet. 2001; 357: 9266: 1386–13909.

7. *Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. et al.* Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial // Lancet. 2003; 362: 7–13.

8. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (Update), 2005.

9. Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2006) // Сердечная недостаточность. 8: 2. (WWW.OSSN.RU)