

Перспективное открытое исследование эффективности, переносимости и органопротекторных свойств карведилола компании Dr.Reddy's (Карвидекс) у больных артериальной гипертензией и хронической ишемической болезнью сердца пожилого возраста с дополнительными факторами риска

А.Э. БАГРИЙ, О.А. ПРИКОЛОТА, Е.А. БАГРИЙ, А.В. ПРИКОЛОТА

/Донецкий государственный
медицинский университет/

Лечение больных артериальной гипертензией (АГ) и хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) является одной из приоритетных задач отечественной и мировой кардиологии: в современном обществе распространенность АГ и ИБС и уровень связанных с ними сердечно-сосудистых осложнений продолжают оставаться значительными. Несмотря на появление новых фармакологических подходов, совершенствование реваскуляризационных методов (для ИБС), наши успехи в реальном улучшении прогноза при АГ и хронической ИБС остаются весьма скромными.

Среди групп лекарственных средств, которые находят широкое применение в терапии обсуждаемых групп больных, особое место занимают блокаторы β -адренорецепторов (β -АБ). Эти препараты по-прежнему являются базисными антигипертензивными средствами, широко используются в лечении больных с хронической ИБС (особенно – постинфарктных, но также и не переносивших инфаркт миокарда). Для β -АБ при АГ и ИБС имеются убедительные свидетельства благоприятного влияния на сердечно-сосудистый прогноз, что определяет высокую ценность этих препаратов для кардиологической практики.

В числе современных лекарственных средств этой группы заслуженной популярностью у врачей различного профиля (кардиологов, терапевтов) пользуется представитель III поколения β -АБ – карведилол, обладающий подтвержденными органопротекторными свойствами, отличной «доказательной базой» в отношении улучшения прогноза, хорошей переносимостью. Карведилол присутствует в кардиологической практике в мире с начала 90-х годов XX века. За это время были представлены доказательства его многообразных благоприятных эффектов при остром коронарном синдроме (исследование CHAPS), у постинфарктных больных (CHRISTMAS, CAPRICORN), у лиц с АГ (Jacob P., 1996; Lowes N., 1999), а также с СН (ANZ Carvedilol, US Carvedilol, COPERNICUS, COMET). Благодаря наличию у препарата, наряду с выраженной некардиоселективной β -АБ активностью, α_1 -АБ свойств карведилол, в отличие от ряда других β -АБ, обладает отчетливым вазодилатирующим, антиоксидантным и антипролиферативным действием. Сочетание таких свойств лежит в основе кардио-, вазо- и ренопротекторных эффектов препарата.

При АГ на фоне карведилола развивается устойчивое снижение уровней АД, сравнимое по степени выраженности с наблюдаемым на фоне применения различных представителей других

базисных классов антигипертензивных средств. Карведилол способствует регрессии гипертензивной гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) сердца, снижению периферического сосудистого сопротивления, поддержанию или увеличению сердечного выброса и почечной перфузии; он оказывает нейтральные или положительные эффекты на параметры гликемии, липидного профиля и на инсулиночувствительность (что особенно важно у больных, имеющих сахарный диабет, метаболический синдром). У пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) применение карведилола ассоциируется с уменьшением размера инфаркта, замедлением раннего ремоделирования ЛЖ, снижением риска развития аритмий и улучшением выживаемости. При хронических формах ИБС на фоне применения карведилола продемонстрированы улучшение функции эндотелия, благоприятное влияние на перекисное окисление липидов, снижение темпов прогрессирования «ишемической кардиомиопатии» (с положительными эффектами на гибернированный миокард, на ремоделирование ЛЖ), улучшение систолической и диастолической функций ЛЖ, повышение переносимости физических нагрузок и, что наиболее важно, существенное увеличение выживаемости. У больных с хронической компенсированной сердечной недостаточностью – СН (в том числе при ее наиболее тяжелых формах, включая IV функциональный класс) карведилол способствует улучшению показателей системной и пульмональной гемодинамики, снижению функционального класса СН, уменьшению частоты госпитализаций и отчетливому улучшению прогноза.

Наличие у карведилола столь широкого спектра положительных эффектов, а также убедительных свидетельств благоприятного влияния на сердечно-сосудистый прогноз делает его в настоящее время одним из наиболее перспективных β -АБ с возможностью значительного расширения его применения в различных сферах кардиологии.

В отечественной клинической практике карведилол оригинального производителя не зарегистрирован, однако имеется довольно много генерических вариантов различного качества. Среди них врачу важно выбрать такой, который был бы подкреплен авторитетом компании-производителя (желательно – созданным многолетним безупречным присутствием на рынке), проверенными эффективностью и переносимостью. Одним из признанных не только в отечественной, но и в мировой фармацевтической

отрасли производителем качественных генерических препаратов является компания Dr.Reddy's.

Целью настоящего исследования была оценка эффективности и безопасности карведилола, производимого компанией Dr.Reddy's, у больных АГ и хронической ИБС пожилого возраста с дополнительными факторами риска.

Материалы и методы исследования

В исследование вошли 35 больных АГ 1–2-й степени и хронической ИБС в возрасте старше 65 лет. Среди них АГ 1-й степени была у 14 больных, 2-й степени – у 21; хроническая ИБС (диагноз базировался на данных анамнеза о перенесенном ранее инфаркте миокарда, на данных коронарной ангиографии, а также на клинических данных) характеризовалась наличием стенокардии I функционального класса (ФК) у 9 пациентов, II ФК – у 17, III ФК – у 9 человек. Возраст больных составил $69,7 \pm 13,5$ года, среди них 23 женщины и 12 мужчин. Характеристика дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска, данных о поражении органов-мишеней и о сопутствующих заболеваниях у этих больных представлена в таблице 1.

У всех вошедших в исследование больных отсутствовали общепринятые противопоказания к назначению карведилола. Всем проводили общепринятую кардиопротекторную терапию с использованием статинов и антитромботических препаратов;

Таблица 1. Характеристика дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска, данных о поражениях органов-мишеней и о сопутствующих заболеваниях у обследованных больных

Дополнительные факторы сердечно-сосудистого риска	Количество больных (n=35)	
	Абс.	%*
Пульсовое артериальное давление ≥ 65 мм рт.ст.	8	22,9
Курение	4	11,4
Устойчивая тахикардия >80 в минуту	5	14,3
Дислипидемии	16	45,7
Окружность талии >108 см (м), >88 см (ж)	13	37,1
Сердечно-сосудистые заболевания в семье (м <55 лет, ж <65 лет)	11	31,4
Гипертрофия левого желудочка (индекс массы миокарда левого желудочка: ≥ 125 г/м ² (м); ≥ 110 г/м ² (ж))	24	68,6
Утолщение стенки каротид (толщина интимы-медии $>0,9$ мм) или бляшки	13	37,1
Креатинин плазмы крови: 115–133 мкмоль/л (м); 107–124 (ж)	10	28,6
Скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин	14	40,0
Микроальбуминурия 30–300 мг в сутки	9	25,7
Перенесенные инсульты (ишемические, геморрагические), транзиторные ишемические атаки	5	14,3
Перенесенные инфаркты миокарда	12	34,3
Перенесенные процедуры реваскуляризации миокарда	7	20,0
Клинические проявления сердечной недостаточности	9	25,7
Хроническое заболевание почек	11	31,4
Поражение периферических артерий	4	11,4
Тяжелая ретинопатия	1	2,9

применяли также препараты, блокирующие ренин-ангиотензиновую систему – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны (дозы этих лекарственных средств в ходе наблюдения за больными старались оставлять неизменными). Всем больным в лечебную программу включали карведилол (стартовые дозы – 12,5–25 мг в сутки, максимальные – 50–100 мг в сутки), подбор дозировок которого осуществляли с учетом уровня артериального давления – АД (целевые значения – менее 130/80 мм рт.ст.) и частоту сердечных сокращений – ЧСС (целевой уровень – около 60 в минуту). Для контроля АД при необходимости допускался дополнительный прием дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, для контроля ЧСС – дополнительный прием ивабрадина.

На начальном этапе исследования, а также в динамике у больных выполнялись исследования: общеклинические, биохимические; эхокардиографические (эхоКГ) – двухмерная и доплерография; холтеровское мониторирование АД; оценка комплекса интимы-медии сонных артерий. Проводилась оценка динамики качества жизни, оценка переносимости исследуемого препарата. Длительность наблюдения за больными составила 4–6 месяцев.

При статистической обработке в зависимости от характера распределения данных авторы использовали параметрические или непараметрические методы. Средние значения сравнивали с помощью t-теста Student. Сравнение категориальных данных проводили с помощью критериев χ^2 и точного критерия Fisher. Уровни $p < 0,05$ считали значимыми.

Результаты и их обсуждение

Запланированный период приема карведилола (4–6 месяцев) завершили 33 (94,3%) из 35 вошедших в исследование больных. В двух случаях лечение было прекращено преждевременно: в одном – вследствие усугубления имевшейся ранее латентной бронхообструкции, еще в одном – вследствие нарастания мышечной слабости. В ходе исследования наряду с приемом карведилола 28 (80,0%) больных принимали аспирин, 32 (91,4%) – статины, 11 (31,4%) – амлодипин, 6 (17,1%) – ивабрадин, 7 (20,0%) – дигоксин.

Влияние лечения на уровни артериального давления и частоты сердечных сокращений

Уже к первому месяцу терапии было достигнуто устойчивое, но плавное снижение как систолического, так и диастолического АД (офисные цифры АД соответственно: со $162, \pm 14,9$ до $131,4 \pm 15,1$ мм рт.ст. и с $95,7 \pm 11,2$ до $72,3 \pm 8,4$ мм рт.ст., все $p < 0,05$), а также ЧСС. В последующем достигнутое снижение АД стойко удерживалось на достигнутом уровне. В таблице 2 представлена динамика параметров офисного АД и ЧСС, а также показателей суточного мониторирования АД в течение периода наблюдения.

Как видно из этой таблицы, динамика как офисных показателей АД, так и параметров, полученных при его мониторировании, была статистически значимой. Еще раз следует подчеркнуть, что снижение АД у наблюдавшихся пациентов было плавным и постепенным, ни в одном из случаев не отмечено чрезмерно быстрого снижения (падения) АД. При индивидуальном анализе динамики параметров АД, полученных при его мониторировании, средняя степень сниже-

Таблица 2. Динамика параметров офисного артериального давления и частоты сердечных сокращений, а также показателей суточного мониторинга артериального давления в течение периода наблюдения (мм рт.ст., М ± стандартное отклонение)

Показатель	Период наблюдения	
	До начала лечения	6-й месяц лечения
АД в кабинете врача:		
систолическое	162,3 ± 14,9	131,4 ± 15,1*
диастолическое	95,7 ± 11,2	72,3 ± 8,4*
ЧСС в кабинете врача	82,5 ± 14,2	63,3 ± 15,4*
АД при суточном мониторинге:		
систолическое среднее	148,3 ± 14,1	121,5 ± 11,8*
диастолическое среднее	90,4 ± 8,3	72,3 ± 10,1*
систолическое среднее	145,2 ± 11,2	116,9 ± 11,6*
диастолическое среднее	92,2 ± 10,1	71,4 ± 14,0*

Примечания: АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений; * – различия между группами достоверны при $p < 0,05$.

ния среднего систолического АД за время лечения составила $31,6 \pm 6,2$ мм рт.ст., среднего диастолического АД – $24,3 \pm 6,9$ мм рт.ст., среднего систолического АД – $30,3 \pm 15,2$ мм рт.ст., среднего диастолического АД – $22,7 \pm 9,4$ мм рт.ст.

Целевые цифры АД в ходе 4–6-месячной терапии достигнуты: по данным измерения в кабинете врача (цель – менее 130/80 мм рт.ст.) – у 71,4%; по данным мониторинга АД (цель – менее 125/80 мм рт.ст.) – 62,9% больных.

Влияние лечения на ангинозный синдром

Лечение, основанное на карведилоле, обеспечивало отчетливую положительную динамику ангинозного синдрома у наблюдавшихся пациентов. Так, среднее количество приступов стенокардии в сутки в начале наблюдения, через месяц лечения и при завершении наблюдения составило соответственно $4,2 \pm 1,3$; $1,4 \pm 0,2$; $0,7 \pm 0,3$ (р для тенденции $< 0,05$); количество используемых короткодействующих нитратов также достоверно снижалось, составив за сутки в приведенные выше сроки $3,7 \pm 1,6$; $1,1 \pm 0,4$; $0,9 \pm 0,1$ (р для тенденции $< 0,05$).

Влияние лечения на индекс массы миокарда левого желудочка, толщину интимы-меди сонных артерий, микроальбуминурию

В ходе лечения имела место тенденция к снижению средних величин индекса массы миокарда левого желудочка (со $134,8 \pm 19,4$ до $127,5 \pm 16,9$ г/м², однако различия не достигли уровня статистической значимости, $p > 0,05$; среднее снижение – на $6,5 \pm 1,4$ г/м²). Отмечено отчетливое уменьшение толщины интимы-меди сонных артерий (с $0,98 \pm 0,13$ до $0,91 \pm 0,10$ мм, $p < 0,05$; среднее снижение – на $0,07 \pm 0,01$ мм).

Влияние лечения на лабораторные параметры

В таблице 3 представлена динамика некоторых изучавшихся лабораторных показателей в течение 4–6 месяцев лечения.

Как видно из таблицы, проводимое лечение не оказывало негативного влияния на показатели гликемии, липидный профиль. Отмеченная положительная динамика параметров липидного спектра, вероятно, связана с более жестким контролем терапии статинами, который проводился по ходу исследования.

Таблица 3. Динамика некоторых изучавшихся лабораторных показателей в течение 4–6 месяцев лечения (М ± стандартное отклонение)

Показатель	Периоды наблюдения	
	До начала лечения	4–6-й месяц лечения
Глюкоза сыворотки, ммоль/л	5,3 ± 1,2	5,1 ± 1,5
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	71,4 ± 27,2	68,1 ± 26,9
Общий холестерин, ммоль/л	6,2 ± 1,4	5,2 ± 0,8*
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	3,7 ± 0,6	3,1 ± 0,5*
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	0,9 ± 0,3	1,0 ± 0,5
Триглицериды, ммоль/л	3,2 ± 1,4	2,9 ± 1,3

Примечание: * – различия между группами достоверны при $p < 0,05$.

Влияние лечения на качество жизни

Лечение, основанное на карведилоле, способствовало улучшению качества жизни пациентов (с уменьшением индекса балльной оценки с уровня $37,7 \pm 9,6$ до $28,4 \pm 7,1$; $p < 0,05$).

Выводы

1. Применение карведилола производства компании Dr.Reddy's (Карвидекса) в течение 4–6 месяцев у больных АГ и хронической ИБС пожилого возраста с дополнительными факторами сердечно-сосудистого риска обеспечивало устойчивый и плавный антигипертензивный эффект.
2. Лечение, основанное на карведилоле, способствовало достижению целевых цифр АД при оценке в кабинете врача в 71,4% случаев, при мониторинге АД – в 62,9% наблюдений.
3. Лечение обеспечивало положительные эффекты на индекс массы миокарда левого желудочка и на толщину интимы-меди сонных артерий, что может рассматриваться как демонстрация органопротекторных эффектов препарата.
4. Использование карведилола в течение 4–6 месяцев сопровождалось отчетливым уменьшением степени выраженности ангинозного синдрома и уменьшением количества используемых нитратов короткого действия.
5. Лечение, основанное на карведилоле, хорошо переносилось пациентами пожилого возраста и способствовало улучшению качества их жизни.
6. Карведилол (Карвидекс) может рассматриваться как эффективное и безопасное средство больных АГ и хронической ИБС пожилого возраста с дополнительными факторами сердечно-сосудистого риска (аналогичными тем, что представлены в протоколе исследования). Препарат обладает плавным и стабильным антигипертензивным действием, обеспечивает органопротекторные действия, имеет хорошую переносимость. Эти характеристики позволяют говорить о хорошей перспективе расширения использования этого препарата в работе практикующих врачей различного профиля.

Список литературы находится в редакции

КАРВИДЕКС®



Двойная защита Вашего сердца



Украина, г. Киев, 02140, пр-т Бажана, 10а, оф.5а
тел.: (044) 207-51-97, факс: (044) 207-51-96
E-mail: drreddys@drreddys.com.ua

 DR.REDDY'S