

Opservacijska studija o podnošljivosti, učinkovitosti i bolesnikovoj suradljivosti pri liječenju Carvetrendom[®] (karvedilolom)

Observational Study on Tolerability, Efficacy and Patient Compliance during the Carvetrend[®] (Carvedilol) Therapy

Omer Perva¹, Sanko Pandur², Katica Šantić³, Mehmed Kulić¹, Karmen Walaszek⁴, Edhem Rustempašić⁵

¹ Centar za srčane bolesti, ² Klinika za kardiokirurgiju KCU Sarajevo
71000 Sarajevo, Bolnička 25, Bosna i Hercegovina

³ Privatna kardiološka ordinacija
88220 Široki Brijeg, Kneza Domagoja 7, Bosna i Hercegovina

⁴ PLIVA Hrvatska d.o.o., 10000 Zagreb, Prilaz baruna Filipovića 25

⁵ PLIVA Hrvatska d.o.o., Predstavništvo u Bosni i Hercegovini
71000 Sarajevo, Trg heroja 10, Bosna i Hercegovina

Sažetak Uvod i ciljevi: Primarni ciljevi ove studije bili su ispitati podnošljivost, učinkovitost i suradljivost bolesnika pri terapiji Carvetrendom[®] u liječenju arterijske hipertenzije, koronarne bolesti srca i kongestivnoga srčanog zatajenja. Pacijenti i metode: Studija je dizajnirana kao otvorena, multicentrična, nekomparativna, opservacijska studija faze IV. koja je uključivala 183 odrasla bolesnika obaju spolova. Od 183 analizirana bolesnika 37 (20,2%) bili su hipertoničari, 73 (39,9%) koronarni bolesnici i 73 (39,9%) bolesnici s kongestivnim srčanim zatajenjem. Opservacijsko razdoblje trajalo je 56,1 ± 16,9 dana, tijekom kojega su bolesnici imali tri posjeta. Bolesnici su uzimali Carvetrend[®] u skladu s propisanim režimom doziranja. Podnošljivost lijeka i suradljivost bolesnika ocjenjivali su ispitivači za vrijeme završnog posjeta. Rezultati i zaključci: Podnošljivost lijeka ocijenjena je u 152 bolesnika, i to kao vrlo dobra u 143 bolesnika (94%) i kao dobra u 9 bolesnika (6%). Suradljivost bolesnika ocijenjena je u 169 bolesnika; kao vrlo dobra u 149 bolesnika (88%), kao dobra za 19 bolesnika (11%) i kao loša za jednog bolesnika (1%). Za vrijeme opservacijskog razdoblja određena je i terapijska učinkovitost lijeka u smanjenju sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka ($p < 0,001$) kod bolesnika s hipertenzijom i koronarnom srčanom bolešću. Statistička analiza podataka rađena je s pomoću SAS[®] Stat softvera (SAS[®] System, License No. 0092661001). Karvedilol je učinkovit antihipertenzivni lijek, koji omogućuje statistički značajno sniženje sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka kod hipertoničara liječenih u kratkom opservacijskom razdoblju ($p < 0,001$). Nadalje, karvedilol je kod promatranih bolesnika smanjio simptome i znakove koronarne ishemijske bolesti srca, kao i kongestivnoga srčanog zatajenja. Karvedilol pokazuje povoljnu podnošljivost, bilo da se radi kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lijekovima. Slična učinkovitost i podnošljivost primijećene su kod bolesnika sa šećernom bolesti i bez nje. Također, bolesnici pokazuju vrlo dobru suradljivost za liječenje karvedilolom.

Gljučne riječi: karvedilol, arterijska hipertenzija, koronarna bolest srca, kongestivno srčano zatajenje, podnošljivost, suradljivost, učinkovitost

Summary Introduction and objectives: The primary objectives of this study were to investigate tolerability, efficacy and patient compliance during the carvedilol (Carvetrend[®]) therapy of arterial hypertension, coronary heart disease and congestive heart failure in outpatient setting. Patients and methods: The study was designed as an open, multicenter, non-comparative, observational phase IV study and included 183 adult patients of both genders. Out of 183 analyzed patients, 37 (20.2%) were hypertensive, 73 (39.9%) were coronary patients and 73 (39.9%) were patients with congestive heart failure. The observational period was 56.1 ± 16.9 days, during which patients attended 3 visits. Patients received the carvedilol therapy according to the dosing regimen stated in the approved patient leaflet. Tolerability and patient compliance were assessed by the investigator during the final visit. Results and conclusions: Tolerability was assessed in 152 patients; as very good in 143 patients (94%), and as good in 9 patients (6%). Patient compliance was assessed in 169 patients; as very good in 149 patients (88%), as good in 19 patients (11%), and as bad in 1 patient (1%). Therapeutic efficacy was determined over the observational period by a reduction in systolic and diastolic arterial pressure values ($p < 0.001$) in patients with hypertension and coronary heart disease. Data were statistically analyzed by the SAS[®] Stat software (SAS[®] System, License No. 0092661001). Carvedilol is an effective antihypertensive medication, providing statistically significant reduction in systolic and diastolic arterial pressure values in hypertensive patients treated over a short observational period ($p < 0.001$). Furthermore, carvedilol reduced symptoms and signs of coronary ischemic heart disease and congestive heart failure in observed patients. Carvedilol shows a favorable tolerability profile used either as a monotherapy or in combination with other medicines. Similar efficacy and tolerability of the carvedilol therapy were observed in both diabetic and non-diabetic patients. In addition, patients showed very good compliance with the carvedilol therapy.

Key words: carvedilol, arterial hypertension, coronary heart disease, congestive heart failure, tolerability, compliance, efficacy

Karvedilol je neselektivni β -blokator s vazodilacijskim učinkom te antioksidativnim svojstvima. Karvedilol kompetitivno blokira β_1 , β_2 i α_1 -receptore. Lijek nema simpatomimetski učinak, a vazodilacijska svojstva očituju se ponajprije α_1 -inhibicijom. Karvedilol reducira vaskularnu rezistenciju mehanizmom vazodilatacije te suprimira renin-angiotenzin-aldosteronski sustav putem β -blokade; nema intrinzičku simpatomimetičku aktivnost poput propranolola (1). Zaštita ishemičnog miokarda od djelovanja slobodnih radikala dodatni je mehanizam djelovanja karvedilola, koji reverzibilno djeluje na srčano zatajenje. Karvedilol posjeduje antihipertenzivni i kardioprotektivni učinak (2).

Karvedilol je indiciran za liječenje esencijalne arterijske hipertenzije kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivnim lijekovima, posebice diureticima tiazidskog tipa; u terapiji koronarne bolesti srca (kronična stabilna angina pectoris, nijema ishemija miokarda, nestabilna angina, ishemična disfunkcija lijeve klijetke) te za liječenje blagog i umjerenog stupnja (NYHA II i III) simptomatskoga kongestivnog zatajenja srca u kombinaciji s digitalisom, diureticima i ACE - inhibitorima (3, 4).

Primarni terapijski učinak karvedilola u liječenju arterijske hipertenzije jest njegova sposobnost sniženja arterijskog tlaka uz održavanje srčane funkcije i perifernog protoka krvi (5). Klinička su ispitivanja pokazala da ravnoteža vazodilatacije i β -blokade koju pruža karvedilol rezultira sljedećim učincima: u hipertenzivnih bolesnika sniženje arterijskog tlaka nije povezano s istodobnim povećanjem ukupne periferne rezistencije kao što je primijećeno kod aktivnih tvari koje isključivo potiču β -blokadu. Srčani je ritam blago snižen. Bubrežni protok krvi i funkcija bubrega su održani. Periferni protok krvi je održan, stoga se hladni ekstremiteti, često zapaženi s lijekovima koji imaju aktivnost β -blokade, pri terapiji karvedilolom rijetko opažaju. U bolesnika sa stabilnom anginom karvedilol je pokazao antiishemijska i antianginalna svojstva (4). U bolesnika s disfunkcijom lijeve klijetke s blagim i umjerenim srčanim zatajenjem zbog sistoličke disfunkcije, karvedilol je pokazao pogodne učinke na hemodinamiku te poboljšanu ejekcijsku frakciju i dimenzije lijeve klijetke, kao i smanjen mortalitet te stopu hospitalizacije (5).

Komparativna klinička ispitivanja potvrđuju da je karvedilol jednako učinkovit kao i drugi antihipertenzivni lijekovi (posebice atenolol, labetalol, pindolol, metoprolol, nitrendipin, hidroklorotiazid i kaptopril). Antihipertenzivna reakcija posredovana karvedilolom povezuje se sa smanjenjem ukupne periferne vaskularne rezistencije s manjim učinkom na srčani ritam, što nameće pretpostavku arterijske vazodilatacije kao glavnog aktivnog mehanizma, s blokadom β -adrenergičkih receptora, koja je odgovorna za nedostatak refleksne tahikardije. S druge strane, bubrežna funkcija je održana, što upućuje na to da karvedilol ne utječe na rad bubrega (2).

Koronarna bolest srca vrlo je proširen sindrom. Korisni učinci klasičnih β -blokatora na simptome angine prouzrokovane smanjenjem srčanog ritma mogu biti popraćeni negativnim inotropnim učinkom, pogotovo u bolesnika s

već postojećim oštećenjem lijeve klijetke; što može prouzrokovati paradoksalnu redukciju u toleranciji vježbanja iako je angina umanjena (1). Karvedilol koji ima svojstva i β -blokatora i vazodilacijska svojstva može pružiti značajne prednosti u terapiji koronarne bolesti srca. Refleksna tahikardija koja proizlazi iz sistemske vazodilatacije blokirana je s pomoću inhibicijskog učinka β -adrenoreceptora. Štoviše, akutna disfunkcija lijeve klijetke koja se pojavljuje istodobno s ishemijom miokarda i koja se pogoršava negativnom kontraktilnošću miokarda, koju uzrokuje nesmetana β -blokada, ublažena je sistemskom vazodilatacijom (1).

Približno 1,5–2,0% populacije boluje od kongestivnog zatajenja srca, a učestalost se povećava za 6–10% u bolesnika starijih od 65 godina. Kao posljedica kroničnog zatajenja srca aktivira se simpatički živčani sustav kako bi pomogao oboljelom srcu. Tijekom vremena ta aktivacija postaje maladaptivna te vodi do pogoršanja kliničke slike: povišene razine katekolamina direktno su toksične za miokard, što prethodi zloćudnim ventrikularnim aritmijama i uzrokuje vazodilataciju. Tako bi efektivna inhibicija aktiviranoga simpatičkog živčanog sustava trebala ići u korist bolesnika, što je i dokazano kliničkim ispitivanjima s β -blokatorima (6).

Karvedilol, koji svojim djelovanjem ujedinjuje neselektivnu β -adrenergičku blokadu, vazodilataciju α_1 -adrenalinom blokadom i antioksidativnu aktivnost, čini se opravdanim i razumnim odabirom lijeka kod ove bolesti. Vazodilatacija posredovana učinkom alfa-blokade karvedilolom umanjuje diastoličko opterećenje i olakšava punjenje lijeve srčane klijetke te pruža dugoročnu korist za bolesnika (1). Novija ispitivanja pokazuju da se oksidativni stres povećava u bolesnika s koronarnom bolešću srca. Karvedilol ima snažan antioksidativni učinak i pozitivno djeluje na oksidativne procese koji pogoršavaju bolesnikovo stanje te mogu sačuvati miokard (2).

Metodologija

Studija je dizajnirana kao otvorena, multicentrična, opservacijska studija, čija je provedba planirana u 3 ispitivačka centra u Bosni i Hercegovini 2005. i 2006. godine. U studiju su uključeni odrasli izvanbolnički bolesnici s dijagnozom hipertenzije, koronarnom srčanom bolešću ili kongestivnim zatajenjem srca. Bolesnici su primali Carvetrend® u skladu s doziranjem odobrenim prema uputi lijeka. Tokom opservacijskog razdoblja planirana su tri posjeta po pojedinom bolesniku. Kod prvog posjeta zabilježeni su demografski podaci bolesnika, uključujući godine života, spol, navike pušenja, tjelesnu visinu i težinu, indeks tjelesne mase (*body mass index*; BMI), indikaciju za liječenje Carvetrendom® (hipertenzija, koronarna srčana bolest, simptomatsko kongestivno zatajenje srca), popratne bolesti (šećerna bolest, angina pectoris, hiperlipidemija, infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult), propisano je doziranje Carvetrenda® te su izmjereni arterijski tlak, puls i snimljen EKG. Tijekom 2. i 3. posjeta bilježilo se propisano doziranje ispitivanog lijeka, prateća terapija, arterijski tlak, puls i EKG, a tijekom završnog posjeta dodatno se ocjenjivala i podno-

šljivost lijeka i suradljivost bolesnika na terapiju. Podnošljivost terapije Carvetrendom® ocijenjena je kao *vrlo dobra* – ako nisu opažene nuspojave; *dobra* – kada su opažene blage nuspojave koje su spontano prošle; te *loša* – ako su opažene teže nuspojave koje su zahtijevale dodatno liječenje. Suradljivost bolesnika na terapiju Carvetrendom® klasificirana je kao *vrlo dobra, dobra* i *loša*, a na temelju subjektivne ocjene ispitivača prema izjavi bolesnika. Štetni učinci praćeni su tijekom 2. i 3. posjeta. Opis nuspojava (dijagnoza ili simptomi/znakovi) i njihova povezanost s terapijom Carvetrendom® ocijenjena je od ispitivača. U sklopu ove opservacijske studije prikupljeni su podaci o bolesnicima te njihovim bolestima i simptomima koji se prikupljaju u standardnoj kliničkoj praksi. Obrada i procjena kliničke učinkovitosti i podnošljivosti temelji se na tim podacima te predstavlja rezultate svakodnevnih kliničke prakse. Nadalje, kao što je i uobičajeno u opservacijskim studijama, mnogi podaci su bili nedostadni, te je analiza izvršena isključivo na dostupnim podacima.

Studijska populacija

Studija se provodila u tri ispitivačka centra u Bosni i Hercegovini. Za uključenje u ovu opservacijsku studiju planirano je do 200 uzastopnih bolesnika, a prema unaprijed definiranim kriterijima za uključenje u studiju, odnosno isključenje bolesnika iz studije. Kriteriji za uključenje bolesnika u studiju bili su: muški ili ženski ambulantni bolesnik, s navršених 18 godina života ili stariji; bolesnici s dijagnozom hipertenzije, koronarne bolesti srca ili simptomatskim kongestivnim zatajenjem srca. Kriteriji za isključenje bolesnika iz studije odnosili su se na sljedeća stanja i bolesti: kronično srčano popuštanje NYHA IV funkcionalne klase koje zahtijeva uporabu iv. inotropnih lijekova, drugi ili treći stupanj AV bloka, bradikardija (< 50 bpm), kardiogeni šok, sindrom bolesnoga sinusnog čvora (uključujući i sinoatrijski blok), teška hipotenzija (sistolički arterijski tlak < 85 mmHg), anamneza astme, opstruktivne bolesti dišnih putova ili bronhospazam, jetrena disfunkcija, preosjetljivost na karvedilol ili bilo koji drugi sastojak tablete, trudnoća i dojenje. Kriteriji za povlačenje bolesnika iz studije odnosili su se na pojavu teških neželjenih događaja, na nedostatak poboljšanja ili pogoršanje trenutačnoga zdravstvenog stanja te na potrebu za dodatnom terapijom koja bi mogla utjecati na tumačenje rezultata.

Terapija

Praćen lijek Carvetrend® doziran je u skladu s odobrenim uputama za uporabu lijeka, u dozama za pojedinu indikaciju, kako slijedi: hipertenzija: 12,5 mg jednom na dan do 50 mg na dan u 1 ili 2 doze; koronarna bolest srca: 25 mg u 2 dnevne doze do 100 mg u 1 dnevnoj dozi; kongestivno zatajenje srca: 6,25 mg u 2 dnevne doze do 50 mg (< 85 kg) – 100 mg (> 85 kg) u 2 dnevne doze. Titriranje doze prema individualnoj potrebi bolesnika provodilo se u intervalima od najmanje 2 tjedna.

Svi lijekovi koji su primjenjivani tijekom studije kao prethodna i popratna terapija zabilježeni su generičkim nazivom i razlogom za propisivanje (kronična bolest, druge popratne bolesti, nuspojave).

Varijable ocjenjivanja

Podnošljivost lijeka ocijenili su i klasificirali ispitivači na temelju izjave bolesnika u odnosu na primijećene nuspojave kao: *vrlo dobru* – bez opaženih nuspojava; *dobru* – opažene blage nuspojave koje spontano prolaze; *lošu* – opažene teže nuspojave koje zahtijevaju dodatno liječenje. Suradljivost bolesnika na terapiju Carvetrendom® subjektivno su ocijenili ispitivači, a na temelju izjave bolesnika te je klasificirana kao *vrlo dobra, dobra* ili *loša*. Učinkovitost lijeka ocijenjena je prema sniženju vrijednosti arterijskog tlaka tijekom opservacijskog razdoblja.

Statistička obrada podataka

Statistička analiza podataka provedena je pomoću SAS® Stat softvera (SAS® System, License No. 0092661001). Statistička analiza temelji se na objedinjenim podacima svih bolesnika koji su sudjelovali u studiji. Podaci o dobi, tjelesnoj visini, tjelesnoj težini i indeksu tjelesne mase (*body mass index*), navici pušenja, visini arterijskog tlaka, pulsu i popratnoj bolesti bolesnika uključenih u studiju analizirani su s pomoću deskriptivne statistike (srednja vrijednost i standardna odstupanja za numeričke podatke te učestalosti i postoci za kategorijske podatke). Podaci o arterijskom tlaku uspoređivali su se između 1. i 3. posjeta s pomoću parnog obostranog t-testa s razinom značajnosti od 0,05.

Za opservacijske studije uobičajen je velik broj nepotpunih podataka. U ovoj opservacijskoj studiji analizirani su isključivo podaci koji su prikupljeni u standardnoj kliničkoj praksi, te je u rezultatima uz svaki parametar navedeno za koliki broj bolesnika je prikupljen određeni podatak te shodno tome na kolikom broju bolesnika je analiza izvršena.

Rezultati studije

Demografske i druge osnovne karakteristike

Od ukupno 183 bolesnika koji su bili dostupni za ovu statističku obradu podataka, 129 (70,5%) bilo je muškog i 54 (29,5%) ženskog spola, srednje vrijednosti 59,6 ± 10,0 (između 36 i 87) godina života. Raspodjela popratnih kroničnih bolesti u studijskoj populaciji, kao što su šećerna bolest, angina pectoris, hiperlipidemija, infarkt miokarda i cerebrovaskularni inzult, prikazana je na tablici 1.

Praćeni bolesnici podijeljeni su u tri grupe za daljnju statističku analizu, ovisno o njihovoj dijagnozi:

Tablica 1. Raspodjela popratnih bolesti u studijskoj populaciji

Popratne bolesti	Da	Ne	Br. bolesnika
Šećerna bolest	42	139	181
Angina pectoris	130	26	156
Hiperlipidemija	149	26	175
Infarkt miokarda	93	78	171
Cerebrovaskularni inzult	5	149	154

- **Arterijska hipertenzija:** u 37 od 183 bolesnika (20,2%) dijagnosticirana je samo hipertenzija;
- **Koronarna bolest srca:** u 73 od 183 bolesnika (39,9%) dijagnosticirana je koronarna bolest srca, s hipertenzijom ili bez nje i bez dijagnoze kongestivnoga srčanog zatajenja;
- **Kongestivno srčano zatajenje:** u 73 od 183 bolesnika (39,9%) dijagnosticirano je kongestivno srčano zatajenje, bez obzira na ostale dvije indikacije.

Prema planu praćenja ispitivanja bolesnici su trebali imati, poslije prvog, još dva posjeta. Srednja vrijednost opservacijskog razdoblja tijekom kojeg su bolesnici posjetili ispitiivače tri puta iznosila je $56,1 \pm 16,9$ dana. Propisana dnevna doza Carvetrenda® u više od polovine bolesnika bila je 25 mg kod svakoga provedenog posjeta. Broj bolesnika na specifičnoj dnevnoj dozi Carvetrenda® pri svakom posjetu tijekom opservacijskog razdoblja prikazan je na slici 1.

Procjena podnošljivosti

Od ukupno 183 analizirana bolesnika prijavljeno je ukupno 17 štetnih događaja (nuspojava) u 11 (6,01%) bolesnika. Vrste nuspojava te njihov broj prikazane su na tablici 2. Nijedna nuspojava nije bila neočekivana ili ozbiljna, a isto

tako nijedna od njih nije zahtijevala prekid terapije Carvetrendom®.

Podnošljivost terapije karvedilolom ocijenjena je od ispitiivača za 152 bolesnika; kao vrlo dobra u 143 pacijenta (94,1%) i kao dobra kod 9 bolesnika (5,9%). Nijedan bolesnik nije ocijenio podnošljivost kao lošu (teške nuspojave koje su zahtijevale dodatnu terapiju). Procjena podnošljivosti terapije Carvetrendom® prikazana je na slici 2.

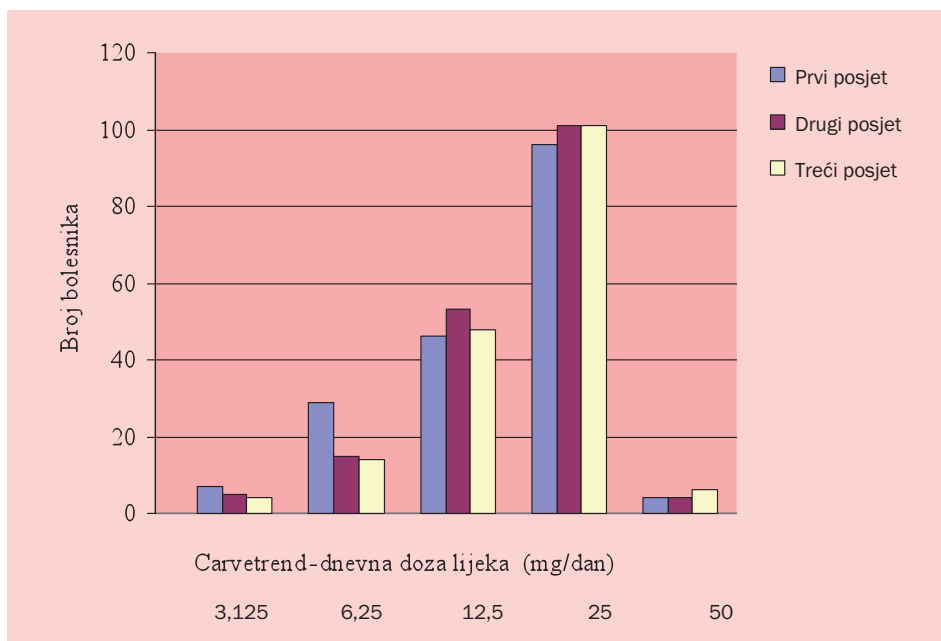
Nadalje, pojava nuspojava analizirana je u dvije podskupine bolesnika (podaci dostupni za 181 bolesnika): u bolesnika sa šećernom bolesti i bez nje. Obje podskupine bolesnika pokazale su istovjetnu podnošljivost terapije karvedilolom i sličan profil nuspojava, a nije bilo ni statistički značajne razlike u broju bolesnika s prijavljenim nuspojavama.

Tablica 2. Nuspojave koje su prijavljene tijekom studije

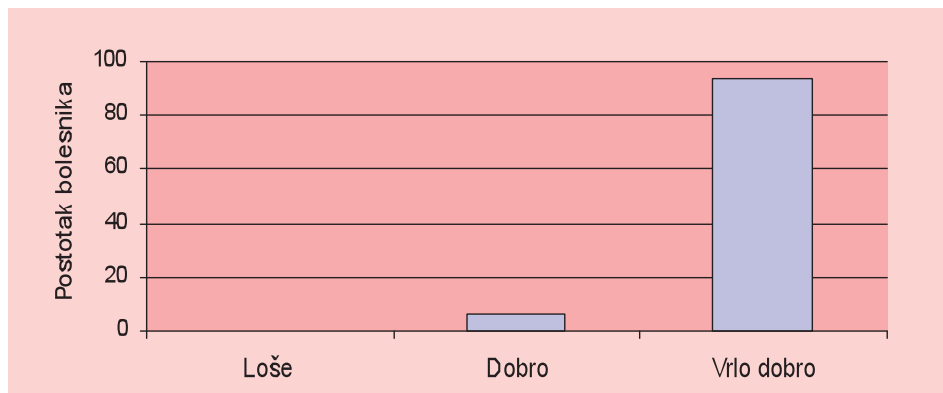
Nuspojave	Br. nuspojava
Mučnina	5
Vrtoglavica	5
Poboljševanje	3
Suha usta	2
Smetnje vida	1
Povraćanje	1

Procjena suradljivosti

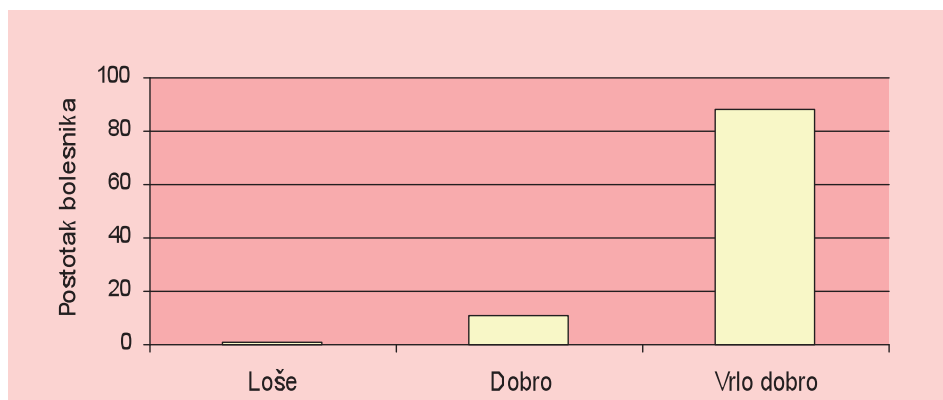
Ispitiivači uključeni u studiju ocijenili su suradljivost bolesnika u liječenju Carvetrendom® temeljem pridržavanja bolesnika na propisanu terapiju. Suradljivost bolesnika klasificirana je kao vrlo dobra za 149 bolesnika (88,2%), kao dobra za 19 bolesnika (11,2%) i kao loša za 1 bole-



Slika 1. Broj bolesnika i specifična dnevna doza terapije Carvetrendom® tijekom opservacijskog razdoblja



Slika 2. Procjena podnošljivosti za terapiju Carvetrendom®



Slika 3. Procjena suradljivosti bolesnika u liječenju Carvetrendom®

snika (0,6%). Rezultati procjene suradljivosti prikazani su na slici 3.

Procjena učinkovitosti

Vrijednosti izmjerene arterijskog tlaka jedini su parametar učinkovitosti Carvetrenda® koji se pratio tijekom ove studije. Umjereno visoke početne vrijednosti arterijskog tlaka izmjerene su u bolesnika s postavljenom dijagnozom hipertenzije, dok su u bolesnika s koronarnom bolesti srca i kongestivnim srčanim zatajenjem izmjerene normalne početne vrijednosti arterijskog tlaka. Ukupno sniženje vrijednosti arterijskog tlaka praćeno je tokom razdoblja od prosječno $56,1 \pm 16,9$ dana. Rezultati su analizirani za sve tri definirane grupe bolesnika.

U skupini bolesnika s hipertenzijom bolesnici su imali povišene osnovne vrijednosti i sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka. Sniženje i sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka uočeno je kod 2. i 3. posjeta, sa statistički značajnom promjenom vrijednosti ($p < 0,001$) tijekom 3. posjeta (u usporedbi s osnovnom vrijednosti) (tablica 3).

Kod bolesnika s koronarnom srčanom bolesti sniženje sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka zabilježeno je tijekom 2. i 3. posjeta sa statistički značajnom promjenom vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka ($p < 0,001$) tijekom 3. posjeta (tablica 4).

U bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem sniženje i sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka zapaženo je kod 2. i 3. posjeta sa statistički značajnom promjenom vrijed-

Tablica 3. Sistoličke i dijastoličke vrijednosti arterijskog tlaka u bolesnika s hipertenzijom i razlika u vrijednostima arterijskog tlaka između 1. i 3. posjeta bolesnika s hipertenzijom

	Sistoličke i dijastoličke vrijednosti arterijskog tlaka			Razlika u vrijednostima arterijskog tlaka između 1. i 3. posjeta	
	Prvi posjet	Drugi posjet	Treći posjet	Srednja vrijednost + SD (mmHg)	P-vrijednosti
Broj bolesnika s hipertenzijom	37	37	36	36	36
Sistolički arterijski tlak (srednja vrijednost + SD)	166 + 16	152 + 14	146 + 10	19 + 8	$p < 0,001$
Dijastolički arterijski tlak (srednja vrijednost + SD)	96 + 12	89 + 8	86 + 5	9 + 6	$p < 0,001$

Tablica 4. Vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka u bolesnika s koronarnom srčanom bolesti (CHD) i razlika u vrijednostima arterijskog tlaka između 1. i 3. posjeta bolesnika s koronarnom srčanom bolesti (CHD)

	Sistoličke i dijastoličke vrijednosti arterijskog tlaka			Razlika u vrijednostima arterijskog tlaka između 1. i 3. posjeta	
	Prvi posjet	Drugi posjet	Treći posjet	Srednja vrijednost + SD (mmHg)	P-vrijednosti
Broj bolesnika s CHD	73	71	70	70	70
Sistolički arterijski tlak (srednja vrijednost + SD)	137 + 26	128 + 22	124 + 19	12 + 10	p < 0,001
Dijastolički arterijski tlak (srednja vrijednost + SD)	82 + 13	78 + 11	75 + 9	6 + 8	p < 0,001

Tablica 5. Vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka u bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem (CHF) i razlika u vrijednostima arterijskog tlaka između 1. i 3. posjeta bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem (CHF)

	Sistoličke i dijastoličke vrijednosti arterijskog tlaka			Razlika u vrijednostima arterijskog tlaka između 1. i 3. posjeta	
	Prvi posjet	Drugi posjet	Treći posjet	Srednja vrijednost + SD (mmHg)	P-vrijednosti
Broj bolesnika s CHF	71	70	70	70	70
Sistolički arterijski tlak (srednja vrijednost + SD)	128 + 21	121 + 17	121 + 15	7 + 12	p < 0,001
Dijastolički arterijski tlak (srednja vrijednost + SD)	77 + 11	74 + 9	75 + 8	2 + 11	p = 0,1968

nosti sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka ($p < 0,001$) tijekom 3. posjeta (tablica 5).

Istovjetno sniženje vrijednosti arterijskog tlaka zabilježeno je u obje podskupine bolesnika: sa šećernom bolesti i bez nje.

Zbog negativnog inotropnog učinka karvedilola primijećeno je smanjenje broja otkucaja srca u minuti tijekom opservacijskog razdoblja. Srednje vrijednosti pulsa analizirane su za cijelu grupu bolesnika, a podaci su bili dostupni za 176, 162, odnosno 156 bolesnika sa sljedećim srednjim vrijednostima: 77 ± 14 , 70 ± 10 , odnosno 68 ± 9 otkucaja srca u minuti tijekom tri posjeta.

Praćenje popratne terapije

Od ukupno 183 bolesnika koji su bili uključeni u analizu, 162 bolesnika (88,5%) primila su, a 21 bolesnik (11,5%) nije primio popratnu terapiju. Nadalje, od 162 bolesnika na popratnoj terapiji, 113 bolesnika uzimalo je popratnu antihipertenzivnu terapiju, dok je 49 bolesnika primalo lijekove zbog drugih pridruženih dijagnoza, kao što su šećerna bolest, angina pectoris, hiperlipidemija, infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult ili zbog pojave neželjenog događaja.

Raspodjela bolesnika koji su dobivali dodatne lijekove u odnosu na njihovu dijagnozu prikazana je na tablici 6.

Rasprava i opći zaključci

Velika randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja kao COPERNICUS, CAPRICORN i GEMINI pokazala su da terapija karvedilolom ima mnoge prednosti za bolesnike s koronarnom bolesti srca i kongestivnim srčanim zatajenjem, kao i u bolesnika sa šećernom bolesti (7-9).

Tablica 6. Bolesnikova uporaba popratnih lijekova

Dijagnoza	Br. bolesnika		
	Bez	Antihipertenzivi*	Drugi**
Hipertenzija	12	21	4
Koronarna srčana bolest	7	44	22
Kronične srčane bolesti	2	48	23
Totalni br. bolesnika (%)	21 (11,5%)	113 (61,8%)	49 (26,8%)

*amlodipin, cilazapril, enalapril, furosemid, hidroklorotijazid, lizinopril + hidroklorotijazid, lizinopril, ramipril, sotalol, spironolakton, telmisartan, trandolapril

**acenokumarol, acetilsalicilna kiselina, amiodaron, atorvastatin, klopidogrel, diklofenak, digoksin, etil biskumacetat, gabapentin, glibenklamid, glimepirid, gliceril trinitrat, inzulin, izosorbid dinitrat, izosorbid mononitrat, metformin, metildigoksin, omeprazol, ranitidin, simvastatin, sulpirid, varfarin

Kliničko ispitivanje COPERNICUS u kojem su sudjelovale tišuće ispitivača pokazalo je da dodatak karvedilola uz konvencionalnu terapiju drastično smanjuje rizik od smrtnosti u bolesnika s uznapredovanom srčanom insuficijencijom. Bolesnici koji su se podvrgli konvencionalnoj terapiji s dodatkom karvedilola imali su 35% manji rizik od smrtnosti u usporedbi s bolesnicima koji su primili konvencionalnu terapiju s dodatkom placeba ($p < 0,001$). To je ispitivanje također pokazalo da karvedilol smanjuje kombinirani rizik od smrtnosti i hospitalizacije za 24% ($p < 0,001$) u bolesnika s višim stupnjevima uznapredovale bolesti koji su već dobivali standardnu terapiju, uključujući i ACE-inhibitore (7).

Studija CAPRICORN pokazala je da terapija karvedilolom u bolesnika s lijevom ventrikularnom disfunkcijom koji su nakon akutnog infarkta miokarda primali ACE-inhibitore, smanjuje visoku stopu smrtnosti i ostalih značajnih koronarnih događaja u toj populaciji bolesnika (8).

Rezultati ispitivanja GEMINI pokazali su da je karvedilol u usporedbi s metoprololom povezan s održavanjem glikemijske kontrole, iako su i metoprolol i karvedilol koji su uzimali bolesnici sa šećernom bolesti u kombinaciji s RAS-blokatorima postigli cilj sniženja arterijskog tlaka. Bolesnici koji su uzimali karvedilol također su pokazali poboljšani profil inzulinske rezistencije i smanjenu progresiju mikroalbuminurije (9).

U ovoj opservacijskoj studiji antihipertenzivni učinak terapije Carvetrendom® bio je zabilježen u svim grupama liječenih bolesnika; bolesnici koji boluju isključivo od hipertenzije, oni s koronarnom srčanom bolesti s hipertenzijom ili bez nje, kao i bolesnici s kongestivnim srčanim zatajenjem. Bez obzira na kratko opservacijsko razdoblje

studije, utvrđena je statistička značajnost u sniženju vrijednosti arterijskog tlaka, kada usporedimo vrijednosti 1. i 3. posjeta. Drugi poželjni učinci terapije karvedilolom (kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lijekovima, npr. diuretici, ACE-inhibitori) u bolesnika s koronarnom srčanom bolesti i kongestivnim srčanim zatajenjem, kao što su povećanje ejeckijske frakcije lijevog ventrikula, utjecaj na ventrikularno remodeliranje i funkciju lijevog ventrikula, smanjenje rizika od ozbiljnih kliničkih događaja uključujući hospitalizaciju i smrtnost bolesnika (10, 11), u ovoj studiji nisu mogli biti adekvatno ocijenjeni jer relevantni podaci učinkovitosti izuzev mjerenje vrijednosti arterijskog tlaka nisu prikupljeni tokom trajanja studije.

Carvetrend® pokazuje povoljan profil podnošljivosti lijeka, bez obzira na to je li lijek korišten kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim dodatnim lijekovima. Bolesnici su uglavnom pokazali jako dobru suradljivost odnosno pridržavanje propisane terapije Carvetrendom®.

Slična antihipertenzivna učinkovitost terapije Carvetrendom® jednako je primijećena kod bolesnika sa šećernom bolesti i bez nje, a njegova dobra podnošljivost čini Carvetrendom® dobrim izborom lijeka za bolesnike sa šećernom bolesti koji ujedno boluju od hipertenzije. Zaključno, Carvetrendom® je učinkovit antihipertenzivni lijek koji pruža povoljan profil podnošljivosti i vrlo dobru suradljivost bolesnika, kod bolesnika sa šećernom bolesti i bez nje.

Provedbu ove studije potpomogla je PLIVA Hrvatska d.o.o. Autori zahvaljuju recenzentima na njihovim komentarima i sugestijama.

Literatura

1. DUNN CJ, LEA AP, WAGSTAFF AJ. Carvedilol. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disorders. *Drugs* 1997;54(1):161-85.
2. RABASEDA X. Carvedilol: an effective antihypertensive drug with antiischemic/antioxidant cardioprotective properties. *Drugs Today (Barc)* 1998;34(11):905-26.
3. Carvetrend® SmPC, PLIVA Hrvatska d.o.o.
4. Drugdex® Evaluation: Carvedilol. Micromedex® Healthcare Series 2009; Vol. 140, available at: <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/PPFUI/nd1iFhr2VsWi9f>; Thomson Reuters, last update March 2009.
5. BRISTOW MR, GILBERT EM, ABRAHAM WT i sur. Carvedilol Produces Dose-Related Improvements in Left Ventricular Function and Survival in Subjects With Chronic Heart Failure. *Circulation* 1996; 94(11):2807-16.
6. FRISHMAN WH. Drug therapy: Carvedilol. *N Engl J Med* 1998;339:1759-65.
7. EICHHORN EJ, BRISTOW MP. The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001;2:20-3.
8. DARGIE HJ. Effect of Carvedilol on Outcome after Myocardial Infarction in Patients with Left-Ventricular Dysfunction: The CAPRICORN Randomised Trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
9. PHILLIPS RA, FONSECA V, KATHOLI RE i sur.; GEMINI Investigators. Demographic analyses of the effects of carvedilol vs metoprolol on glycemic control and insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes and hypertension in the Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives (GEMINI) study. *J Cardiometab Syndr* 2008;34:211-7.
10. PACKER M, BRISTOW MR, COHN JN i sur. The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 1996;334(21):1349-55.
11. AUSTRALIA/NEW ZEALAND HEART FAILURE RESEARCH COLLABORATIVE GROUP. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997;349:375-80.

Adresa za dopisivanje:

Omer Perva, dr. med.

Centar za srce, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu
71000 Sarajevo, Bolnička 25, Bosna i Hercegovina
e-mail: operva@bih.net.ba

Primljeno / Received

24. 04. 2009.

April 24, 2009

Prihvaćeno / Accepted

16. 10. 2009.

October 16, 2009