

# Нови клинични доказателства за приложение на Dilatrend

доц. д-р Федя Николов, гм  
МУ Пловдив, Кардиологична клиника

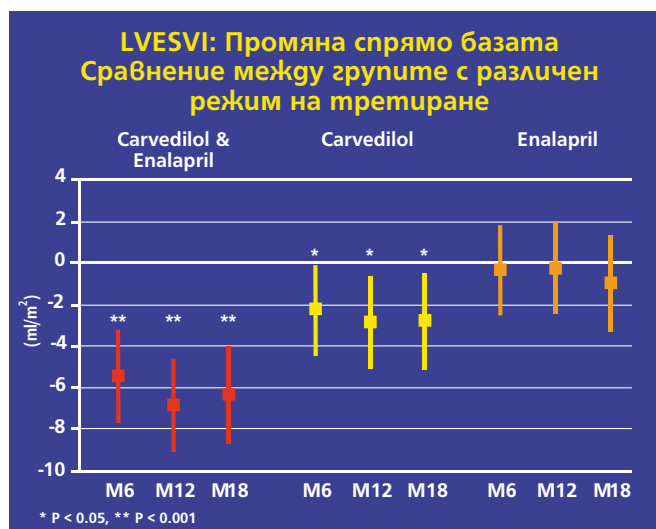
Dilatrend (Carvedilol) е залегнал в нашето съзнание като предпочитан сред останалите бета-блокери при лечението на застойна сърдечна недостатъчност (СН) и единственият от тях, за който има доказателства, че е подходящ при IV функционален клас (ФК). Тази авангардна позиция медикаментът заема след публикуването през 2000 г. на резултати от проучването COPERNICUS. Данните от това проучване са впечатляващи. Всичките 2289 пациенти са били с СН IV ФК. Carvedilol редуцира смъртността с 35% спрямо плацебо, което, екстраполирано към 1000 пациенти, лекувани за една година, прави 70 спасени живота. Субгруповият анализ показва, че се повлияват всички групи пациенти – наг и под 65-годишна възраст; мъже и жени; пациенти с исхемична и неисхемична кардиомиопатия; тези с фракция на изтласкване (ФИ) под и наг 20%, както и най-рисковите пациенти с ФИ под 15%. Обяснение за предимствата на Dilatrend може да се търси във факта, че медикаментът съчетава качествата на неселективен  $\beta$ -блокери и периферен вазодилататор (селективен  $\alpha_1$ -блокери).

На последния европейски конгрес по кардиология в Берлин 2002 г. бяха коментирани резултатите от проучванията CARMEN, CHRISMANS, SWEDIC, които донесоха нови клинични доказателства за приложението на Dilatrend.

CARMEN (Carvedilol ACE Inhibitor Remodeling Mild HF Evaluation) е първото проучване, което сравнява ефекта на  $\beta$ -блокери в комбинация с или без ACE-

инхибитор при лека СН. То потвърждава идеята, че СН е синдром на неврохуморална свръхактивация и че лечението трябва да започва рано – стадий А (ACC/AHA) на заболяването. Проучването тества три терапевтични линии - Carvedilol, Enalapril и комбинацията. След 18 месеца се оценяват показателите на левокамерното ремоделиране (ФИ%, обем), общата смъртност и хоспитализациите. Проучването включва 572 пациенти с лека СН от 65 центъра на 13 европейски страни. Между показателите на левокамерно ремоделиране – обем и ФИ%, и прогнозата съществува тясна корелация. Пациенти с дилатирана камера с по-висок индекс на теледиастолен обем (иТДО) са с по-висока смъртност. Резултатите от CARMEN (фиг. 1) показват, че комбинацията от Dilatrend и ACE-инхибитор е с най-висока степен на понижение на иТДО. Благоприятна редукция се наблюдава при всички пациенти, приемащи Carvedilol - в комбинация или като монотерапия. При болните на терапия с Enalapril не се наблюдава сигнификантно подобрение на иТДО. Резултатите от това проучване разкриват възможността с Carvedilol да се подобрят прогностичните показатели на левокамерно ремоделиране, като лечението се започва в най-ранен стадий на заболяването.

SWEDIC (Swedish Evaluation of Diastolic dysfunction in CHF) оценява ефекта на Carvedilol при пациенти с диастолическа дисфункция. Хроничната СН се свързва обикновено с увредена систолна функция. Около 30-40% от пациентите могат да имат изолирана диастолическа дисфункция, която за дълъг период от време да предшества систолната такава. Приложението на Dilatrend може по два пътя да подобри левокамерното пълнене - чрез удължаване на диастолата (ефект на  $\beta$ -блокадата) и чрез вазодилатация (ефект на  $\alpha_1$ -блокадата). Проучването включва 113 пациенти с



фиг. 1

**SWEDIC: ефект на 6-месечна терапия върху диастолическите параметри**

	Placebo Начало	Placebo 6 мес.	Carvedilol Начало	Carvedilol 6 мес.	P-value
E:A Ratio	0.71	0.76	0.72	0.83	0.046
IVRT (ms)	106	99	101	100	0.53
DT (ms)	215	223	224	234	0.71
pv S/D ratio	1.55	1.62	1.56	1.52	0.87

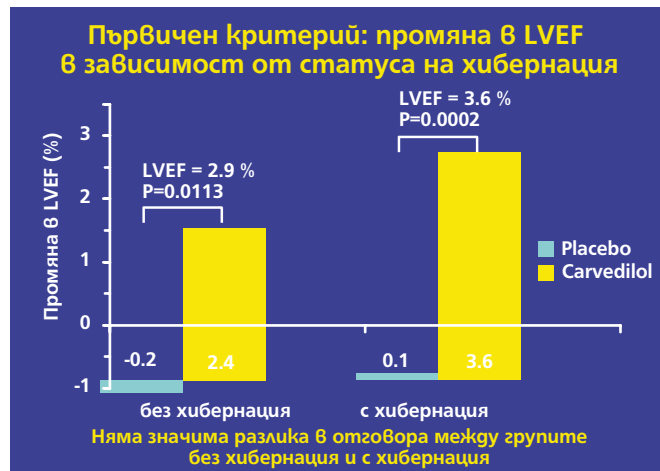
IVRT = Isovolumicrelaxation time; DT = Deceleration time  
pvS/D = ratio of systolic/diastolic pulmonary venous flow velocity  
Bergström A et al. Circulation 2001

табл. 1

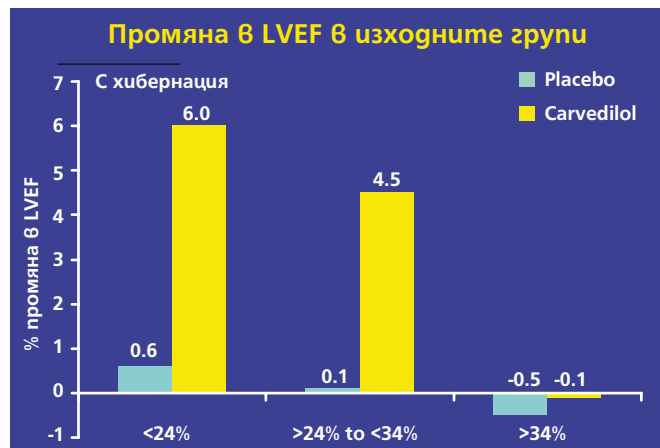
хронична СН и диастолна дисфункция при нормална систолна. Те получават от 25 до 50 mg Dilatrend или плацебо към оптимизираната терапия за СН. На шестия месец Carvedilol сигнификантно подобрява E: A-отношението (E - пикова скорост на ранното диастолно пълнене, A - пикова скорост на предсърдната систола) (табл.1).

CHRISMANS (Carvedilol Hibernation Reversible ISchemia Trial MArker of Success) е първото проучване, което оценява ефекта на медикаментозната терапия върху хиберниращия миокард и промяната на левокамерната функция при пациенти с исхемично обусловена хронична СН. Хиберниращият миокард е дисоциация между сегмент с контрактилна дисфункция и наличие на перфузия. В основата на хиберниращия миокард стои сигнификантна коронарна стеноза. В проучването са включени 387 пациенти със средна ФИ – 30%, като 90% от тях са преживели миокарден инфаркт. При 58% от пациентите се наблюдава хиберниращ миокард със среден брой сегменти 2,6. Dilatrend подобрява средно ФИ % с 3,2% спрямо плацебо, като по-изразено е повлияването при групата с хиберниращ миокард (фиг. 2), съответно 2,9% срещу 3,6%. Важно е да се отбележи, че след четиримесечно наблюдение най-изразено повишение на ФИ% се наблюдава в групата с най-увредена изходна левокамерна функция (фиг. 3) и най-голям брой засегнати хиберниращи сегменти (фиг. 4)

Проучването CHRISMANS доказва възможността чрез медикаментозна терапия да се подобри ФИ%



фиг. 2



фиг. 3

на хиберниращ миокард, което показва, че медикаментът предпазва от по-нататъшно увреждане на исхемичните участъци, загуба на витален миокард и подобрява миокардната перфузия.

Наред с изнесените дотук факти можем да споделим и нашия опит с приложение на медикамента в някои редки и нестандартни за клиничната практика случаи, при които е невъзможно провеждането на големи рандомизирани проучвания. Общото за тях е патофизиологичната аргументация за включване на Dilatrend, а именно – блокиране на неблагоприятните ефекти на симпатикотонията, вазодилатация и осигуряване на по-благоприятна хемодинамична ситуация за възстановяване на увредения миокард.

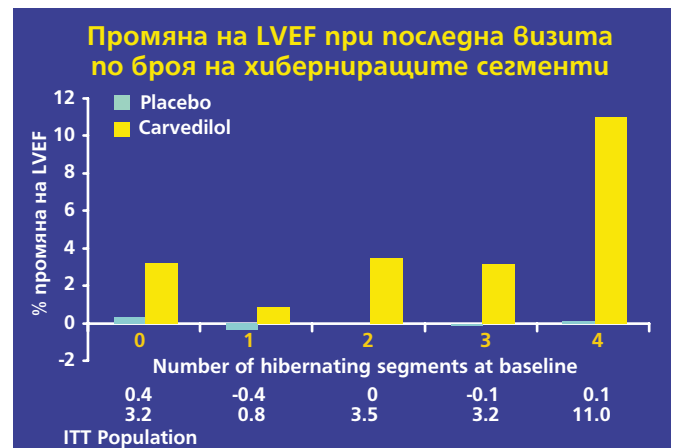
Нашият опит е в три насоки – миокардит (7 случая), токсично увреждане с Ethylene glycol (1 случай), перипартална кардиомиопатия (2 случая). Макар и различни по етиология, те си приличат по това, че е налице сравнително остро и дифузно увреждане на миокарда и необходимост от продължителен период на възстановяване. Считаме, че именно тогава, при хемодинамично стабилни пациенти, е възможно Dilatrend да осигури кардиопротекция чрез механизмите, споменати по-горе.

Без да описваме подробно случаите, можем да споделим следното:

- считаме, че е прекалено оптимистично да се твърди, че включването на Dilatrend е причина за благоприятния изход, тъй като той би бил възможен и без прилагането му;
- със сигурност може да се каже, че медикаментът не влошава проявите на СН;
- определено се повлиява тахикардията, левокамерните обеми и ФИ%.

Екстраполирайки резултатите от клинични проучвания за приложение на Dilatrend при СН, базирайки се на патофизиологичните аргументи и на собствения клиничен опит, можем да препоръчаме при хемодинамично стабилни пациенти приложението на медикамента в случаи, подобни на тези, описани по-горе.

В заключение може да се каже, че клиничното приложение на Dilatrend се разширява. Данните от последния европейски конгрес по кардиология дават основание медикаментът да се прилага и при диастолна дисфункция, лека СН, както и при хиберниращ миокард.



фиг. 4