

К вопросу о применении карведилола в кардиологической практике

Н.В. Стуров

РУДН, Москва

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, терапия, карведилол.

Введение

Необходимость использования бета-адреноблокаторов (ББ) при ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также некоторых формах тахикардий на сегодняшний день очевидна [1]. Среди препаратов этой группы принято выделять три поколения. К I поколению относятся неселективные β_1 - β_2 -адреноблокаторы (пропранолол, надолол), которые наряду с отрицательными ино-, хроно- и дромотропными эффек-

тами, обладают способностью повышать тонус гладкой мускулатуры бронхов, что существенно ограничивает их использование. Препараты II поколения (бисопролол, метопролол и пр.) ввиду высокой селективности в отношении β_1 -адренорецепторов миокарда обладают более благоприятной переносимостью при длительном применении и весомой доказательной базой в плане долгосрочного прогноза при лечении ИБС и ХСН, поэтому эти препараты практически вытеснили средства I поколения из схем терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Препараты III поколения обладают дополнительными вазодилатирующими свойствами, в основном, благодаря способности дополнительно блокировать α_1 -адренорецепторы (см. табл. 1). К числу таких препаратов относится карведилол (Карведигамма, компания Верваг Фарма, Германия).

Фармакокинетические особенности карведилола

Карведилол быстро всасывается при приеме внутрь, однако биодоступность составляет 25–35 % из-за потерь при первом прохождении через печень. Период полувыведения составляет 7–10 ч. Совместный прием с пищей замедляет скорость достижения пиковых плазменных концентраций, однако не влияет на биодоступность. Карведилол метаболизируется в печени с участием цитохрома P450. Метаболиты карведилола поступают с желчью в кишку и выделяются с фекалиями. Менее 2 % препарата обнаруживается в моче в неизменном виде. Деметилирование и гидроксирование фенольного кольца приводит к образованию активных метаболитов, обладающих способностью блокировать β -адренорецепторы, однако их плаз-

Таблица 1. Фармакологические свойства ББ ([2], модифицированная)						
Название ЛС	β_1 -селективность	Блокада α_1 -рецепторов	ВСА	ЛФ	T _{1/2} , ч	Связывание с белками плазмы, %
Неселективные ББ						
Пропранолол	–	–	–	+++	1–6	90
Надолол	–	–	–	0	20–24	30
Соталол	–	–	–	0	7–18	5
Тимолол	–	–	–	+	4–5	60
Кардиоселективные ББ						
Ацебутолол	+	–	++	0	8–13	15
Атенолол	+	–	–	0	6–7	10
Бетаксолол	+	–	–	++	14–22	50
Бисопролол	+	–	–	+	9–12	30
Метопролол	+	–	–	+	3–7	12
Неселективные ББ с дополнительными вазодилатирующими свойствами						
Лабеталол	–	+	–	+++	6–8	90
Пиндолол	–	+	+++	+	4	55
Карведилол	–	+	–	+	7–10	95
Селективные ББ с дополнительными вазодилатирующими свойствами						
Целипролол	+	+	+	0/+	6–8	–
Небиволол	+	–	–	+	10–30	98
Примечание. ВСА – внутренняя симпатомиметическая активность, ЛФ – липофильность						

менная концентрация довольно низка. Препарат на 95 % и более связывается с белками плазмы крови. Карведилол является липофильным соединением, объём распределения составляет 115 л, что указывает на хорошее проникновение в ткани [3].

У пожилых плазменные концентрации карведилола примерно на 50 % выше, чем у молодых пациентов. У больных с выраженным нарушением функции печени (например, циррозом) наблюдается 4–7-кратное увеличение содержания карведилола в плазме, поэтому препарат противопоказан при подобных заболеваниях [3].

Применение карведилола при АГ

Большинство антигипертензивных средств, рекомендованных для длительного лечения АГ, в основном снижают периферическое сопротивление сосудов (ПСС). Традиционные ББ являются исключением: эти препараты снижают работу сердца и симпатический тонус, при этом ПСС может оставаться неизменным или даже повышаться [4, 5]. Отличительной чертой карведилола, в сравнении с ББ I и II поколений, является способность непосредственно снижать ПСС через блокаду α_1 -рецепторов, что делает гемодинамические эффекты препарата похожими на ингибиторы АПФ и блокаторы кальциевых каналов [6]. Благодаря описанному свойству карведилол является более сильным антигипертензивным средством, чем традиционные ББ [4]. Согласно одному из исследований, карведилол при регулярном приёме вызывает не только более значительное снижение артериального давления, чем метопролол, но и уменьшает ПСС в среднем на 13 %. На фоне метопролола уровень ПСС, наоборот, возрастает на 28 % [7]. Блокада α -адренорецепторов способствует расширению артерий почек и улучшению почечного кровотока, что ведёт к угнетению высвобождения ренина из клеток юкстагломерулярного аппарата и снижению продукции ангиотензина II [8].

АГ часто сочетается с нарушением функции почек, прежде всего, с микроальбуминурией. Традиционные ББ могут снижать уровень микроальбуминурии в начале лечения, однако при длительной терапии нефропротективных свойств, характерных для ингибиторов АПФ или сартанов, не проявляют. Так же приём ББ ассоциируется со снижением чувствительности тканей к инсулину. Карведилол, напротив, демонстрирует способность улучшать работу почек, в т. ч. редуцировать

микроальбуминурию, и повышать чувствительность тканей к инсулину.

Так, в одном из исследований карведилол повышал чувствительность тканей к инсулину у больных АГ без сахарного диабета (СД) на 8,5 %, в то время как при применении метопролола этот показатель снижался на 14 % [9]. У больных с АГ и СД 2 типа, параллельно получавших блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (исследование GEMINI), карведилол, в отличие от метопролола, не ухудшал показатели гликемии, повышал чувствительность тканей к инсулину и замедлял прогрессирование микроальбуминурии [10]. Аналогичные результаты были получены при сравнении метаболических эффектов карведилола и атенолола у больных АГ с СД 2 типа [11]. По данным исследования COMET [12], риск возникновения новых случаев СД при длительном использовании карведилола на 22 % ниже, чем при лечении метопрололом.

Применение карведилола при ИБС

Карведилол в дозе 25–50 мг/сут уменьшает количество приступов стенокардии, обусловленных физической нагрузкой [13]. В основе благоприятного воздействия карведилола при ИБС лежит усиление коронарного кровотока за счёт увеличения времени диастолической перфузии миокарда. По способности предотвращать развитие приступов стенокардии препарат аналогичен другим ББ и нифедипину замедленного высвобождения [6, 14].

Карведилол может так же использоваться при остром инфаркте миокарда: в сравнении с плацебо, препарат достоверно снижает частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерти и повторного инфаркта) и потребность в экстренной коронарной реваскуляризации [15]. Согласно результатам исследования CAPRICORN, карведилол способен снижать смертность и частоту повторных нефатальных инфарктов у пациентов с острым инфарктом миокарда, осложнённым систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [16]. Карведилол является одним из немногих ББ, которые достоверно улучшают отдалённый прогноз больных после перенесённого инфаркта миокарда [1].

Известно, что традиционные ББ способны повышать уровень триглицеридов и снижать концентрацию липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). В отличие от них, карведилол, как минимум, не изменяет уровни липидных фракций в худшую сторону. Имеются работы, показывающие способность

Информация о препарате

КАРВЕДИГАММА (Woerwag Pharma, Германия)

Карведилол

Таблетки п.о. 3,125 мг; 6,25 мг; 12,5 мг; 25,0 мг

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Артериальная гипертензия (в монотерапии и комбинации с диуретиками); хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии); ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, запивая достаточным количеством воды, независимо от приёма пищи.

При артериальной гипертензии: 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 гипотензивного 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).

При стенокардии: 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, разделённая на 2 приёма.

При хронической сердечной недостаточности: 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 день; у пациентов с массой тела более 85 кг целевая доза – 75–100 мг в сутки. Если лечение прерывается более чем на 2 недели, то его возобновление начинают с дозы 3,125 мг 2 раза в день, с последующим увеличением дозы.

Разделы: Фармакологическое действие, Побочное действие, Противопоказания, Передозировка, Взаимодействие с другими лекарственными средствами, С осторожностью, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

Таблица 2. Двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, продемонстрировавшие высокую эффективность карведилола при ХСН [18–21]			
Название исследования	Число респондентов	Продолжительность	Основные выявленные эффекты карведилола
PRECISE	278	6 мес.	Достоверное улучшение состояния пациентов по шкале NYHA; Достоверное увеличение ФВ ЛЖ (p < 0,001); Достоверное снижение комбинированного риска госпитализаций и смерти (p < 0,029)
MOCHA	345	6 мес.	Дозозависимое улучшение функции ЛЖ (p < 0,001); Снижение числа госпитализаций; Снижение риска смерти на 73 % (p < 0,001)
US Carvedilol	1094	6–12 мес.	Снижение риска смерти на 65 % у пациентов с ФВ ЛЖ менее 35 % (p < 0,001); Снижение риска госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам на 27 % в сравнении с плацебо (p = 0,036); Исследование остановлено досрочно в связи с более высоким уровнем выживаемости пациентов в группе карведилола
COPERNICUS	2289	в среднем 10,4 мес.	Снижение риска смерти у пациентов с тяжёлой ХСН (ФВ ЛЖ < 25 %) на 35 % (p = 0,0014); Снижение комбинированного риска госпитализации и смерти у пациентов с тяжёлой ХСН на 24 % (p < 0,001)

препарата снижать уровень триглицеридов, активность липид-пероксидазы и повышать содержание ЛПВП [11]. В недавно опубликованном двойном слепом исследовании показано, что при длительном применении карведилол, в отличие от метопролола, снижает уровни общего холестерина и триглицеридов (на 2,9 % и 9,8 % соответственно, p < 0,001), а также уменьшает число пациентов, у которых на протяжении лечения возникает необходимость в назначении статинов или в увеличении их дозы [17]. Приведённые особенности карведилола также говорят в пользу использования препарата при ИБС.

Применение карведилола при ХСН

Согласно результатам крупных исследований (см. табл. 2), карведилол является эффективным средством терапии больных с ХСН, в т. ч. с наиболее

тяжёлыми её формами. Препарат выражено снижает смертность, частоту и продолжительность госпитализаций пациентов с ХСН, улучшает клиническую симптоматику заболевания. Лечение карведилолом начинают с минимальной дозы препарата (3,125 мг/сут), постепенно увеличивая её в течение нескольких недель до целевой – 25–50 мг/сут.

В основе позитивного влияния карведилола на течение ХСН лежит способность препарата снижать частоту сердечных сокращений и потребность миокарда в кислороде на фоне повышения его доставки, что позволяет кардиомиоцитам восстанавливать сократимость. В результате увеличивается фракция выброса (ФВ) ЛЖ, улучшается системная гемодинамика [22].

Благодаря антиоксидантным свойствам карведилол и его метаболиты препятствуют токсическо-

Карведигамма[®]

(Карведилол)[®]

неселективный бета и альфа 1- блокатор

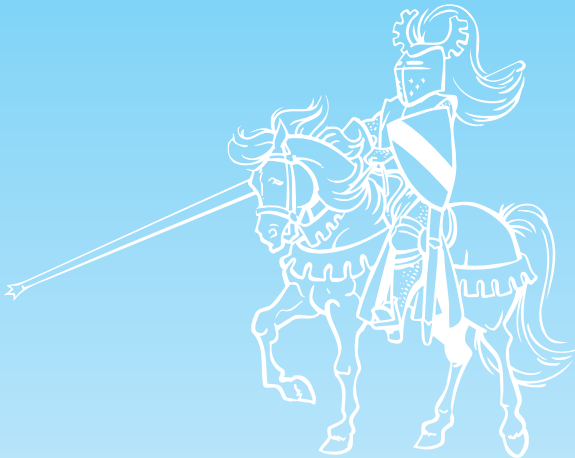
Двойная
БЛОКАДА-
двойная
ЗАЩИТА!

БЛОКАДА РЕЦЕПТОРОВ

$\beta + \alpha 1$

подавляет активность
ренин-ангиотензин-
альдостероновой
системы

снижает
периферическую
резистентность
сосудов



www.woerwagpharma.ru

му воздействию катехоламинов на миокард, в частности, уменьшают генерацию свободных радикалов, что тормозит экспрессию генов, отвечающих за ремоделирование, развивается антипролиферативное действие. Таким образом, препарат способствует снижению массы миокарда гипертрофированного ЛЖ и регрессу ремоделирования сердечной мышцы. Карведилол изменяет метаболизм в миокарде в сторону аэробного гликолиза [22–24].

Карведилол имеет ряд преимуществ перед другими ББ при лечении ХСН. Так, снижение риска смерти больных с ХСН II–III функционального класса по NYHA при применении карведилола составляет 65 %, в то время как для бисопролола и метопролола – 34 % [25]. Мета-анализ 19 рандомизированных исследований показал, что, в сравнении с метопрололом, длительный приём карведилола при ХСН способствует достоверно более значительному увеличению ФВ ЛЖ [26].

Имеются исследования, демонстрирующие хорошую переносимость карведилола у пациентов с ХСН и сопутствующей хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) [27], однако при бронхиальной астме препарат может сильно повысить тонус бронхов и поэтому не должен использоваться при этом заболевании.

Эффективность карведилола в профилактике аритмий

Способность карведилола улучшать прогноз больных при ХСН и в постинфарктном периоде, в частности, снижать частоту смертельных исходов, даёт основание предположить, что препарат эффективен в профилактике развития фатальных желудочковых тахикардий [28]. В исследовании с участием больных с острым инфарктом миокарда CAPRICORN было показано снижение относительного риска развития желудочковых тахикардий на фоне карведилола на 63 % [16]. При ретроспективном анализе этого исследования было установлено, что длительная терапия карведилолом ассоциируется с выраженным снижением частоты развития фибрилляции предсердий (в 2,35 раза по сравнению с группой плацебо) и желудочковых тахикардий (в 4,3 раза по сравнению с группой плацебо) [29].

Заключение

Итак, карведилол является современным лекарственным препаратом, который имеет ряд отличий от традиционных ББ. Препарат обладает способностью снижать ПСС и улучшать кровоток в почках путём блокады α -рецепторов. Карведилол обладает положительными метаболическими эффектами – оказывает благоприятное воздействие на липидный профиль, повышает чувствительность тканей к инсулину. Препарат также уменьшает микроальбуминурию, что дополняет его преимущества перед традиционными ББ у пациентов с СД. Карведилол является одним из немногих ББ, улучшающих отдалённый прогноз пациентов с перенесённым инфарктом миокарда. При длительном использовании карведилола у больных с ХСН наблюдается наиболее выраженное снижение смертности, в т. ч. от фатальных аритмий. Перечисленные особенности следует учитывать при подборе фармакотерапии кардиологическим пациентам.

Литература

1. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Рук. для практикующих врачей / Е.И. Чазов, Ю.Н. Беленков, Е.О. Борисова, Е.Е. Гогин и др.; Под общ. ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. М.: Литтерра, 2004; 972.
2. Opie L., Yusuf S. Beta-blocking agents. In Opie L.H., Gersh B. eds. *Drugs for the Heart*. 6th ed., Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company. 2005; 1–32.
3. Carvedilol. Highlights of prescribing information. Available on <http://daily-med.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=9365#section-13>.

4. Messerli F.H., Grossman E. Beta-blockers in hypertension: is carvedilol different? // *Am J Cardiol* 2004; 93: 7B–12B.
5. Black H.R., Sica D.A. A modern perspective on beta-blocker use in hypertension: clinical trials and their influence on clinical practice // *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2007; 9: 10–18.
6. Frishman W.H. Carvedilol // *N Engl J Med*. 1998 Dec; 10 339: 24:1759–65.
7. Weber K., Bohmeke T., van der Does R. et al. Comparison of the hemodynamic effects of metoprolol and carvedilol in hypertensive patients // *Cardiovasc Drugs Ther*. 1996; 10: 113–117.
8. Abraham W.T. Diabetes, hypertension, and renal insufficiency in post-myocardial infarction cardiovascular risk // *Rev Cardiovasc Med*. 2003; 4 Suppl 3: S30–6.
9. Jacob S., Rett K., Wicklmayr M. et al. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study // *J Hypertens* 1996; 14: 489–94.
10. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. et al. Metabolic Effects of Carvedilol vs Metoprolol in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension // *JAMA*. 2004; 292: 2227–36.
11. Giugliano D., Acampora R., Marfella R. et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulindependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial // *Ann Intern Med*. 1997; 126: 955–59.
12. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J. et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol OR Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial // *Lancet*. 2003; 362: 7–13.
13. Weiss R., Ferry D., Pickering E. et al. Effectiveness of three different doses of carvedilol for exertional angina // *Am J Cardiol*. 1998; 82: 927–931.
14. van der Does R., Eberhardt R., Derr I. et al. Treatment of chronic stable angina with carvedilol in comparison with nifedipine s.r. // *European Heart Journal*. 1991; 12: 1: 60–64.
15. Basu S., Senior R., Raval U. et al. Beneficial effects of intravenous and oral carvedilol treatment in acute myocardial infarction: a placebo-controlled, randomized trial // *Circulation*. 1997; 96: 183–191.
16. Dargie H.J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial // *Lancet*. 2001 May; 5: 357: 9266: 1385–90.
17. Bell D.S., Bakris G.L., McGill J.B. Comparison of carvedilol and metoprolol on serum lipid concentration in diabetic hypertensive patients // *Diabetes Obes Metab*. 2009 Mar; 11: 3: 234–8.
18. Packer M., Colucci W.S., Sackner-Bernstein J.D. et al. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise // *Circulation*. 1996 Dec; 1: 94: 11: 2793–9.
19. Bristow M.R., Gilbert E.M., Abraham W.T. et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure // MOCHA Investigators. *Circulation*. 1996 Dec; 1: 94: 11: 2807–16.
20. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group // *N Engl J Med*. 1996 May; 23: 334: 21: 1349–55.
21. Packer M., Fowler M.B., Roecker E.B. et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study // *Circulation*. 2002 Oct; 22: 106: 17: 2194–9.
22. Lowes B.D., Gill E.A., Abraham W.T. et al. Effects of carvedilol on left ventricular mass chamber geometry and mitral regurgitation in chronic heart failure // *Am J Cardiol*. 1999; 83: 1201–1205.
23. Feuerstein G.Z., Bril A., Ruffolo R.R. Jr. Protective effects of carvedilol in the myocardium // *Am J Cardiol*. 1997 Dec; 4: 80: 11A: 41L–45L.
24. Cheng J., Kamiya K., Kodama I. Carvedilol: molecular and cellular basis for its multifaceted therapeutic potential // *Cardiovasc Drug Rev*. 2001 Summer; 19: 2: 152–71.
25. Hart S.M. Influence of beta-blockers on mortality in chronic heart failure // *Ann Pharmacother*. 2000 Dec; 34: 12: 1440–51.
26. Packer M., Antonopoulos G.V., Berlin J.A. et al. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: results of a meta-analysis // *Am Heart J*. 2001 Jun; 141: 6: 899–907.
27. Kotlyar E., Keogh A.M., Macdonald P.S. et al. Tolerability of carvedilol in patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease or asthma // *J Heart Lung Transplant*. 2002; 21: 1290–95.
28. Сидоренко Б.А., Ревунова И.В., Преображенский Д.В. Карведилол и другие β -адреноблокаторы при лечении хронической сердечной недостаточности // *Кардиология*. 1998; 1: 66–71.
29. McMurray J., Køber L., Robertson M. et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial // *J Am Coll Cardiol*. 2005 Feb; 15: 45: 4: 525–30.