

# Современные представления о роли блокаторов бета-адренорецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности: особенности клинического применения карведилола

Г.В. Дзяк, А.А. Ханюков

Днепропетровская государственная медицинская академия

**Резюме.** В статье подробно освещены современные представления о роли блокаторов бета-адренорецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности. Особое внимание уделено особенностям клинического применения карведилола.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, лечение, блокаторы бета-адренорецепторов, карведилол.

С увеличением возраста населения промышленно развитых стран хроническая сердечная недостаточность (ХСН) становится одной из весомых составляющих заболеваемости и смертности от патологии сердечно-сосудистой системы. ХСН представляет собой серьезную медико-социальную и финансовую проблему (Бокарев И.Н. и соавт., 2006; Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., 2008; Гуревич М.А., 2008). ХСН страдает почти 1,5–2% всего населения земного шара, и заболеваемость ею составляет 5–10 случаев на 1000 человек ежегодно. Распространенность ХСН в европейской популяции достигает 2,0%, в США — 2,2%, а в России — 6% и значительно увеличивается с возрастом (Рябенко Д.В., 2001; Раков А.А. и соавт., 2003; Komajda M. et al., 2003; Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., 2008). В США насчитывается 8 700 000 пациентов с ХСН. В европейских странах этот показатель составляет около 10 000 000 пациентов соответственно. В США ежегодно госпитализируется 875 000 больных с ХСН. Распространенность ХСН среди лиц в возрасте 45–54 лет составляет 0,7%, а среди лиц старше 75 лет — 8,4% (Bonheur L. et al., 1994; Levy D. et al., 2002; Mosterd A., Hoes A.W., 2007; Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., 2008). Согласно данным Роттердамского исследования, распространенность ХСН среди лиц в возрасте 55–64 лет составляет 1%, в возрасте 65–74 лет — 3%, в возрасте 75–84 лет — 7%, а среди лиц старше 85 лет — >10% (Mosterd A. et al., 2001; Mosterd A., Hoes A.W., 2007). На оказание медицинской помощи больным с ХСН расходуется 2–3% всех средств, выделяемых на нужды здравоохранения (Levy D. et al., 2002; Mosterd A., Hoes A.W., 2007; Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., 2008). При этом 70–80% всех финансовых затрат на ХСН приходится на оплату стационарного лечения пациентов в связи с декомпенсацией ХСН

(Stewart S. et al., 2001). Особое внимание уделяют больным с ХСН и фибрилляцией предсердий (ФП). В США около 2 200 000 пациентов страдают ФП, а в европейских странах — 4 000 000 пациентов. ФП чаще отмечают у лиц пожилого возраста. Так, среди людей в возрастной категории 40–50 лет распространенность ФП составляет 0,5%, а в возрастных категориях 60–70 лет, 70–80 лет и старше 80 лет этот показатель составляет 4; 9 и 15% соответственно. В США в 1984–1994 гг. количество выписанных больных из стационара с диагнозом ФП увеличилось с 110 000 до 270 000 человек (Kannel W.B. et al., 1982; Срібна О.В. 2005; Сичов О.С. та співавт., 2006). ФП является причиной 1–2% госпитализаций во всем мире. В крупных исследованиях по ХСН от 10 до 50% пациентов имели диагноз ФП в зависимости от степени тяжести ХСН (чем выше функциональный класс ХСН по классификации NYHA — New York Heart Association/Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация, тем чаще развивается ФП) (Срібна О.В. 2005; Сичов О.С. та співавт., 2006). Как ХСН может приводить к развитию ФП (нейрогуморальная активация, растяжение предсердий), так и ФП может осложняться ХСН (высокая частота сокращений желудочков, нерегулярные сокращения желудочков). Выживаемость пациентов с ФП и ХСН примерно в 2,5 раза ниже, чем у пациентов с ХСН и синусовым ритмом (Мазур Н.А., 2003; Сычев О.С., 2007). Кроме того, ФП повышает риск развития тромбоэмболических осложнений (в том числе ишемических инсультов) в 2,5 раза. У 5% пациентов с ФП в течение 1 года развивается инсульт. ФП является причиной 15% всех ишемических инсультов (Преображенский Д.В. и соавт., 2004; Лишневская В.Ю., 2005; Lakshminarayan K. et al., 2006; Сычев О.С., 2007). Учитывая все вышеизложенное, пациенты с ФП и ХСН требуют особого внимания как пациенты очень вы-

сокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений (Prystowsky E., 2000; Воронков Л.Г., 2003; Nieuwlaet R. et al., 2005; Воронков Л.Г. и соавт., 2006; Fuster V. et al., 2006).

Существуют 3 основных цели лечения пациентов с ХСН. Прежде всего терапия должна быть направлена на уменьшение выраженности симптоматики и улучшение качества жизни пациентов. Не менее важным, с точки зрения клинициста, является и замедление прогрессирования функциональных нарушений в сердечно-сосудистой системе. И, наконец, прямой задачей лечения ХСН является снижение смертности.

Фармакотерапия остается одной из основных составляющих терапии при ХСН. За последние десятилетия терапевтические подходы к лечению ХСН претерпели значительные изменения. Современные принципы медикаментозной терапии ХСН, как, впрочем, и любого другого заболевания, строятся на основе доказательной медицины. Иными словами, к широкому клиническому применению могут быть рекомендованы только те препараты, эффективность и безопасность которых доказана в длительных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (Свищенко Е.П., 2001; Remme W.J. et al., 2001; Cleland J.G., 2002; McMurray J., Stewart S., 2003; Стародубцев А.К. и соавт., 2004; Hunt S.A., 2005; Воронков Л.Г. та співавт., 2006; Мареев В.Ю. и соавт., 2007; Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., 2008).

Сегодня для лечения ХСН рекомендуются следующие основные группы препаратов: 1) ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), 2) блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов (ББА), 3) антагонисты альдостерона (АА), 4) антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), 5) диуретики, 6) дигоксин (Преображенский Д.В. и соавт., 2004; Срібна О.В.,

2005; Hunt S.A., 2005; Гуревич М.А., 2008). Кроме того, при лечении отдельных категорий больных с систолической ХСН могут быть также применены нитропрепараты, ряд негликозидных инотропных средств (левосимендан, добутамин, допамин), антитромботические, антиаритмические препараты и антикоагулянты (Свищенко Е.П., 2001; Remme W.J. et al., 2001; Cleland J.G. et al., 2002; Стародубцев А.К. и соавт., 2004; Swedberg K. et al., 2005; Tendera M., 2005; Воронков Л.Г. та співавт., 2006; Мареев В.Ю. и соавт., 2007; Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., 2008; Dickstein K. et al., 2008).

На сегодня общепризнано, что краеугольным камнем лечения ХСН является лечение ИАПФ и ББА, поскольку только они реально влияют на темпы прогрессирования нарушения функции сердца и на смертность от ХСН (Lechat P. et al., 1998; Packer M. et al., 1999; Bristow M.R., 2000; Grady K.L., 2000; Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., 2001; Воронков Л., 2001; Nuttall S.L. et al., 2001; Рылова А.К., Розанов А.В., 2003).

Это вполне объяснимо с патогенетических позиций. В основе ХСН лежит падение резерва сократимости миокарда, что делает невозможным прирост сердечного выброса при усиленных нагрузках. В процесс приспособления к существованию в условиях пониженной насосной функции сердца включаются ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), которая является мишенью ИАПФ и антагонистов альдостерона, и симпатическая нервная система (СНС), являющаяся мишенью ББА. Установлено, что в первую очередь включается симпатическая активация, активность которой возрастает в процессе прогрессирования заболевания от бессимптомной левожелудочковой дисфункции до клинически явной застойной сердечной недостаточности. Доказано, что ранняя симпатическая активация является важным предиктором заболеваемости и смертности. Норадrenalин, являясь нейроморальным трансмиттером СНС, вызывает массу неблагоприятных эффектов, которые могут быть нейтрализованы именно ББА (Cohn J.N. et al., 1984). Например, повышение частоты сердечных сокращений, связанное с симпатической активацией, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при ХСН. При снижении частоты сердечных сокращений на 10–15 уд./мин риск смерти снижается на 35%. Известно, что снижение частоты сердечных сокращений коррелирует с большей продолжительностью жизни умлекопитающих (Levine H.J., 1997). Ограничение способности к возрастанию частоты сердечных сокращений во время нагрузки при левожелудочковой недостаточности и ХСН также является предиктором смертности. ББА способствуют увеличению вариабельности частоты сердечных сокращений путем восстановления вегетативного баланса. Нельзя не сказать о прямом антиаритмическом эффекте, который препятствует развитию внезапной смерти. Более того, ББА оказывают влияние на РААС, ингибируя высвобождения ренина путем

блокады  $\beta$ -рецепторов в юкстагломерулярном аппарате почек.

Еще совсем недавно было распространено мнение о том, что ББА противопоказаны при ХСН, поскольку оказывают отрицательное инотропное и хронотропное влияние. Более того, в конце 70-х годов XX в. в лечении ХСН начали активно использовать бета-адреномиметики, которые, как полагали в то время, за счет стимуляции сократимости миокарда должны оказывать положительное терапевтическое действие. Так продолжалось вплоть до 1984 г., когда в литературе появилось сообщение о том, что в большинстве случаев при ХСН повышается содержание катехоламинов в крови, что коррелирует с неблагоприятным прогнозом заболевания. Вслед за этим целесообразность применения бета-адреномиметиков при ХСН была пересмотрена. Более того, в середине 80-х годов XX в. высказывалось предположение о том, что в целях снижения уровня катехоламинов в крови пациентам с ХСН было бы обоснованным назначать ББА.

В настоящее время ББА признаны основным средством для лечения ХСН у пациентов с левожелудочковой недостаточностью независимо от наличия или отсутствия симптоматики (Cleland J.G., 2002; Стародубцев А.К. и соавт., 2004; Hunt S.A., 2005; Воронков Л.Г. та співавт., 2006; Мареев В.Ю. и соавт., 2007; Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., 2008; Dickstein K. et al., 2008). Особо подчеркивается, что эти препараты хорошо переносятся подавляющим большинством пациентов, даже в том случае, если у них имеются такие сопутствующие заболевания, как сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких и заболевание периферических артерий. Подтверждением этого являются результаты крупных исследований, проведенных в последние годы, причем уровень доказательности этих положений очень высокий (Kotlyar E., 2000b; Lawless C.E., 2000; Свищенко Е.П., 2001; Metra M. et al., 2001).

Исходя из результатов научных исследований, для лечения ХСН рекомендовано использовать бисопролол (CIBIS II, CIBIS III), карведилол (PRECISE, МОCHA, CAPRICORN, COPERNICUS), метопролол пролонгированного действия (MERIT-HF) и небиволол (SENIORS). Положительный эффект других ББА при ХСН не доказан (Packer M. et al., 1996; Dargie H.J., 2001; Packer M., 2001; Packer M. et al., 2001; Рылова А.К., Розанов А.В., 2003; Hunt S.A., 2005; Komajda M. et al., 2005; Swedberg K. et al., 2005; Воронков Л.Г. та співавт., 2006; Мареев В.Ю. и соавт., 2007; Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., 2008; Гуревич М.А., 2008; Dickstein K. et al., 2008).

Карведилол гораздо эффективнее других ББА замедляет апоптоз кардиомиоцитов, что вызвано прямым антиоксидантным действием, не связанным с адреноблокующими механизмами. Доказано, что карведилол устраняет избыток свободных радикалов, уменьшая выраженность оксидативного стресса. Кроме того, карведилол тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, а также улучшает функцию

эндотелия, что играет важную роль в предотвращении прогрессирующей перестройки сосудов, которая усиливает гемодинамические нарушения при ХСН (Spencer G. et al., 1992; Yue T.L. et al., 1992; Colucci W.S. et al., 1996; Endo A., 2000; Kotlyar E., 2000a; Matsuda Y. et al., 2000). Эти обстоятельства свидетельствуют в пользу применения карведилола у пациентов с ХСН и ФП, поскольку наличие ФП утяжеляет течение ХСН и наоборот. Известно, что, как правило, у пациентов с ХСН встречается постоянная форма ФП, а ББА являются препаратами выбора для контроля темпа сокращений желудочков при тахисистолической форме постоянной ФП (Van Gelder I.C. et al., 2002; Nieuwlaat R. et al., 2005; Сычев О.С., 2007). В ходе предварительных исследований эффективности карведилола, проведенных в США, Австралии и Новой Зеландии с участием около 800 больных с легкой и умеренной ХСН, установлено, что данный препарат в значительной мере улучшает функциональное состояние больных, снижает риск общей смертности, а также частоту госпитализации (Bonneau L. et al., 1994; Colucci W.S. et al., 1996; Fonarow G.C. et al., 2007).

В плацебо-контролируемом исследовании PRECISE (Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise — Проспективное рандомизированное изучение влияния карведилола на симптоматику и переносимость физической нагрузки, 1996) применение карведилола у 278 больных с умеренной и тяжелой сердечной недостаточностью на 39% снижало комбинированный риск смерти и госпитализации независимо от причины и на 46% — количество случаев госпитализации в связи с сердечно-сосудистой патологией (Воронков Л., 2001; Рылова А.К., Розанов А.В., 2003; Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., 2008).

В плацебо-контролируемом исследовании МОCHA (Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment — Мультицентровое исследование влияния перорального приема карведилола на течение ХСН, 1996) назначение карведилола у 345 больных с умеренной и тяжелой сердечной недостаточностью снижало общую смертность на 73% и госпитализации в связи с сердечно-сосудистой патологией на 45%. Обобщение данных по выживаемости было основанием для досрочного прекращения ряда многоцентровых исследований, поскольку терапия карведилолом на 65% снижала риск смерти (Рылова А.К., Розанов А.В., 2003).

В многонациональном рандомизированном двойном слепом исследовании (Dargie H.J., 2001), посвященном изучению влияния карведилола на заболеваемость и смертность пациентов с дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) вследствие перенесенного острого инфаркта миокарда (CAPRICORN — Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction), приняли участие 1959 человек, перенесших острый инфаркт миокарда (3-и–21-е сутки после сердечного приступа), фракция выброса (ФВ) у которых составила <40% (в норме — 60–70%). Больные получали базовую терапию

с включением ацетилсалициловой кислоты и тромболитических средств. Для проведения исследования пациентов разделили на две группы. В 1-ю вошли лица, которым назначали карведилол в дозе 25 мг 2 раза в сутки (n=975), а во 2-ю — плацебо (n=984). Группы пациентов были сопоставимы, средний возраст участников составил 63 года, ФВ — 32%. При этом около 45% получали тромболитическую терапию, >85% — ацетилсалициловую кислоту и >97% — ИАПФ.

Результаты проведенного исследования CAPRICORN свидетельствуют, что применение карведилола на 23% снижает смертность независимо от причины. Кроме того, на 41% снижается риск развития нефатального инфаркта миокарда (Dargie H.J., 2001).

По данным другого исследования, проведенного японскими учеными из Токийского Института сердца Женского медицинского университета (Woman Medical University), получены доказательства клинической эффективности карведилола при ишемической болезни сердца (ИБС). В ходе исследования карведилол назначали в начальной суточной дозе 1,25–2,5 мг пациентам с ХСН и ИБС и больным с ХСН без ИБС. На протяжении последующих 30 дней дозу повышали до 15–20 мг. Через 6–12 мес после начала лечения карведилолом смертность была практически одинакова у исследуемых пациентов обеих групп. При этом у всех больных наблюдали признаки улучшения функции ЛЖ (Basu S. et al., 1997; Endo A., 2000).

В ходе проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study) установлено, что карведилол на 35% снижает общую смертность у больных с ХСН III–IV функционального класса (ФК) (Packer M., 2001; Рылова А.К., Розанов А.В., 2003).

В данном клиническом исследовании принимали участие 2289 пациентов с ХСН III–IV ФК, у которых ФВ ЛЖ была <25%, несмотря на проводимую традиционную терапию данного заболевания. Пациентов разделили на две группы: 1-ю составили больные с ХСН, принимающие карведилол, а 2-ю — плацебо.

Большинство пациентов, получавшие карведилол, отметили субъективное улучшение. В группе больных, которым назначали карведилол, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, на 20% уменьшилось количество госпитализаций независимо от причины, на 26% — обусловленных сердечно-сосудистыми заболеваниями, на 33% — вызванных ХСН. Назначение данного препарата пациентам, находящимся на стационарном лечении, приводило к существенному сокращению (на 27%; p=0,0005) количества койко-дней. Следует отметить, что больным, применявшим карведилол, назначали меньше внутривенных инфузий диуретиков и препаратов, вызывающих положительный инотропный эффект по сравнению с лицами, принимавшими плацебо.

Результаты клинического исследования COPERNICUS позволили экспертам сделать важные выводы о том, что длительное применение карведилола снижает смертность среди больных с ХСН, частоту и длительность госпитализации, улучшает качество жизни пациентов, замедляет темпы прогрессирования данного заболевания, а также хорошо переносится пациентами. Результаты данного исследования опровергают мнение о возможности неблагоприятного влияния карведилола на течение ХСН III–IV ФК (Packer M., 2001; Рылова А.К., Розанов А.В., 2003).

Исследование COPERNICUS было досрочно прекращено в связи с явным преимуществом карведилола по сравнению с плацебо.

В табл. 1 приведены некоторые характерные особенности препаратов, применяемых для лечения ХСН.

Как следует из табл. 1, бисопролол и метопролол пролонгированного действия не обладают свойствами периферического вазодилататора, не оказывают блокирующего эффекта на  $\alpha$ -адренорецепторы и не проявляют антиоксидантный эффект, в отличие от карведилола. Небиволл является селективным блокатором  $\beta_1$ -адренорецепторов, обладает вазодилатирующими эффектами, однако, в отличие от карведилола, лишен антиоксидантных свойств и возможности блокады  $\alpha_1$ -адренорецепторов (Sponer G. et al., 1987; Ruffolo R.R. Jr. et al., 1990; Nichols A.J. et al., 1991; Yue T.L. et al., 1992; Matsuda Y. et al., 2000; Воронков Л., 2001).

Карведилол эффективно снижает уровень триглицеридов, холестерина, «плохих» липопротеинов низкой плотности в крови и повышает содержание «хороших» липопротеинов высокой плотности. При этом толерантность к глюкозе под влиянием карведилола не изменяется (Sponer G. et al., 1987; Ruffolo R.R. Jr. et al., 1990; Воронков Л., 2001).

Известно, что ХСН сопровождается изменением гемодинамических характеристик и структуры миокарда — этот патологический процесс получил название «ремоделирование миокарда». Исследователи из Южного Уэльса (Австралия) сообщили о том, что у пациентов с ХСН, которые в течение 2 лет постоянно принимали карведилол, наблюдалось существенное уменьшение конечного систолического и конечного диастолического размера ЛЖ, что свиде-

тельствует о восстановлении сократительной способности миокарда и улучшении эвакуации крови из полости ЛЖ (Lechat P. et al., 1998; Fonarow G.C. et al., 2007).

На сегодня Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology — ESC) рекомендует назначение ББА всем пациентам со стабильной ХСН легкого, среднего или тяжелого течения (II–IV ФК) в качестве стандартного лечения вместе с ИАПФ и диуретиками при отсутствии противопоказаний. Однако на практике многие врачи не следуют данным рекомендациям — только около 1/3 больных с ХСН получают ББА, тогда как ИАПФ назначают 2/3 больных (Komajda M. et al., 2005). Кроме того, ББА применяют в более низких дозах, чем те, которые признаны целевыми в клинических исследованиях. В частности, ББА часто не назначают пациентам пожилого возраста, особенно с сопутствующей патологией, хотя данная группа больных обладает высокими рисками и особенно нуждается в подобном лечении. В практической деятельности не всегда легко титровать до целевых доз одновременно и ИАПФ, и ББА. Традиционно первым назначаемым препаратом, как правило, оказывается ИАПФ.

В соответствии с международными рекомендациями, основанными на перечисленных клинических исследованиях, для достижения лучших результатов необходимо стремиться к достижению целевых ББА. Следует признать, что данная задача подчас оказывается невыполнимой, особенно у пациентов пожилого возраста. Однако важно придерживаться тенденции к получению максимальной блокады  $\beta_1$ -адренорецепторов путем назначения максимальной индивидуально переносимой дозы. Рекомендуется назначать терапию с низких доз, а титрацию проводить постепенно, обычно с интервалами около 2 нед (табл. 2). Эффекта, как правило, удается достичь через 8–12 нед лечения (Стародубцев А.К. и соавт., 2004; Hunt S.A., 2005; Мареев В.Ю. и соавт., 2007; Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., 2008; Dickstein K. et al., 2008).

Принципами этапного лечения ББА ХСН являются:

- назначение ББА всем пациентам с ХСН при отсутствии специфических противопоказаний;
- медленная титрация с повышением дозы, которая заканчивается при до-

**Таблица 1** Особенности ББА, применяемых при ХСН (Мареев В.Ю. и соавт., 2006)

Препарат	$\beta_1$ -Селективность	Вазодилатация	Блокада $\alpha_1$ -адренорецепторов	Антиоксидантные свойства
Бисопролол	++	–	–	–
Карведилол	–	+	+	+
Метопролол	++	–	–	–
Небиволл	++	+	–	–

**Таблица 2** Схема титрации целевой дозы ББА при лечении ХСН

Препарат	Начальная доза, мг/сут	Этапы титрации, мг/сут*	Целевая доза, мг/сут	Кратность приема в сутки
Бисопролол	1,25	1,25–2,5–3,75–5–7,5–10	10	1 раз
Карведилол	3,125	3,125–6,25–12,5–25–50	50	2 раза
Метопролол пролонгированного действия	12,5	12,5–25–50–100–200	200	1 раз
Небиволл	1,25	1,25–2,5–3,75–5–7,5–10	10	1 раз

\*Доза препарата повышается каждые 2 нед при условии хорошей переносимости предшествующей дозы.

стижении целевых или максимально переносимых значений;

- понижение дозы предпочтительнее, чем полная отмена.

Больной должен быть предупрежден, что не следует ожидать быстрого регресса симптоматики, вероятно и некоторое временное ухудшение, которое ни в коем случае не означает, что препарат необходимо отменить. В случае если у пациентов во время титрации усиливаются симптомы сердечной недостаточности или появляются другие нежелательные явления, предлагается применять диуретики или другие препараты. При исчезновении на этом фоне побочных явлений целесообразно продолжить титрацию до целевых или максимально переносимых доз. Некоторым пациентам требуется более длительный период титрации, а также временное снижение дозы ББА (Jaarsma T., van Veldhuisen D.J., 2008).

Таким образом, за прошедшие десятилетия кардинально изменилось отношение к ББА в лечении ХСН. В настоящее время ББА отводится одно из первых мест в лекарственном списке при ХСН вне зависимости от ее генеза наравне с ИАПФ. Препаратами этой группы с доказанным положительным эффектом являются бисопролол, карведилол, метопролол пролонгированного действия и небиволол. ББА снижают смертность при ХСН вне зависимости от причин, уменьшают количество госпитализаций. ББА необходимо назначать сразу после установления диагноза ХСН как препараты, надежно снижающие риск внезапной смерти, наиболее высокий в 1-й год заболевания. Регулярное применение ББА положительно влияет на ремоделированное сердце и сосуды, создавая условия для понижения ФК ХСН. Лечение ББА следует проводить индивидуально, с постепенным повышением доз до рекомендованных целевых значений (Dargie H.J., 2001; Packer M., 2001; Remme W.J. et al., 2001; Рылова А.К., Розанов А.В., 2003; Hunt S.A., 2005; Swedberg K. et al., 2005; Мареев В.Ю. и соавт., 2007; Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., 2008; Dickstein K. et al., 2008).

## Результаты собственного исследования

Цель нашего исследования — изучение эффективности и безопасности ББА Кардиостад (действующее вещество — карведилол, производитель — фармацевтическая фирма «STADA», Германия) в комплексном лечении больных с ХСН ишемической этиологии.

## Объект и методы исследования

Обследованы 30 больных (21 мужчина и 9 женщин) с ИБС (стабильная стенокардия напряжения II–III ФК, 7 пациентов пере-

несли инфаркт миокарда) и эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) 1-й и 2-й степени, осложнившихся ХСН II–III ФК, величина ФВ ЛЖ —  $35,64 \pm 2,81$ . У всех пациентов наблюдалась постоянная тахисистолическая форма ФП. В исследование вошли больные в возрасте от 54 до 72 лет (средний возраст —  $62,1 \pm 6,9$  года). Стаж существования эссенциальной АГ составил  $5,8 \pm 2,7$  года. Диагноз эссенциальной АГ устанавливали при исключении всех причин, которые могли бы вызывать симптоматическую АГ. В исследование не включали пациентов, перенесших в предыдущие 2 мес острое нарушение мозгового кровообращения или острый коронарный синдром, а также больных с пороками сердца, декомпенсированным сахарным диабетом, хроническими неспецифическими заболеваниями легких, дыхательной недостаточностью, хронической почечной недостаточностью, хроническими заболеваниями печени.

Участникам исследования на фоне базисной терапии (ацетилсалициловая кислота — 100 мг ежедневно после еды; нитраты при необходимости — нитроглицерин сублингвально или в аэрозоле; гидрохлоротиазид — 25 мг ежедневно утром; спиронолактон — 25 мг ежедневно утром; Витоприл — действующее вещество — лизиноприл, производитель — фармацевтическая фирма «STADA» (Германия) — 10 мг ежедневно; аторвастатин — 20 мг ежедневно вечером) был назначен ББА с дополнительными вазодилатирующими свойствами Кардиостад (действующее вещество — карведилол, производитель — фармацевтическая фирма «STADA», Германия).

Схема титрации Кардиостада представлена в табл. 3

Титрация завершилась на максимальной переносимой дозе Кардиостада в сутки.

Оценку эффективности лечения проводили на основе выраженности ишемии миокарда по данным суточного мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ), динамики артериального давления (АД) («очень хороший» антигипертензивный эффект — через 3 мес лечения показатели АД не превышали 140/90 мм рт. ст.; «хороший» — в конце периода наблюдения систолическое АД снижалось на  $\geq 20$  мм рт. ст., а диастолическое АД на  $\geq 10$  мм рт. ст.; «неудовлетворительный» — снижение систолического АД  $< 20$  мм рт. ст. и/или снижение диастолического АД  $< 10$  мм рт. ст.), динамики частоты сокращений желудочков, толерантности к физическим нагрузкам по данным 6-минутного теста с ходьбой, а также субъективных жалоб пациента (боль и дискомфорт в области сердца, потребность в нитратах, ощущение сердцебиений, головная боль, головокружение, выраженность отеков, потребность в диуретиках, общая сла-

бость, быстрая утомляемость). Степень выраженности жалоб определяли согласно шкале: 0 — отсутствие жалоб, 1 — незначительная выраженность, 2 — умеренная выраженность, 3 — значительная выраженность симптома.

Переносимость назначенного лечения оценивали следующим образом: «отлично» — побочные эффекты в течение периода наблюдения не возникали; «хорошо» — возникали побочные эффекты, не требующие отмены препарата; «неудовлетворительно» — возникали побочные эффекты, требующие отмены терапии.

Всем включенным в исследование пациентам, кроме общего клинического обследования, измеряли АД в кабинете врача (офисное АД), проводили общий анализ крови и мочи, определяли биохимические показатели крови, регистрировали ЭКГ, выполняли эхокардиографию (эхоКГ), суточное мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование АД и 6-минутный нагрузочный тест (ходьба). Показатели систолической функции и ремоделирования ЛЖ изучали и рассчитывали на основании данных стандартного эхоКГ-исследования (Schiller N.B. et al., 1989).

Период наблюдения составил 6 мес.

## Результаты и их обсуждение

У всех пациентов, включенных в исследование, на фоне рекомендованной терапии наблюдалось улучшение самочувствия и повышение работоспособности, уменьшение выраженности боли и ощущений дискомфорта в области сердца в 2,5 раза, уменьшение потребности в нитратах в 2 раза, уменьшение ощущения сердцебиений в 2,5 раза, интенсивности головной боли и головокружений, выраженности отеков, потребности в диуретиках (рис. 1).

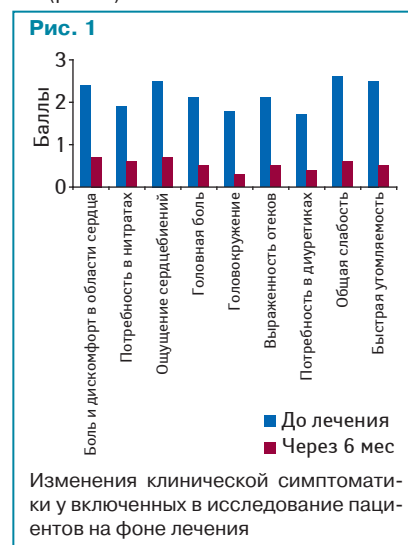


Таблица 3

Схема титрации Кардиостада

T <sub>0</sub> (начало приема препарата)	T <sub>1</sub> (через 2 нед)	T <sub>2</sub> (через 4 нед)	T <sub>3</sub> (через 6 нед)	T <sub>4</sub> (через 8 нед)
3,125 мг/сут в 2 приема	6,25 мг/сут в 2 приема	12,5 мг/сут в 2 приема	25 мг/сут в 2 приема	50 мг/сут в 2 приема

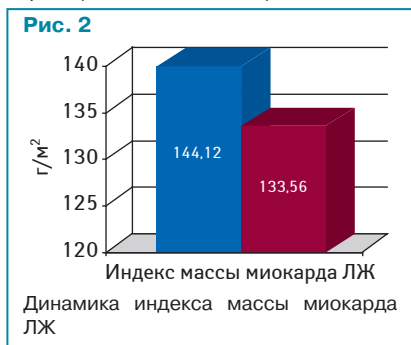
По данным суточного мониторирования ЭКГ в конце периода наблюдения отмечалось достоверное снижение среднесуточной частоты сокращений желудочков (в среднем на 36%), значительное уменьшение количества эпизодов ишемии, средней продолжительности болевых приступов (в среднем — на 63%), безболевого ишемии миокарда и суммарной суточной продолжительности ишемии, эктопической активности (желудочковых экстрасистол) (табл. 4).

Как известно, критерием эффективности контроля темпа сокращений желудочков у пациентов с ФП является соблюдение следующих условий: по данным суточного мониторирования ЭКГ среднесуточная частота сокращений желудочков не превышает 80 уд./мин и среднечасовая частота сокращений желудочков не превышает 100 уд./мин (Van Gelder I.C. et al., 2002; Сычев О.С., 2007). Учитывая, что по данным суточного мониторирования ЭКГ у включенных в исследование пациентов среднесуточная частота сокращений желудочков составила 71,4±2,0 уд./мин и отсутствовали эпизоды, когда среднечасовая частота сокращений желудочков превышала 100 уд./мин, следует сделать вывод об адекватном контроле темпа сокращений желудочков на фоне приема Кардиостада.

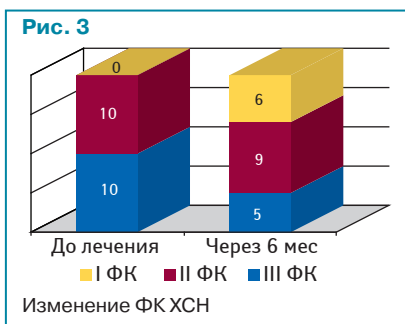
Через 6 мес лечения очень хороший эффект антигипертензивной терапии (показатели АД не превышали 140/90 мм рт. ст.) получен у 100% пациентов.

В конце периода наблюдения выявлено достоверное уменьшение размера левого предсердия, конечного систолического объема, конечного диастолического объема, увеличение ФВ (в среднем — на 9%) (табл. 5), зафиксировано достоверное снижение индекса массы миокарда ЛЖ (рис. 2).

Прием Кардиостада в течение 6 мес сопровождался достоверным уменьшением функциональных объемов ЛЖ и возрастанием его ФВ, что соответствует данным других исследований по карведилолу с сопоставимым сроком приема данного препарата (Basu S. et al., 1997)



Через 6 мес лечения зарегистрировано достоверное увеличение пройденной дистанции по данным 6-минутного нагрузочного теста с ходьбой (с 252,3±19,4 до 363,5±23,8 м). В среднем дистанция 6-минутной ходьбы возросла на 44%. Улучшение ФК ХСН отмечалось у 11 больных (рис. 3).



Средняя доза Кардиостада у включенных в исследование пациентов составила 38,4±7,8 мг/сут.

Переносимость назначенной терапии у всех включенных в исследование больных расценивалась как «отличная» — побочные эффекты в течение периода наблюдения не возникали. Кроме того, следует отметить, что длительный прием Кардиостада на фоне базисной терапии не приводил к негативным изменениям лабораторных показателей (табл. 6).

В целом, полученные нами данные об эффективности и безопасности карведилола (Кардиостада) в лечении пациентов с ХСН, положительном влиянии на ремоделирование ЛЖ согласуются с данными других исследований по карведилолу за аналогичный период (Basu S. et al., 1997), что наряду с обширной доказательной базой (исследования PRECISE, MONICA, CAPRICORN, COPERNICUS) дает основания широко применять этот препарат в лечении пациентов с ХСН (Воронков Л.Г. и соавт., 2006).

### Выводы

Комплексное лечение пациентов с АГ 1-й и 2-й степени и стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, осложнившихся ХСН II–III ФК, с применением Кардиостада

способствует улучшению самочувствия и повышению работоспособности пациентов, уменьшению выраженности боли и ощущений дискомфорта в области сердца, снижению потребности в нитратах, уменьшению сердцебиений, интенсивности головной боли и головокружений, выраженности отеков, потребности в диуретиках.

Применение Кардиостада в комплексной терапии пациентов с АГ 1-й и 2-й степени и стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, осложнившихся ХСН II–III ФК, достоверно уменьшает количество эпизодов ишемии за сутки, среднюю продолжительность болевых приступов и безболевого ишемии миокарда, суммарную суточную продолжительность ишемии.

Применение Кардиостада обеспечивает надежный контроль частоты желудочковых сокращений, приводит к снижению эктопической активности (желудочковых экстрасистол) у пациентов с постоянной формой ФП АГ 1-й и 2-й степени, стабильной стенокардией напряжения II–III ФК и ХСН II–III ФК.

У пациентов с эссенциальной АГ 1-й и 2-й степени и стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, осложнившихся ХСН II–III ФК, применение Кардиостада в комплексной терапии обеспечивает надежный контроль показателей АД — целевой уровень АД через 6 мес лечения наблюдался у 100% больных.

Применение Кардиостада в комплексной терапии пациентов с АГ 1-й и 2-й степени и стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, осложнившихся ХСН II–III ФК, способствует положительной динамике эхоКГ-показателей (уменьшение размеров левого предсердия, снижение конечного систолического и диастолического объемов, увеличение ФВ), приводит к улучшению ФК ХСН.

**Таблица 4** Результаты суточного мониторирования ЭКГ

Показатель	До лечения	Через 6 мес
Среднесуточная частота сердечных сокращений, уд./мин	112,3±10,2	71,4±4,2*
Эпизоды ишемии за сутки	8,1±1,9	0,8±0,2*
Средняя продолжительность болевых приступов, мин	7,1±1,6	2,6±0,7*
Безболевого ишемии миокарда, мин	26,8±4,3	5,3±1,4*
Суммарная суточная продолжительность ишемии, мин	84,3±10,2	71,4±2,0*
Количество желудочковых экстрасистол за сутки	524±31,4	41,8±5,3*

**Таблица 5** Результаты эхоКГ-исследования

Показатель	До лечения	Через 6 мес
ФВ ЛЖ, %	35,64±2,81	44,82±3,12*
Конечный систолический объем ЛЖ, мл	155,21±6,42	107,36±5,06*
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл	241,15±13,12	194,56±8,74*
Толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, см	1,46±0,11	1,27±0,07*
Размер левого предсердия, см	5,47±0,14	4,82±0,11*

**Таблица 6** Изменения лабораторных показателей на фоне лечения

Показатель	До лечения	Через 6 мес
Общий холестерин, ммоль/л	6,34±0,41	4,49±0,28*
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	3,42±0,21	2,35±0,19*
Триглицериды, ммоль/л	2,82±0,26	1,91±0,16*
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	0,89±0,12	1,04±0,14
Глюкоза крови, моль/л	4,5±0,8	4,3±0,7
Аланинаминотрансфераза, ед./л	29±4	30±5
Аспартатаминотрансфераза, ед./л	24±3	22±2
Креатинин, мкмоль/л	93±14	91±12
Мочевая кислота, мкмоль/л	365±34	351±29
Мочевина, ммоль/л	7,4±1,2	7,6±1,4

\*В табл. 4–6 статистически достоверная разница (p<0,05).

Комплексное лечение больных с АГ 1-й и 2-й степени и стабильное стенокардией напряжения II–III ФК, осложнившихся ХСН II–III ФК, с применением Кардиостада хорошо переносится пациентами, не приводит к возникновению побочных эффектов, требующих отмены терапии, а также к негативным изменениям лабораторных показателей.

## Литература

- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю.** (2008) Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины. Кардиология, 2: 6–16.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю.** (2001) Особенности применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента при хронической сердечной недостаточности. Consilium Medicum. 4(2) ([http://old.consilium-medicum.com/media/heart/01\\_04/191.shtml](http://old.consilium-medicum.com/media/heart/01_04/191.shtml)).
- Бокарев И.Н., Аксенова М.Б., Великов В.К.** (2006) Сердечная недостаточность острая и хроническая. Практическая медицина, Москва, 176 с.
- Воронков Л.** (2001) Выбор оптимального блокатора  $\beta$ -адренорецепторов для лечения больных с хронической сердечной недостаточностью. Doctor, 4(8): 28–29.
- Воронков Л.Г., Амосова К.М., Багрій А.Е. та ін.; Робоча група Української асоціації кардіологів** (2006) Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостаточності у дорослих. Укр. кардіол. журн., 5: 107–117.
- Воронков Л.Г., Дзяк Г.В., Амосова Е.Н. и др.** (2006) Результаты украинского многоцентрового исследования КОРИОЛАН (КОРИОЛ — альтернатива насосной недостаточности сердца). Укр. кардіол. журн., 5: 8–14.
- Воронков Л.Г., Яновский Г.В., Устименко Е.В., Семененко О.И.** (2003) Препараты 5-летней выживаемости больных и индивидуальное прогнозирование течения клинически манифестированной хронической сердечной недостаточности. Укр. мед. часопис, 6(38): 106–109 (<http://www.umj.com.ua/archive/38/527.html>, [http://www.umj.com.ua/archive/38/pdf/527\\_rus.pdf](http://www.umj.com.ua/archive/38/pdf/527_rus.pdf)).
- Гуревич М.А.** (2008) Хроническая сердечная недостаточность: руководство для врачей. 5-е изд., перераб. и доп., Практическая медицина, Москва, 414 с.
- Лишневская В.Ю.** (2005) Антитромботическая терапия фибрилляции предсердий. Кровообращение гемостаз, 2: 91–97.
- Мазур Н.А.** (2003) Фибрилляция предсердий. Клин. фармакол. и терапия, 3: 32–35.
- Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др.** (2007) Национальные Рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр), Сердечная недостаточность, 8(2): 1–35 (<http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/hf.pdf>).
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Киктев В.Г. и др.** (2004) Инсульт и другие тромбоемболические осложнения при мерцании предсердий. Ч. 1. Распространенность и факторы риска. Кардиология, 3: 83–86.
- Раков А.А., Хохлов А.Л., Федоров В.Н. и др.** (2003) Фармакоэпидемиология хронической сердечной недостаточности у амбулаторных больных. Качеств. клин. практика, 2: 40–43.
- Рылова А.К., Розанов А.В.** (2003) Терапия бета-блокаторами в специальных группах пациентов, страдающих ХСН (обзор результатов анализа в подгруппах исследований CIBIS II, COMET, Sopernicus и MERIT HF). Сердце, 2: 193–196.
- Рябенко Д.В.** (2001) Выживаемость и факторы риска у больных с хронической сердечной недостаточностью (результаты длительного проспективного наблюдения). Лік. справа, Врачеб. дело, 1: 67–70.
- Свищенко Е.П.** (2001) Сердечная недостаточность у больных с артериальной гипертензией. Doctor, 4(8): 40–44.
- Сичов О.С., Солов'ян Г.М., Срібна О.В. та ін.** (2006) Європейське оглядове дослідження фібриляції передсердь: результати, отримані в Україні (клініко-демографічні показники). Укр. кардіол. журн., 1: 30–34.
- Срібна О.В.** (2005) Епідеміологічний аналіз поширеності фібриляції передсердь у міській неорганізованій популяції. Здоров'я України, 21(130): 16.
- Стародубцев А.К., Архипов В.В., Белюкова Г.А. и др.** (2004) Терапия хронической сердечной недостаточности с позиций доказательной медицины. Качеств. клин. практика, 2: 49–66.
- Сычев О.С.** (2007) Руководство Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий. Therapia, 2: 5–12.
- Basu S., Senior R., Raval U. et al.** (1997) Beneficial effects of intravenous and oral carvedilol treatment in acute myocardial infarction. A placebo-controlled, randomized trial. Circulation, 96(1): 183–191.
- Bonneux L., Barendregt J.J., Meeter K. et al.** (1994) Estimating clinical morbidity due to ischemic heart disease and congestive heart failure: the future rise of heart failure. Am. J. Public Health, 84(1): 20–28.
- Bristow M.R.** (2000)  $\beta$ -adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. Circulation, 101(5): 558–569.
- Cleland J.G.** (2002) Contemporary management of heart failure in clinical practice. Heart, 88(Suppl. 2): ii5–8.
- Cleland J.G., Cohen-Solal A., Aguilar J.C. et al.; IMPROVEMENT of Heart Failure Programme Committees and Investigators. Improvement programme in evaluation and management; Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of The European Society of Cardiology** (2002) Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. Lancet, 360(9346): 1631–1639.
- Cohn J.N., Levine T.B., Olivari M.T. et al.** (1984) Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. N. Engl. J. Med., 311(13): 819–823.
- Colucci W.S., Packer M., Bristow M.R. et al.** (1996) Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. Circulation, 94(11): 2800–2806.
- Dargie H.J.** (2001) Carvedilol post-infarct survival controlled evaluation (CAPRICORN): a multinational, randomized, double blind study on the effects of carvedilol on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after MI. 50th Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology, 2001.
- Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al.; European Society of Cardiology; Heart Failure Association of the ESC (HFA); European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)** (2008) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur. J. Heart. Fail., 10(10): 933–989.
- Endo A.** (2000) Comparison between ischemic and non-ischemic heart disease in carvedilol therapy for chronic heart failure. Abstracts of the 20th Annual Meeting and Scientific Sessions of the International Society for Heart and Lung Transplantation, 2000, April 5–8, Osaka, Japan.
- Fonarow G.C., Abraham W.T., Albert N.M. et al.; OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators** (2007) Carvedilol use at discharge in patients hospitalized for heart failure is associated with improved survival: an analysis from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). Am. Heart J., 153(1): 82.e1–11.
- Fuster V., Rydén L.E., Cannom D.S. et al.; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society** (2006) ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). J. Am. Coll. Cardiol., 48(4): 854–906.
- Grady K.L.** (2000) Beta blockade in advanced heart failure: beneficial in nearly every setting. Abstracts of the 20th Annual Meeting and Scientific Sessions of the International Society for Heart and Lung Transplantation, 2000, April 5–8, Osaka, Japan.
- Hunt S.A.; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure)** (2005) ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). J. Am. Coll. Cardiol., 46(6): e1–82.
- Jaarsma T., van Veldhuisen D.J.** (2008) When, how and where should we «coach» patients with heart failure: the COACH results in perspective. Eur. J. Heart Fail., 10(4): 331–333.
- Kannel W.B., Abbott R.D., Savage D.D., McNamara P.M.** (1982) Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. N. Engl. J. Med., 306(17): 1018–1022.
- Komajda M., Follath F., Swedberg K. et al.** (2003) The EuroHeart Failure Survey program — a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. Eur. Heart J., 24(5): 464–474.
- Komajda M., Lapuerta P., Hermans N. et al.** (2005) Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. Eur. Heart J., 26(16): 1653–1659.
- Kotlyar E.** (2000a) Reverse left ventricular remodeling in response to carvedilol occurs independently of the baseline heart rate. Abstracts of the 20th Annual Meeting and Scientific Sessions of the International Society for Heart and Lung Transplantation, 2000, April 5–8, Osaka, Japan.
- Kotlyar E.** (2000b) Tolerability of carvedilol in patients with asthma or chronic obstructive airway disease. Abstracts of the 20th Annual Meeting and Scientific Sessions of the International Society for Heart and Lung Transplantation, 2000, April 5–8, Osaka, Japan.
- Lakshminarayan K., Solid C.A., Collins A.J. et al.** (2006) Atrial fibrillation and stroke in the general medicare population; a 10-year perspective (1992–2002). Stroke, 37(8): 1969–1974.
- Lawless C.E.** (2000) Can beta blockers be safely titrated in patients with abnormal pulmonary function tests? Abstracts of the 20th Annual Meeting and Scientific Sessions of the International Society for Heart and Lung Transplantation, 2000, April 5–8, Osaka, Japan.
- Lechat P., Packer M., Chalon S. et al.** (1998) Clinical effects of  $\beta$ -adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. Circulation, 98(12): 1184–1191.
- Levine H.J.** (1997) Rest heart rate and life expectancy. J. Am. Coll. Cardiol., 30(4): 1104–1106.

**Levy D., Kenchaiah S., Larson M.G. et al.** (2002) Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *New Engl. J. Med.*, 347(18): 1397–1402.

**Matsuda Y., Akita H., Terashima M. et al.** (2000) Carvedilol improves endothelium-dependent dilatation in patients with coronary artery disease. *Am. Heart J.*, 140(5): 753–759.

**McMurray J., Stewart S.** (2003) The burden of heart failure. *Eur. Heart J.*, 4(suppl D): D50–D58.

**Metra M., Nodari S., Dei Cas L.** (2001)  $\beta$ -blockade in heart failure: selective versus nonselective agents. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 1(1): 3–14.

**Mosterd A., Cost B., Hoes A.W. et al.** (2001) The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur. Heart J.*, 22(15): 1318–1327.

**Mosterd A., Hoes A.W.** (2007) Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 93(9): 1137–1146.

**Nichols A.J., Gellai M., Ruffolo R.R. Jr.** (1991) Studies on the mechanism of arterial vasodilatation produced by the novel antihypertensive agent, carvedilol. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 5(1): 25–38.

**Nieuwlaart R., Capucci A., Camm A.J. et al.; European Heart Survey Investigators** (2005) Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur. Heart J.*, 26(22): 2422–2434.

**Nuttall S.L., Langford N.J., Kendall M.J.** (2001)  $\beta$ -blockers in heart failure. 2. Mode of action. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 26(1): 1–4.

**Packer M.** (2001) The carvedilol prospective randomized cumulative survival trial (COPERNICUS): A multicenter randomized, double-blind placebo controlled study to determine the effect of carvedilol on mortality in patients with severe chronic heart failure. 50th Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology.

**Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al.** (1996) 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.*, 334(21): 1349–1355.

**Packer M., Coats A.J., Fowler M.B. et al.** (2001) Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 344(22): 1651–1658.

**Packer M., Poole-Wilson P.A., Armstrong P.W. et al.** (1999) Comparative effects of low

and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*, 100(12): 2312–2318.

**Prystowsky E.** (2000) Management of atrial fibrillation: the therapeutic options and clinical decisions. *Am. J. Cardiol.*, 85(10A): 3D–11D.

**Remme W.J., Swedberg K.; Task force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology** (2001) Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 22(17): 1527–1560.

**Ruffolo R.R. Jr., Gellai M., Hieble J.P. et al.** (1990) The pharmacology of carvedilol. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 38(Suppl. 2): S82–S88.

**Schiller N.B., Shah P.M., Crawford M. et al.** (1989) Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J. Am. Soc. Echo.*, 2(5): 358–367.

**Sponer G., Bartsch W., Strein K. et al.** (1987) Pharmacological profile of carvedilol as a  $\beta$ -blocking agent with vasodilating and hypotensive properties. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 9(3): 317–327.

**Sponer G., Strein K., Bartsch W. et al.** (1992) Vasodilatory action of carvedilol. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 19(Suppl. 1): S5–S11.

**Stewart S., MacIntyre K., Hole D.J. et al.** (2001) More «malignant» than cancer. Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, 3(3): 315–322.

**Swedberg K., Cleland J., Dargie H. et al.** (2005) Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 26(11): 1115–1140.

**Tendera M.** (2005) Epidemiology, treatment, and guidelines for the treatment of heart failure in Europe. *Eur. Heart J.*, 7(Suppl. J): J5–J9.

**Van Gelder I.C., Hagens V.E., Bosker H.A. et al.** (2002) A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.*, 347(23): 1834–1840.

**Yue T.L., Cheng H.Y., Lysko P.G. et al.** (1992) Carvedilol, a new vasodilator and  $\beta$ -adrenoceptor antagonist, is an antioxidant and free radical scavenger. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 263(1): 92–98.

## Сучасні уявлення про роль блокаторів бета-адренорецепторів у лікуванні хронічної серцевої недостатності: особливості клінічного застосування карведилолу

Г.В. Дзяк, О.О. Ханюков

**Резюме.** У статті детально висвітлено сучасні уявлення про роль блокаторів бета-адренорецепторів у лікуванні хронічної серцевої недостатності. Особлива увага приділена особливостям клінічного застосування карведилолу.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, лікування, блокатори бета-адренорецепторів, карведилол.

## Modern aspects of beta-blockers administration in treatment of chronic heart failure: features of clinical usage of carvedilol.

G.V. Dzyak, A.A. Khanyukov

**Summary.** Modern aspects of beta-blockers administration in treatment of chronic heart failure are presented in the article. The questions of clinical usage of carvedilol are considered in detail.

**Key words:** chronic heart failure, treatment, beta-blockers, carvedilol.

### Адрес для переписки:

Дзяк Георгий Викторович  
49044, Днепропетровск,  
ул. Дзержинского, 9.  
E-mail: alex1313@dsma.dp.ua

## Реферативна інформація

### Врачи Великобритании обеспокоены последствиями приема препаратов, купленных через интернет

По материалам news.bbc.co.uk;  
www.dailymail.co.uk; www.telegraph.co.uk;  
www.theherald.co.uk

К каждому четвертому врачу Великобритании обращаются пациенты, пострадавшие от негативных последствий, вызванных применением целого ряда приобретенных через интернет лекарственных средств. Об этом 16 апреля сообщило издание «The Daily Telegraph» со ссылкой на исследование, опубликованное в журнале «GP». Кроме того, еще 8% врачей высказали предположение, что, возможно, сталкивались с такими случаями. Так, среди этих препаратов называют средства для лечения бессонницы, тревоги, коррекции массы тела, а также контрафактный препарат для применения при эректильной дисфункции. Среди опрошенных 423 врачей 85% высказались за более жесткие правила, которые регулируют деятельность online-аптек, и только 15%

отметили, что такое ужесточение не является необходимым.

Данные результаты, сообщает издание, говорят о том, что пациенты должны быть осторожными, приобретая препараты в online-аптеках, особенно учитывая распространенность поддельных лекарств. Так, если пациентам не доступны рецептурные лекарственные средства без назначения врача, а при отпуске из аптеки ОТС-препаратов больной может получить консультацию фармацевта, который также взвешивает вероятность развития аллергических реакций и взаимодействий препаратов, то при приобретении через интернет такой контроль со стороны специалистов полностью исключен.

Доктор Сара Джарвис (Sarah Jarvis), представитель Королевской коллегии врачей общей практики (Royal College of General Practitioners), отметила, что она вовсе не удивлена такими результатами: анализ лекарственных средств, покупаемых через интернет, показал, что большая доля этих препаратов является контрафактом и многие из них содержат очень небезопасные ингредиенты.