

# РАННІ ЕФЕКТИ ПРИЗНАЧЕННЯ КАРВЕДИЛОЛУ\* В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВАЖКОЮ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

## Результати дослідження COPERNICUS

### Скорочений виклад

H. Krum, E. B. Roecker, P. Mohacsi et al.  
JAMA, 2003;289(6):712–718

Бета-блокатори подовжують життя і знижують ризик прогресування захворювання в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН), але, незважаючи на їх доведену позитивну роль у клінічній практиці, вони застосовуються недостатньо. Частково це можна пояснити занепокоєністю лікарів тим, що розпочати лікування таких хворих бета-блокатором складно і це вимагає спеціального досвіду. У пацієнтів із ХСН, які починають приймати бета-блокатор, може знизитись артеріальний тиск, а також відбуватись затримка натрію, що може призвести до симптоматичної гіпотензії і/або погіршення серцевої недостатності протягом перших 4–8 тижнів лікування. Крім того, багато лікарів вважають, що позитивні ефекти бета-блокаторів виникають пізно і, таким чином, їх вплив на полегшення симптомів, частоту госпіталізацій і смертність можуть не відзначатися протягом багатьох місяців. Отже, занепокоєння лікарів тим, що розпочинання терапії бета-блокатором супроводжується суттєвими ризиком і не відразу дає позитивний ефект, спричинило недостатнє застосування цих важливих засобів при лікуванні серцевої недостатності.

Більшість інформації, яку ми маємо на нинішній день про реакцію пацієнтів із ХСН на терапію бета-блокаторами, отримана з неконтрольованих досліджень, тому важко визначити, з чим пов'язані виявлені ефекти, — з впливом лікування чи перебігом самої хвороби. Є лише два контрольовані дослідження (з метопрололом і бунцидололом), в яких докладно описано клінічні події, що виникли після розпочинання терапії бета-блокатором. У цих дослідженнях ініціація бета-адреноблокади добре переносилась пацієнтами з легким ступенем СН, але асоціювалась з раннім зростанням ризику погіршення СН і відміною бета-блокатора в пацієнтів з важкою СН.

Ми описуємо ініціацію лікування альфа-бета-адреноблокатором карведилолом у дослідженні COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival study). Первинним завданням дослідження COPERNICUS було оцінити довготермінові ефекти карведилолу на виживання пацієнтів з важкою СН. Загалом у дослідженні (середній термін спостереження 10,4 місяця) карведилол знизив ризик смерті на 35% порівняно з плацебо. Дослідження COPERNICUS має ідеальний дизайн, який дає змогу оцінити ранні переваги і ризики лікування, оскільки в нього включали пацієнтів з важкою СН, в яких можна було б очікувати найбільші складності розпочинання терапії бета-блокатором.

#### Методи

#### Учасники дослідження

У дослідження COPERNICUS пацієнтів залучали у 334 госпітальних центрах 21 країни з жовтня 1997 року до березня 2000 року. Пацієнтів включали, якщо вони

\* В Україні компанія КРКА зареєструвала карведилол під назвою КОРІОЛ.

мали задишку або втому у спокої або при мінімальному фізичному навантаженні принаймні протягом 2 місяців і фракцію викиду лівого шлуночка менше 25% як наслідок ішемічної чи неішемічної кардіоміопатії. Усіх пацієнтів лікували діуретиком (дозу якого коригували таким чином, щоб звести до мінімуму ступінь затримки рідини) та інгібітором АПФ або антагоністом рецепторів ангіотензину-II (за винятком тих випадків, коли пацієнт не міг їх толерувати). Лікування дигіталісом, спіронолактоном, вазодилататорами і аміодароном дозволялось, але не було обов'язковим.

Виключали пацієнтів із дослідження, якщо причина СН була зворотною або піддавалась корекції, при наявності первинного захворювання легень, нирок чи печінки, протипоказу до лікування бета-блокатором. Крім того, пацієнти не повинні були мати за останні 2 місяці операцію на серці чи ангіопластику, епізод гострої міокардіальної чи церебральної ішемії, стійкі пароксизми шлуночкової тахікардії чи пароксизми, які викликають гемодинамічну нестабільність. Пацієнтів також виключали, якщо вони отримували протягом останніх 4-х тижнів альфа-блокатор, антагоніст кальцію чи антиаритмічний препарат I класу; протягом останніх 2-х місяців — бета-блокатор чи протягом останніх 4-х днів внутрішньовенний позитивний інотропний засіб чи вазодилататор. Іншими критеріями виключення були систолічний АТ менше 85 мм рт. ст., ЧСС менше 68 ударів за хвилину, рівень креатиніну сироватки понад 214 мкмоль/л і рівень калію сироватки менше 3,5 ммоль/л чи більше 5,2 ммоль/л.

### Дизайн дослідження

У цьому подвійно-сліпому дослідженні пацієнтам рандомізовано призначали або карведилол, або плацебо на доповнення до тих стандартних медикаментів, які вони вже приймали з приводу СН. Стартовою дозою були 3,125 мг карведилолу або плацебо двічі на день, і ці дози при переносимості збільшували через 2 тижні до 6,25 мг двічі на день, через 4 тижні — до 12,5 мг двічі на день і врешті-решт цільова доза через 6 тижнів становила 25 мг двічі на день. При кожному візиті пацієнтів запитували про виникнення будь-яких клінічних подій чи побічних ефектів, визначали вітальні ознаки і вагу тіла, записували дозу досліджуваного препарату і призначали наступну дозу досліджуваного препарату, якщо пацієнт толерував препарат у дозі, меншій за 25 мг двічі на день. Метою титрування було визначити найвищу дозу препарату, яку кожен пацієнт міг толерувати. Таким чином, очікувалось, що тривалість періоду титрування повинна була становити 8 тижнів, хоча при необхідності швидкість титрування можна було сповільнити.

При необхідності дозу карведилолу чи плацебо дозволялось зменшувати чи тимчасово відмінити препарат, дози всіх інших препаратів коригувати, і дослідник міг розпочати будь-яке інше лікування, за винятком відкритого призначення бета-блокатора. Після завершення фази титрування пацієнти входили у фазу підтримуючого подвійно-сліпого лікування, яке тривало до кінця дослідження. Дослідження COPERNICUS закінчилось у березні 2000 року, коли моніторинговий комітет дослідження прийняв рішення про його припинення, оскільки було виявлено суттєвий позитивний ефект карведилолу на виживання.

### Статистичний аналіз

Основною клінічною подією вважали смерть, госпіталізацію чи відміну досліджуваного медикаменту на постійно з будь-якої причини. З використанням методу Каплана-Мейєра будували криві кумулятивної частоти цих подій з використанням підходу "час до настання першої події". Відносний ризик оцінювали з допомогою методу пропорційної регресії Кокса. Період принципового інтересу обмежи-

Таблиця 1а.

Ефект карведилолу на ризик виникнення основних клінічних подій в усіх пацієнтів, рандомізованих на лікування, протягом перших 8-ми тижнів і протягом усього дослідження

	Плацебо		Карведилол		Відносний ризик (95% ДІ)
	К-сть подій/Усього пацієнтів	Кумулятивна ч-та подій	К-сть подій/Усього пацієнтів	Кумулятивна ч-та подій	
<b>Смертність від усіх причин</b>					
Перші 8 тижнів	25/1133	2,3	19/1156	1,7	0,75 (0,41-1,35)
Усе дослідження					0,65 (0,52-0,81)
<b>Смерть або госпіталізація з будь-якої причини</b>					
Перші 8 тижнів	153/1133	14,4	134/1156	12,3	0,85 (0,67-1,07)
Усе дослідження					0,76 (0,67-0,87)
<b>Смерть, госпіталізація або відміна препарату на постійно з будь-якої причини</b>					
Перші 8 тижнів	188/1133	17,5	162/1156	14,8	0,83 (0,68-1,03)
Усе дослідження					0,76 (0,67-0,86)

Таблиця 1б.

Ефект карведилолу на ризик виникнення основних клінічних подій у пацієнтів найвищого ризику протягом перших 8-ми тижнів і протягом усього дослідження

	Плацебо		Карведилол		Відносний ризик (95% ДІ)
	К-сть подій/Усього пацієнтів	Кумулятивна ч-та подій	К-сть подій/Усього пацієнтів	Кумулятивна ч-та подій	
<b>Смертність від усіх причин</b>					
Перші 8 тижнів	15/316	5,0	3/308	1,0	0,20 (0,06-0,70)
Усе дослідження					0,61 (0,41-0,89)
<b>Смерть або госпіталізація з будь-якої причини</b>					
Перші 8 тижнів	63/316	20,9	44/308	15,0	0,71 (0,48-1,04)
Усе дослідження					0,71 (0,56-0,89)
<b>Смерть, госпіталізація або відміна препарату на постійно з будь-якої причини</b>					
Перші 8 тижнів	76/316	25,0	51/308	17,3	0,67 (0,47-0,96)
Усе дослідження					0,68 (0,54-0,84)

ли 8-ма тижнями, оскільки в цій статті зроблено акцент на ефектах лікування під час ініціації лікування і періоду титрування.

Оскільки в попередніх дослідженнях висловили занепокоєння, що пацієнти високого ризику можуть погано реагувати на призначення бета-блокатора, ефекти карведилолу оцінювали в підгрупі пацієнтів дуже високого ризику, які недавно мали серцеву декомпенсацію або дуже низьку систолічну функцію лівого шлуночка.

### Результати

Із 2289 пацієнтів, яких залучили в дослідження, 1133 рандомізовано включили у групу плацебо і 1156 — у групу карведилолу. 27,3% пацієнтів (624) недавно мали серцеву декомпенсацію або в анамнезі в них було кілька серцевих декомпенсацій, або дуже знижена систолічна функція лівого шлуночка; з них 316 рандомізовано потрапили у групу плацебо і 308 — у групу карведилолу. Обидві групи лікування не відрізнялися за вихідними характеристиками. Середній вік пацієнтів був 63,3 року, середня фракція викиду лівого шлуночка 20%, 79,7% пацієнтів були чоловіками і 62,2% мали ішемічну хворобу серця.

У більшості пацієнтів вдалось успішно провести титрування досліджуваного медикаменту до цільових доз, визначених для кожного візиту. Через 2 тижні 97,2% пацієнтів з групи плацебо і 97,1% з групи карведилолу отримували принаймні 3,125 мг препарату двічі на день. Через 4 тижні 87,6% пацієнтів з групи плацебо і 84% з групи карведилолу отримували принаймні 6,25 мг препарату двічі на день. Через 6 тижнів 79,1% пацієнтів з групи плацебо і 71,7% з групи карведилолу отримували принаймні 12,5 мг препарату двічі на день. Через 8 тижнів 70,9% пацієнтів з групи плацебо і 58,6% з групи карведилолу отримували 25 мг препарату двічі на день.

### Смертність, госпіталізації і відміна препарату на постійно протягом перших 8 тижнів

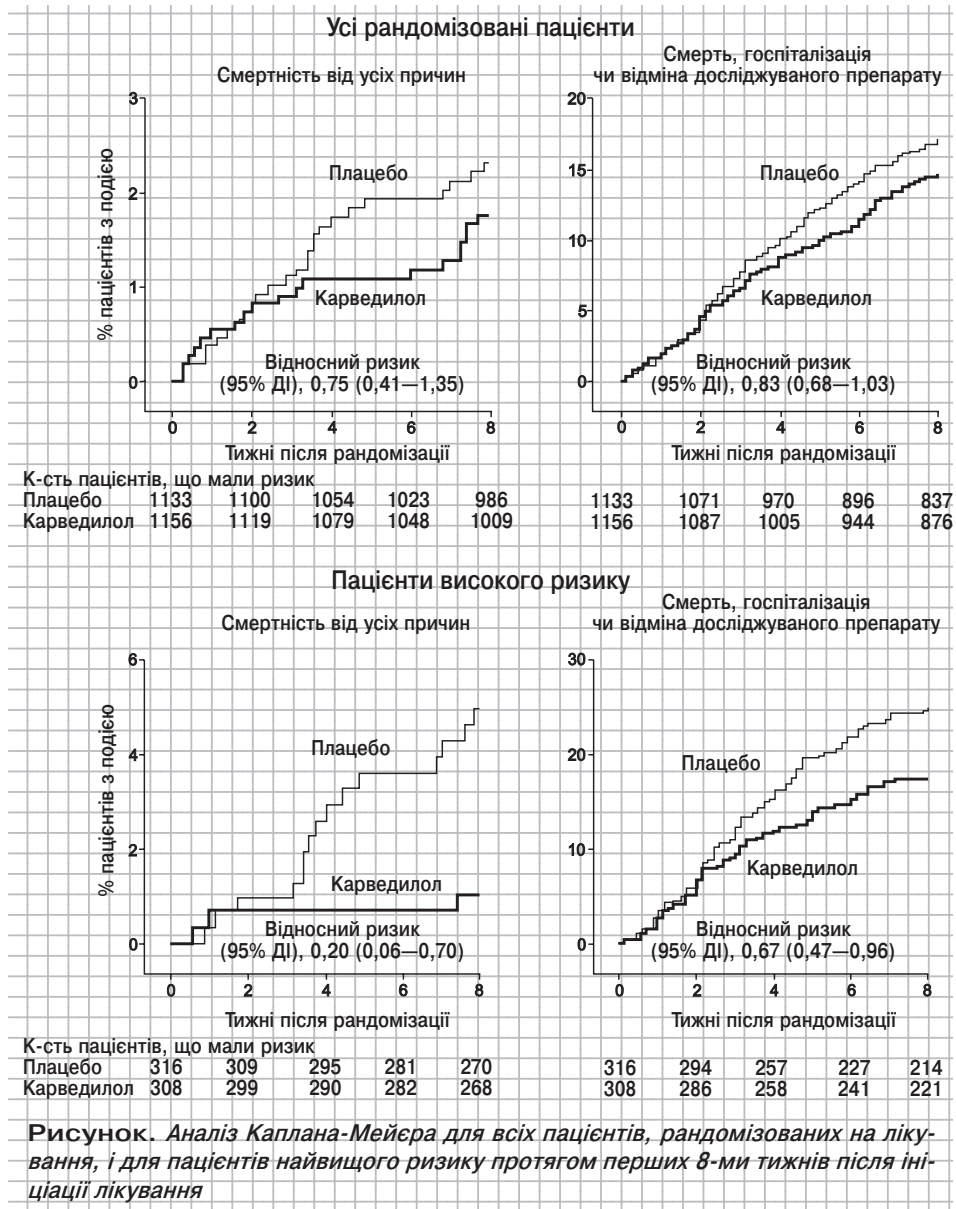
Протягом перших 8 тижнів у групі карведилолу порівняно з групою плацебо було менше пацієнтів, у яких виникли основні клінічні події, і менше пацієнтів, які померли, які померли чи були госпіталізовані, чи які померли, були госпіталізовані або їм на постійно відмінили досліджуваний препарат (див. табл. 1а). Напрямок і величина цих ефектів під час перших 8-ми тижнів лікування були подібними до тих, які виявили протягом усього періоду дослідження.

Подібні ефекти виявили для всіх трьох кінцевих точок, коли аналіз обмежили пацієнтами найвищого ризику (див. табл. 1б). У групі карведилолу порівняно з групою плацебо був нижчий ризик смерті, смерті чи госпіталізації, і смерті, госпіталізації чи відміни досліджуваного препарату. Знову ж таки, напрямок і величина цих ефектів, виявлені в цій когорті пацієнтів протягом перших 8 тижнів лікування, були подібними до тих, які спостерігали протягом усього періоду дослідження.

Криві Каплана-Мейєра свідчать, що відмінності між групою карведилолу і групою плацебо почали з'являтися уже на 14–21 день після ініціації лікування як щодо смертності від усіх причин, так і щодо комбінованої кінцевої точки смерті, госпіталізації чи відміни досліджуваного препарату; це ж стосується аналізу, обмеженого групою пацієнтів найвищого ризику (див. рисунок).

### Зміни вітальних ознак протягом перших 8-ми тижнів лікування

У кінці 8-го тижня лікування відзначили незначні зміни середнього систолічного АТ (група плацебо —  $-2,0 \pm 0,5$  мм рт. ст., група карведилолу —  $-3,6 \pm 0,5$  мм рт. ст.) і діастолічного АТ (група плацебо —  $-1,8 \pm 0,3$  мм рт. ст., група карведилолу —  $-2,7 \pm 0,3$  мм рт. ст.). До кінця 8-го тижня ЧСС прогресивно сповільнювалась



у групі карведилолу із збільшенням дози медикаменту і тривалості лікування (група плацебо —  $-2,2 \pm 0,4$  уд. за хв., група карведилолу —  $-12,5 \pm 0,4$  уд. за хв.). Вага тіла не змінилась у жодній групі лікування.

### Несприятливі клінічні події під час перших 8-ми тижнів лікування

Загалом 59 пацієнтів у групі плацебо (5,2%) і 51 пацієнт у групі карведилолу припинили приймати досліджуваний препарат з будь-якої іншої причини, ніж смерть. Не було відмінності між групами плацебо і карведилолу щодо числа пацієнтів

Таблиця 2.  
Побічні ефекти протягом перших 8-ми тижнів

	К-сть (%)	
	Плацебо	Карведилол
<b>Усі рандомізовані пацієнти</b>		
	N=1133	N=1156
<b>Брадикардія</b>		
Серйозний побічний ефект	1 (0,1)	10 (0,9)
Доза препарату зменшена внаслідок побічного ефекту	3 (0,3)	27 (2,3)
Препарат відмінено внаслідок побічного ефекту	0	4 (0,3)
<b>Запаморочення</b>		
Серйозний побічний ефект	4 (0,4)	5 (0,4)
Доза препарату зменшена внаслідок побічного ефекту	22 (1,9)	67 (5,8)
Препарат відмінено внаслідок побічного ефекту	3 (0,3)	10 (0,9)
<b>Набряки</b>		
Серйозний побічний ефект	5 (0,4)	3 (0,3)
Доза препарату зменшена внаслідок побічного ефекту	3 (0,3)	11 (1,0)
Препарат відмінено внаслідок побічного ефекту	2 (0,2)	1 (0,1)
<b>Гіпотензія</b>		
Серйозний побічний ефект	2 (0,2)	6 (0,5)
Доза препарату зменшена внаслідок побічного ефекту	11 (1,0)	38 (3,3)
Препарат відмінено внаслідок побічного ефекту	0 (0,0)	5 (0,4)

ентів, які припинили прийом досліджуваного медикаменту з приводу погіршення СН (0,7% на противагу 0,6% для всіх пацієнтів і 1,9% на противагу 1,6% для пацієнтів найвищого ризику). Крім того, в меншого числа пацієнтів у групі карведилолу, ніж у групі плацебо, відзначили серйозну несприятливу подію (13,8% на противагу 15% серед усіх рандомізованих пацієнтів і 16,2% на противагу 22,2% серед пацієнтів найвищого ризику). Лише одна серйозна несприятлива подія траплялась з частотою більше 2%, а саме, погіршення СН, і частота її була однаковою у групі плацебо і карведилолу (6,4% на противагу 5,1% серед усіх рандомізованих пацієнтів і 11,4% на противагу 8,8% серед пацієнтів найвищого ризику). Пацієнти з групи карведилолу частіше, ніж із групи плацебо, повідомляли про запаморочення,

Таблиця 2 (продовження).  
Побічні ефекти протягом перших 8-ми тижнів

	К-сть (%)	
	Плацебо	Карведилол
<b>Пацієнти найвищого ризику</b>		
	N=316	N=308
<b>Брадикардія</b>		
Серйозний побічний ефект	0	3 (1,0)
Доза препарату зменшена внаслідок побічного ефекту	2 (0,6)	8 (2,6)
Препарат відмінено внаслідок побічного ефекту	0	2 (0,6)
<b>Запаморочення</b>		
Серйозний побічний ефект	1 (0,3)	0
Доза препарату зменшена внаслідок побічного ефекту	7 (2,2)	17 (5,5)
Препарат відмінено внаслідок побічного ефекту	2 (0,6)	2 (0,6)
<b>Набряки</b>		
Серйозний побічний ефект	1 (0,3)	2 (0,6)
Доза препарату зменшена внаслідок побічного ефекту	0	3 (1,0)
Препарат відмінено внаслідок побічного ефекту	0	1 (0,3)
<b>Гіпотензія</b>		
Серйозний побічний ефект	1 (0,3)	1 (0,3)
Доза препарату зменшена внаслідок побічного ефекту	3 (0,9)	14 (4,5)
Препарат відмінено внаслідок побічного ефекту	0	2 (0,6)

гіпотензію, набряки і брадикардію (див. табл. 2). Загалом ці реакції не вважались серйозними, але в невеликій кількості випадків вимагали відміни досліджуваного медикаменту.

### Коментар

Багато лікарів вважають, що для того, щоб пацієнти з важкою серцевою недостатністю отримали довготермінові позитивні ефекти від бета-адреноблокатора, вони повинні пройти період ініціації лікування і титрування препарату, який є складним і небезпечним. Є занепокоєння, що блокада опосередкованої через симпатичну нервову систему інотропної підтримки серця, яка виникає після при-

значення бета-блокатора, несе з собою високий ризик погіршення серцевої недостатності, набряку легень чи кардіогенного шоку. Вважається, що пацієнти з важкою серцевою недостатністю з найбільшою імовірністю можуть відчути раннє погіршення СН і пізно відзначити позитивний ефект лікування, оскільки в таких пацієнтів відзначається найвираженіша активація симпатичної нервової системи і вони найбільш залежні від адренергічно опосередкованої підтримки циркуляції.

Дані, отримані в дослідженні COPERNICUS, у якому вплив карведилолу, відкидають ті занепокоєння, що стосуються ефективності і безпеки призначення бета-блокаторів протягом перших кількох тижнів лікування. Під час ініціації лікування і титрування дози препарату в пацієнтів, лікованих карведилолом, не відзначили зростання ризику погіршення СН, набряку легень, кардіогенного шоку чи інших серйозних небажаних серцево-судинних подій, у тому числі смерті. Основними негативними ефектами, які можна приписати карведилолу протягом перших 8-ми тижнів лікування, були ті, що стали наслідком інгібуючого впливу препарату на альфа-рецептори (запаморочення і гіпотензія) і бета-рецептори (брадикардія і периферичні набряки). Однак ці негативні реакції були помірними і траплялись нечасто. Важливо відзначити, що оскільки ці небажані ефекти були помірними і їх не вважали небезпечними, то вони рідко спричинювали припинення ефективного лікування.

Результати дослідження COPERNICUS також суперечать думці, що позитивні ефекти бета-адреноблокади у пацієнтів з СН настають пізно. Під час перших 8-ми тижнів лікування менше пацієнтів з групи карведилолу померло чи були госпіталізовані, і величина зниження ризику за допомогою карведилолу протягом цієї ранньої фази лікування була подібною до величини, яку виявили протягом усього дослідження. Здатність карведилолу викликати позитивні ефекти досить рано протягом періоду лікування була особливо явною в пацієнтів найвищого ризику. Ці спостереження свідчать, що позитивний клінічний ефект симпатичної блокади зовсім не обов'язково настає пізно, і можна зробити припущення, що механізми, через які опосередковуються такі позитивні ефекти, зовсім не обов'язково залежать від змін функції лівого шлуночка чи його геометрії, оскільки останні потребують місяців, щоб стати явними. Також важливо відзначити, що криві Каплана-Мейєра для груп плацебо і карведилолу почали розходитись приблизно через 21 день лікування, тобто в той час, коли пацієнти переважно отримували дозу 6,25 мг двічі на день. Ця знахідка в пацієнтів з важкою СН збігається з результатами більш раннього дослідження, яке засвідчило, що навіть 6,25 мг карведилолу двічі на день були ефективними в пацієнтів із СН легкого ступеня або середньої важкості.

Треба сказати, що протокол дослідження вимагав, щоб пацієнти були у стані клінічної еуволемії перед тим, як рандомізувати їх на призначення бета-блокатора, і стан еуволемії намагались підтримати під час ініціації лікування і титрування препарату. При потребі дози інших препаратів модифікували, а швидкість збільшення дози досліджуваного медикаменту зменшували. Аналогічного підходу рекомендують дотримуватися у клінічній практиці.

Підбиваючи підсумок, треба сказати, що співвідношення користь/ризик під час ініціації лікування карведилолом є подібним до того, який виявляють під час довготермінового лікування. У клінічно еуволемічних пацієнтів із важкою СН ініціація лікування карведилолом добре переносилась і асоціювалась з меншою кількістю серйозних несприятливих подій, ніж ініціація лікуванням плацебо. Якщо занепокоєння щодо ефективності і безпеки під час ініціації лікування бета-блокатором змушувало лікарів відмовлятися від такого лікування або відтермінувати його, результати нашого дослідження повинні заохотити їх активно запроваджувати ефективне лікування, яке підтримується даними рандомізованих клінічних досліджень.

Підготував *Володимир Павлюк*