

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРА У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Синицина И.И., Орлов В.А., Захарова Г.Ю., Гембицкая Т.А.

Российская медицинская академия последиplomного образования

Росздрава — кафедра клинической фармакологии и терапии, Москва

Резюме

В работе показана эффективность карведилола у больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне традиционной терапии ингибиторами АПФ, диуретиками и сердечными гликозидами. Исследование проводилось в два этапа, в котором принимало участие 22 человека с ХСН III-IV ФК, с ФВ менее 25 %. На первом этапе больные были рандомизированы в группы по 11 человек (плацебо и карведилол). Продолжительность наблюдения составила один год, на втором этапе все больные в течение 6 месяцев получали карведилол. Анализировались: летальность, госпитализация по поводу ухудшения ХСН, динамика ФК ХСН, изменения гемодинамики, лабораторные показатели.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, бета-блокаторы III поколения, годичное наблюдение.

Известно, что за последние годы продолжает увеличиваться частота и распространенность ХСН, приводящая к инвалидности и смертности больных. Это объясняет большой интерес исследователей к изучению механизмов развития ХСН и постоянному поиску новых методов борьбы с этим грозным осложнением.

Результаты многих клинических исследований свидетельствуют о том, что ингибиторы АПФ и бета-адреноблокаторы у больных с НК снижают риск смерти, улучшают качество и прогноз жизни. Поэтому перспективным представляется использование бета — адреноблокатора третьего поколения — карведилола, оказывающего сочетанное неселективное бета-1, бета-2 и альфа-1 блокирующее и антиоксидантное действие.

После 20 — летнего периода изучения эффективности и безопасности, в 1999 г. бета-адреноблокаторы (БАБ) были рекомендованы в качестве основных средств лечения ХСН.

Наиболее вескими доказательствами положительного влияния этих препаратов на выживаемость больных с ХСН принято считать данные, полученные в трех многоцентровых рандомизированных исследованиях:

CIBIS II — Бисопролол,

MERIT-HF — Метопролол,

COPERNICUS — Карведилол,

в которых продемонстрирована способность бета-адреноблокаторов снижать общую смертность на 34 — 35%. Вместе с тем, на практике, как показало исследование IMPROVEMENT HF, частота назначения врачами препаратов этого класса больным с ХСН не превышала 16—18 %. На наш взгляд, это обусловлено тремя причинами:

- традиционно сложившимся мнением об опасности применения БАБ при ХСН;

- возможностью усиления симптомов ХСН в начале лечения;

- особыми подходами к титрованию доз, от выполнения которых во многом зависит успех терапии.

С учетом сказанного хотелось бы поделиться небольшим опытом применения карведилола у больных с III — IV ФК ХСН в нашей практике.

Целью работы было изучение эффективности и целесообразности применения карведилола у больных с III-IV ФК ХСН на фоне традиционной терапии ингибиторами АПФ, диуретиками и сердечными гликозидами.

Материал и методы

В исследование было включено 22 больных с тяжелой ХСН, с систолической дисфункцией левого желудочка и ФВ менее 25%, с исходной ЧСС не менее 68 уд. в мин, САД не менее 85 мм рт.ст. и отсутствием общепринятых противопоказаний к применению БАБ. Причиной сердечной недостаточности у 17 больных был постинфарктный кардиосклероз, у 2 — дилатационная кардиомиопатия и у 3 — корригированные пороки сердечных клапанов. Средний возраст больных составил $62,0 \pm 1,5$ года. Давность тяжелой ХСН — $2,2 \pm 0,4$ года.

Исследование проводилось в два этапа.

На первом этапе больные были рандомизированы в 2 группы по 11 человек: группа плацебо и группа карведилола в рамках двойного слепого плацебо — контролируемого исследования. Продолжительность наблюдения в среднем составила 1 год. На втором этапе все больные в течение 6 месяцев после повторной титрации получали карведилол. Подобный протокол исследования позволял произвести сопоставление эффективности в группе плацебо и группе приема карведилола, а также проанализировать динамику

ку функционального состояния больных в период приема плацебо и в период приема карведилола.

Анализировались следующие параметры:

- летальность
- госпитализация по поводу ухудшения ХСН
- динамика ФК ХСН
- изменения кардиогемодинамики — КСО, КДО, ФВ
- ЧСС
- АД
- лабораторные показатели.

Госпитализацией по поводу ХСН считалось ухудшение состояния, требующее парентерального применения диуретиков, вазодилататоров и инотропных средств.

Результаты и обсуждение

Особый интерес в плане практического применения карведилола представлял вопрос о возможности достижения целевой дозы, равной 50 мг в сутки, подобранной медленной титрацией.

Начальная доза карведилола составила 6,25 мг в сутки (1/8 от целевой дозы) и увеличивалась при стабильном состоянии больного через каждые 2 недели на 50%. Оценка безопасности препарата проводилась в течение 2 часов после приема разовой дозы и далее на протяжении всего периода титрации. Титрацию прошли 20 человек: 11 на первом этапе и 9 — на втором. Двое больных умерли в период приема плацебо. Нежелательные эффекты в период титрации проявлялись в виде гипотонии, брадикардии и задержки жидкости.

Гипотония отмечалась у 4 больных, чаще — в первые 3–5 дней при дозах 6,25 мг и 12,5 мг в сут. Под гипотонией понималось снижение АД ниже 85/50 мм рт. ст. независимо от наличия или отсутствия симптомов или при снижении АД до 90/60 мм рт. ст, но при наличии головокружения.

У 3 больных в результате коррекции сопутствующей терапии (снижение доз диуретиков, ингибиторов АПФ и отмены нитратов) при замедлении темпа титрации на 1–2 недели удалось достичь целевой дозы без нарастания признаков НК. У 1 больного, несмотря на снижение доз ингибиторов АПФ, увеличить дозу карведилола выше 6,25 мг/сут не удалось даже при трех попытках. Следует отметить, что такая же реакция отмечалась у этого больного и при приеме плацебо и имела, по-видимому, иные причины (имеются в виду индивидуальные особенности, кардиостимуляция, лучевая терапия по поводу аденомы гипофиза в анамнезе с возможным вторичным гипокортицизмом).

Брадикардия наблюдалась у 3 больных при дозе 50 мг в сутки на 5 — 12 день. В двух случаях потребовалось снижение разовой дозы до 25 мг в сутки, что составило половину целевой дозы. Одному больному была уменьшена доза дигоксина, что дало возмож-

ность достичь целевой дозы карведилола без ухудшения сердечной недостаточности. У 1 больного замедление ЧСС до 50 уд в мин. произошло при приеме карведилола 12,5 мг с развитием мерцательной аритмии, что было связано с возможной дисфункцией синусового узла.

Ухудшение сердечной недостаточности в виде увеличения веса на 1,7 кг без усиления одышки отмечалось у одного больного (4,5%) при приеме карведилола в дозе 6,25 мг/сут. В этом случае была увеличена доза диуретиков и ингибиторов АПФ, отмечена нормализация веса. В дальнейшем была достигнута целевая доза препарата.

Таким образом, целевая доза препарата (50 мг в сутки) была достигнута у 16 больных (80%). У 2-х больных из-за развившейся брадикардии поддерживающая доза составила 25 мг в сутки и у одного больного из-за гипотонии — 6,25 мг в сутки. Применение неотложных мероприятий для купирования гипотонии, брадикардии и ухудшения сердечной недостаточности, а также временного и постоянного прекращения приема карведилола не потребовалось ни в одном случае. В период поддерживающей терапии эпизодов гипотонии и брадикардии не отмечалось.

САД в среднем по группе снижалось на 9,18 мм рт. ст., ДАД — на 7,7 мм рт. ст. и ЧСС — на 12,3 уд в мин. На первом этапе исследования в группе больных, получавших препарат, в отличие от группы плацебо, отмечалось достоверное уменьшение ФК ХСН на $0,6 \pm 0,2$ и увеличение ФВ ЛЖ на $11,4\% \pm 2,5$.

Та же динамика сохранялась и на 2 этапе исследования, когда все больные получали карведилол. ФК ХСН уменьшился на $0,5 \pm 0,1$, ФВ ЛЖ — на $8,9\% \pm 1,7$.

За время наблюдения умерло 3 человека от острой коронарной недостаточности: два из них в период приема плацебо и один человек — в период поддерживающей терапии карведилолом в дозе 12,5 мг в сутки.

Далее представлены данные о количестве случаев госпитализации и летальности в группе плацебо — контроля и на фоне приема препарата.

При приеме плацебо наблюдалось 6 госпитализаций и 2 летальных случая. В группе приема карведилола — 2 госпитализации и 1 летальный случай.

Возможность предотвращения госпитализаций в связи с ухудшением сердечной недостаточности выявлена и при анализе уменьшения числа госпитализаций, по сравнению с аналогичным по продолжительности периодом до назначения препарата. В целом по группе удалось предотвратить 15 госпитализаций, что свидетельствует не только о терапевтической эффективности, но и экономической выгоде, так как затраты на стационарное лечение занимают ведущее место в структуре расходов на лечение ХСН.

По литературным данным известно, что в насто-

ящее время завершено более 30 плацебо — контролируемых исследований, включавших более 20 000 больных ХСН, которые показали способность бета — адреноблокаторов снижать смертность больных с декомпенсацией на 29 %. Результаты основополагающих исследований позволили сформировать концепцию использования этой группы препаратов для лечения ХСН. В ряде исследований по применению карведилола у больных с ХСН было отмечено снижение риска смертности на 35 % (исследование COPERNICUS), по данным Австралийско-Новозеландского исследования это снижение составило 28 %, а исследование COMET показало преимущество карведилола по снижению риска смерти на 17 % в сравнении с метопрололом тартратом [3,4].

Лабораторные показатели (креатинин, билирубин, трансаминазы, калий, гемоглобин, тромбоциты) в среднем по группе практически не изменялись.

Уровень сахара крови натощак, измеряемый до лечения, у 4-х больных с сахарным диабетом и нарушенной толерантностью к углеводам превышал 7 ммоль/л. После лечения у 2-х из них сахар крови нормализовался — наблюдалось снижение показателей на 1,26 и 2,88 ммоль/л. У двух других больных отмечалось увеличение сахара крови на 1,89 и 0,91 ммоль/л. Также у двух больных с исходно нормальными пока-

зателями после лечения наблюдался подъем сахара выше 7 ммоль/л.

Оценить роль бета-блокаторов и тиазидных диуретиков в этих случаях не представляется возможным. Но, по литературным данным [2,4], при сочетании ХСН и сахарного диабета 2 типа показано назначение бета — адреноблокаторов. Все положительные свойства препаратов этого класса полностью сохраняются, и препаратом выбора в таких ситуациях является карведилол, который еще и улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину.

Выводы

Представленные данные свидетельствуют о безопасности применения карведилола у больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью на фоне приема ингибиторов АПФ, диуретиков и при необходимости — сердечных гликозидов. Но ограничивающим моментом при назначении карведилола является брадикардия. Таким образом, при медленной титрации у большинства больных III-IV ФК ХСН удается достичь целевой дозы карведилола 50 мг в сутки без серьезных побочных действий. Применение карведилола приводит к улучшению функционального состояния больных и уменьшению числа госпитализаций, что имеет важное медико-социальное значение.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН)// Сердечная недостаточность. 2004,5 (1): 4-7
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Как мы диагностируем и лечим сердечную недостаточность в реальной клинической практике в начале XXI века? Результаты исследования IMPROVEMENT HF// Consilium Medicum. 2001;3 (2):65-72
3. Даниелян М.О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-летнего наблюдения). Автореф. канд. мед. наук. Москва, 2001.
4. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр)// Сердечная недостаточность, Том 7, №2(36), 2005

Abstract

The authors demonstrate carvedilol effectiveness in patients with severe chronic heart failure (CHF) receiving standard therapy (ACE inhibitors, diuretics, glycosides). This two-phase study included 22 individuals with Functional Class (FC) III-IV CHF, and ejection fraction <25%. During the first phase, all patients were randomized into two groups (n=11 in each), receiving placebo or carvedilol. Follow-up period lasted for one year. During the second phase, all participants were administered carvedilol for 6 months. Lethality, CHF-linked hospitalization, CHF FC dynamics, hemodynamic and laboratory parameters were analyzed.

Keywords: Chronic heart failure, III generation beta-blockers, one-year follow-up.

Поступила 17/12-2006