

Изучение эффективности карведилола в монотерапии и в комбинации с амлодипином у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией в сочетании с гиперлипидемией (многоцентровое открытое титрационное исследование)

Ю.В. Свиричев, Н.Э. Звартау, О.П. Ротарь, В.В. Дорофейков, А.О. Конради

Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова Росздрава, Санкт-Петербург

Резюме

В рамках неконтролируемого открытого титрационного исследования проводилось изучение эффективности карведилола (Таллитон, ЭГИС АО) и его комбинации с амлодипином (Кардиопин, Эгис АО) у больных мягкой и умеренной АГ в сочетании с дислипидемией. Результаты исследования показали высокую эффективность как монотерапии карведилолом, так и комбинированной терапии, а также возможности позитивных эффектов в плане коррекции дислипидемии.

Ключевые слова: карведилол, амлодипин, артериальная гипертензия, дислипидемия.

Efficacy of carvedilol alone and in combination with amlodipine in a multicenter uncontrolled titration study in patients with hypertension and hypercholesterolemia

Yu. V. Sviryaev, N. E. Zvartau, O. P. Rotari, V. V. Dorofeykov, A. O. Konrady

Almazov Federal Center of Heart, Blood and Endocrinology, St. Petersburg

Resume

In a multicenter uncontrolled titration study efficacy of carvedilol alone and in combination with amlodipine was studied in patients with hypertension and hypercholesterolemia. The study showed high efficacy of carvedilol as a monotherapy and combined with amlodipine in correction of hypertension and positive changes in lipid profile.

Key words: hypertension, amlodipine, carvedilol, dyslipidemia

Статья поступила в редакцию: 12.09.06. и принята к печати: 14.12.06.

Введение

Бета-адреноблокаторы в течение нескольких десятилетий занимают ведущее место в лечении артериальной гипертензии, как неосложненной, так и в сочетании с ИБС. Однако негативные метаболические последствия длительного их назначения известны достаточно давно, тогда как их связь с прогнозом пациентов и частотой развития новых случаев сахарного диабета обсуждается в литературе лишь в последнее время, что связано, прежде всего, с результатами исследования ASCOT. Кроме этого, существующие ограничения к назначению (ХОБЛ, облитерирующие заболевания сосудов нижних конечностей и т.д.) также ограничивают их широкое применение. Очевидно, что имеющийся на сегодня арсенал бета-блокаторов представляет собой группу совершенно гетерогенных средств, и, как позитивные эффекты, так и негативные, в том числе нарушения углеводного и липидного обмена, не могут считаться класс-специфичными.

Именно с этих позиций представляет интерес изучение α - β -адреноблокаторов как препаратов первой линии антигипертензивной терапии, из которых наиболее изученным является карведилол. Безопасность и эффективность карведилола была показана во многих рандо-

мизированных контролируемых исследованиях: в постинфарктный период у больных с дисфункцией левого желудочка [1] и при хронической сердечной недостаточности [2, 3]. Нейтральное, или даже позитивное действие карведилола на метаболические показатели обусловлено наличием карбоксильной группы и α -адреноблокирующего звена, наличием которых объясняется антиоксидантное действие и вазодилаторное действие. Оригинальный препарат карведилола известен в России сравнительно давно и хорошо зарекомендовал себя в качестве антигипертензивного средства у больных с сопутствующими метаболическими нарушениями. В частности, показана его способность оказывать позитивные эффекты на обмен липидов, углеводов и ассоциированную с метаболическим синдромом дисфункцию эндотелия. Однако более широкое использование препарата в лечении артериальной гипертензии в клинической практике сдерживает его высокая стоимость и отсутствие широкого практического опыта. В последнее время на Российском фармацевтическом рынке появилось несколько препаратов-дженериков, производимых как отечественными, так и зарубежными фармацевтическими компаниями. При этом для большинства дженериков отсутствуют убедительные данные об их клинической

эквивалентности оригинальному препарату и подтверждение их метаболических позитивных свойств.

Комбинация бета-блокаторов и антагонистов кальция (АК) группы дигидропиридинов является одной из наиболее рациональных лекарственных комбинаций в лечении АГ. При этом возможности комбинированного применения карведилола с АК изучены в меньшей степени, тогда как именно метаболические эффекты такой комбинации, в частности с амлодипином, представляют большой интерес, учитывая синэргические эффекты в плане торможения атеросклероза, улучшения показателя липидного спектра крови.

Целью настоящего исследования явилась оценка клинической эффективности карведилола (Таллитон, ЭГИС ОАО, Венгрия) у больных мягкой и умеренной АГ с сопутствующей дислипидемией и возможность комбинированного использования с амлодипином (Кардиопин, ЭГИС ОАО, Венгрия), как наиболее оправданной комбинации, ведущей к потенцированию гипотензивного эффекта и снижению риска появления побочных эффектов. Также исследование предполагало оценить метаболические эффекты монотерапии и комбинированной терапии.

Дизайн исследования, критерии включения/исключения

В исследовании принимали участие 10 центров (10 врачей городских поликлиник Санкт-Петербурга, из них 9 врачей – терапевтов, 1 – врач – кардиолог).

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет
- больные с документированной АГ длительностью не менее года на момент скрининга или с впервые выявленной АГ;
- больные с наличием в анамнезе лабораторно подтвержденной дислипидемии;
- уровень АД не менее 140/90 мм рт. ст., но не более 179/109 мм рт. ст. при трехкратном измерении в положении сидя;
- больные, способные прекратить прием антигипертензивных препаратов на 2 недели (“wash-out” период);
- подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- тяжелая артериальная гипертония, САД ≥ 180 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 110 мм рт.ст.;
- вторичная артериальная гипертония;
- острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе;
- ишемическая болезнь сердца (любые проявления);
- нарушения ритма, требующие приема антиаритмических препаратов или гемодинамически значимые;
- хроническая сердечная недостаточность (NYHA III–IV класс);
- непереносимость бета-блокаторов или антагонистов кальция
- выраженные нарушения периферического кровообращения;
- известные поражения печени, почек;
- наличие серьезных сопутствующих заболеваний;
- вероятность несоблюдения расписания визитов по любой причине;

- вероятность угрозы здоровью (заранее известная невозможность ведения пациента на монотерапии, невозможность проведения периодов «отмывания» и т.д.).

- сахарный диабет
- обструктивные заболевания легких
- терапия статинами и другими холестерин-снижающими препаратами

Исследование могло быть прекращено по следующим причинам:

- отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;

- по решению исследователя:

1. неэффективность комбинированной терапии – подъем систолического АД до 180 мм рт.ст. и выше, диастолического АД до 110 мм рт.ст. и выше;

2. побочный эффект.

Исследование состояло из:

- 5 дней вводного периода (отмена антигипертензивной терапии) ($B_1 - B_0$);
- 2-х недель монотерапии в дозе 25 мг ($B_0 - B_1$);
- титрации дозы до 50 мг при необходимости через 2 недели (B_1 и добавления амлодипина в дозе 5 мг/сут. (B_2);
- 8-ми недель терапии в стабильной дозе ($B_2 - B_3$)

На Визите B_0 проводилось измерение веса, роста пациента, регистрация ЭКГ в 12-ти отведениях, а также АД и ЧСС в покое.

Первый прием препарата проводился в клинике в присутствии врача на визите B_0 .

Следующий Визит B_1 проводился через 14 дней+3 дня. Оценивалась переносимость лечения, возможные побочные явления, проверялось соблюдение пациентом режима приема препарата, проводилось измерение АД и ЧСС. При необходимости осуществлялось повышение дозы до 50 мг в сутки (25 мг 2 раза в сутки). Критериями для повышения дозы было отсутствие снижения АД до «целевого уровня» (т.е. САД ≥ 140 мм рт.ст. и ДАД ≥ 90 мм рт.ст.). Очередной прием препарата проводился в клинике в присутствии врача.

Визиты B_2 и B_3 проводились через 4 недели и 8 недель после Визита B_1 и включали оценку переносимости препарата, нежелательных явлений и приверженности к терапии. Из объективных данных регистрировались масса тела, АД и ЧСС. При необходимости к терапии был добавлен Кардиопин 5 мг однократно в сутки.

Для оценки показателей липидного обмена в исследовании использовалась центральная лаборатория НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова. Всем пациентам осуществлялся забор крови из вены локтевого сгиба для оценки липидного спектра (прямое фенотипирование фракций липопротеинов) и уровня глюкозы плазмы на визитах B_0 и B_3 .

Характеристика больных

В открытом, многоцентровом, неконтролируемом, титрационном исследовании приняло участие 40 больных, средний возраст $57,2 \pm 11,9$ лет (из них 10 мужчин, средний возраст $54,3 \pm 15,2$ лет и 30 женщин, средний возраст $58,1 \pm 10,7$ лет). Все пациенты завершили участие в исследовании в соответствии с протоколом. Характеристика больных, принявших участие в исследовании, приведена в таблице 1.

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Показатель	Число больных /среднее значение
Мужчин/женщин	10 (25%)/ 30 (75%)
Возраст, лет	57,2±11,9
Индекс массы тела, кг/м ²	28,3±4,4
Ожирение	9 (22,5%)
Избыточная масса тела	17 (42,5%)
Основные факторы риска	
Мужчин старше 55 лет	7 (17,5%)
Женщин старше 65 лет	5 (12,5%)
Курение	4 (10%)
Холестерин более 6,5 ммоль/л	19 (47,5%)
Семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний	25 (62,5%)
Наличие поражения органов-мишеней*	
Гипертрофия левого желудочка	33 (82,5%)
Протеинурия или Микроальбуминурия	-
Гиперкреатининемия	-
Признаки наличия атеросклеротических бляшек в сонных артериях	6 (15%)
Ангиопатия сетчатки	24 (60%)
Длительность АГ, лет	6,7±4,6

* рассчитано только для тех пациентов, у которых данный параметр известен

Факторы риска

При анамнестической оценке факторов риска было выявлено, что в исследование вошло 19 (47,5%) больных с наличием 1 фактора риска; 14 (35%) пациентов, имеющих 2 фактора риска и, наконец, 3 и более факторов риска определялось у 7 (17,5%) оставшихся больных. Средняя продолжительность АГ в исследуемой группе составила 6,7±4,6 лет. Таким образом, распределение больных по группам риска было следующим:

Риск 2–18 (45%) больных;

Риск 3–22 (55%) больных.

Средний уровень АД на момент визита включения составил в положении сидя 159,4±10,8/ 95,7±6 мм рт. ст., ЧСС 81,4±7,8 уд. в мин.

На момент включения не получали регулярной антигипертензивной терапии 16 (40%) пациентов, монотерапию получали 12 (30%) больных и 12 (30%) больных принимали два препарата. Среди групп препаратов наиболее часто в качестве монотерапии использовали ИАПФ – 8 (20%), β-адреноблокаторы – 2 (5%), диуретики – 1 (2,5%). В качестве комбинированной терапии чаще всего использовалась комбинация ИАПФ и диуретика – у 5 (12,5%) пациентов; диуретика и β-адреноблокатора – у 3 (7,5%) больных; ИАПФ и β-адреноблокатора – у 2 (5%) пациентов; 1 (2,5%) больной использовал комбинацию ИАПФ и антагониста медленных кальциевых каналов и еще 1 (2,5%) сочетание β-адреноблокатора и антагониста медленных кальциевых каналов.

Основные результаты исследования и обсуждение.**Анализ эффективности терапии**

Динамика уровня АД представлена на рисунке 1. Все-го к моменту завершения исследования (8 недель терапии) не достигли целевого уровня АД 5 больных. За время исследования нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Через 2 недели терапии (визит В₁) на 25 мг/сутки карведилола (Таллитон, ЭГИС ОАО, Венгрия) целевого уровня АД достигли 18 больных (табл. 1). У остальных больных дозировка карведилола была увеличена вдвое. На визите В₂ целевого уровня АД достигли 28 пациентов, из них 16 оставались на терапии

ДИНАМИКА УРОВНЯ АД ПО ВИЗИТАМ

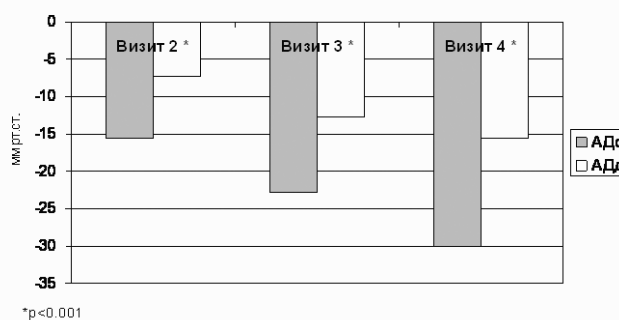


Рисунок 1.

ДОЛЯ БОЛЬНЫХ, ДОСТИГШИХ ЦЕЛЕВОГО АД НА РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ ТЕРАПИИ

Таблица 2

		Таллитон 25 мг/сутки	Таллитон 50 мг/сутки	Таллитон 50 мг/сутки + Кардиопин 5 мг/сутки
Визит В1	Достигнуто целевое АД	18 (45%)	-	-
Визит В2	Достигнуто целевое АД	16(40%)	12 (30%)	-
Визит В3	Достигнуто целевое АД	13 (32,5%)	14 (35%)	8 (20%)

25 мг/сутки карведилола (у двух пациентов отмечено «ускользание эффекта», а 12 больных получали 50 мг карведилола в сутки. 10 больным к терапии был добавлен амлодипин 5 мг/сутки (Кардилопин, ЭГИС ОАО, Венгрия). На заключительном визите целевой уровень АД сохранялся у 13 больных на терапии карведилолом 25 мг/сутки, был достигнут целевой уровень АД у 14 пациентов, принимающих 50 мг карведилола в сутки, и у 8 больных на комбинированной терапии карведилолом и амлодипином. Целевой уровень АД не удалось сохранить у 3 больных, принимающих 25 мг карведилола и у 2 больных, находящихся на комбинированной терапии карведилолом и амлодипином.

Метаанализ 19 исследований применения карведилола при АГ, проведенный Stienen U. и соавт., показал высокую эффективность использования карведилола для лечения АГ. При этом обращает на себя внимание лучшая эффективность монотерапии в суточной дозе 50 мг, что отмечено закономерно и в настоящем исследовании.

Динамика биохимических параметров

В процессе исследования наблюдалась тенденция к снижению уровня гликемии натощак $5,09 \pm 0,68$ и $4,99 \pm 0,65$ ммоль/л ($p > 0,05$) до и после исследования соответственно. Ранее в исследовании Giugliano D. и соавт. (1997) было показано, что использование карведилола для лечения АГ у больных с сахарным диабетом II типа сопровождалось снижением уровня гликемии, содержанием инсулина плазмы и увеличивало индекс чувствительности тканей к инсулину [5].

Объяснением такого эффекта может быть блокада α_1 -адренорецепторов [6, 7, 8].

На момент включения в исследование нарушения липидного обмена регистрировались у 29 (72,5%) больных (из них IIa фенотип был определен у 14 (35%) пациентов и у 15 (37,5%) больных IIb фенотип). У 11 (27,5%) больных, несмотря на документированные в анамнезе нарушения липидного обмена, по результатам исследования липидного профиля в центральной лаборатории отклонений от нормативов выявлено не было. Повторное фенотипирование липидов после 2-х месячного лечения карведилолом выявило нормализацию параметров липидного профиля у 18 (45%) больных и тенденцию к уменьшению больных с IIb фенотипом – 9 (22,5%), а количество больных с IIa фенотипом в процессе исследования не изменилось. Следует отметить, что в процессе лечения пациенты придерживались ранее рекомендованной диеты

с ограничением употребления поваренной соли, легкоусвояемых углеводов и животных жиров. Сопутствующей терапии препаратами влияющими на липидный профиль больные не получали и диета на протяжении исследования не изменялась. Динамика показателей липидного профиля на протяжении исследования представлена в таблице 3.

Как видно из представленных данных, отмечено достоверное снижение уровня общего холестерина и триглицеридов. Благоприятное действие на липидный профиль, по-видимому, обусловлено антиоксидантным действием, входящей в состав карведилола карбазольной группы, а также за счет блокады α_1 -адренорецепторов [6, 7, 8]. Nauf-Zachariou и соавт. в 1993 опубликовали данные, которые показали улучшение параметров липидного обмена при 6-месячной терапии карведилолом [9] у больных АГ. В другом исследовании Giugliano D. и соавт. (1997) использование карведилола для лечения АГ у больных с сахарным диабетом II типа приводило к снижению уровня триглицеридов и повышению ЛПВП [5].

В подгруппе больных, получавших комбинированную терапию, также отмечена позитивная динамика метаболических показателей, статистически не отличающаяся от изменений в общей группе. В настоящее время опубликовано лишь одно исследование, оценивающее эффективность комбинированной терапии карведилолом и амлодипином у больных с метаболическими расстройствами, а именно при метаболическом синдроме (10). В этом исследовании, однако, использовалась меньшая доза карведилола (максимально 25 мг), но большая доза амлодипина (10 мг в сутки). Исследование также показало хорошую клиническую эффективность данной комбинации и благоприятные эффекты на липидный обмен в отличие от комбинаций амлодипина с ателололом и даже с доксазодином.

Заключение

Таким образом, монотерапия карведилолом приводила к нормализации АД более, чем у 60% пациентов, тогда как комбинированная терапия карведилолом и амлодипином в дозе всего 5 мг в сутки позволила достичь целевого уровня АД у 80% больных, включенных в исследование. Кроме этого, на фоне 10 недель терапии отмечены существенные позитивные изменения в липидном спектре, как при монотерапии, так и при комбинированной терапии. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать применение карведилола и его сочета-

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ В ПРОЦЕССЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 3

Показатель	Включение	2 месяца терапии	P
Общий холестерин, ммоль/л	7,8±1,2	5,6±1	p<0,05*
Триглицериды, ммоль/л	1,9±1,2	1,3±0,6	p<0,05*
ЛПНП, ммоль/л	1,5±0,4	1,5±0,4	p>0,05
ЛПВП, ммоль/л	4,1±1,1	3,8±0,9	p>0,05
Коэффициент атерогенности	3,5±1,5	3±1	p>0,05

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности;

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

ния с амлодипином в лечении АГ у пациентов с дислипидемиями.

Литература

1. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial// *Lancet* 2001; 357:1385–1390.
2. Krum H. et al. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPENICUS Study. *JAMA*. 2003;289:712–8.
3. Packer M., Colucci W.S., Sackner-Bernstein J.O. et al. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise// *Circulation*. 1996;94:2793–9.
4. Stienen U. et al. The Once-Daily Dose Regimen of Carvedilol: a Meta-analysis Approach// *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1992;19 (Suppl.1):128–133.
5. Giugliano D., Acampora R., Marfella R. et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial// *Ann Intern Med*. 1997;126:955–959.
6. Sica D. Current concepts of pharmacotherapy in hypertension. Carvedilol: new considerations for its use in the diabetic patient with hypertension// *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2005;7:59–64.
7. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.R. et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:2227–2236.
8. Ma X.L., Lopez B.L., Liu G.L. et al. Hypercholesterolemia impairs a detoxification mechanism against peroxynitrite and renders the vascular tissue more susceptible to oxidative injury// *Circ Res*. 1997;80:894–901.
9. Hauf-Zachariou U., Widmann L., Zulsdorf B. A double-blind comparison of the effects of carvedilol and captopril on serum lipid concentrations in patients with mild to moderate essential hypertension and dyslipidaemia.
10. Uzunlulu M., Oguz A., Yorulmaz E. The effect of carvedilol on metabolic parameters in patients with metabolic syndrome. *Int Heart J*. 2006;47:421–430.