

Перспективы лечения пациентов с артериальной гипертензией и метаболическими факторами риска (по результатам исследования КАМЕЛИЯ)

С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, Е.В. Шилова,
А.Д. Деев, С.А. Шальнова, Р.Г. Оганов от
имени рабочей группы по проведению
исследования «КАМЕЛИЯ»

Государственный научно-исследовательский
центр профилактической медицины
Росмедтехнологий, Москва

Организаторы проекта: Секция Рациональной фармакотерапии ВНОК

Руководитель проекта: Президент ВНОК, академик РАМН Р.Г. Оганов

Главный исследователь: Председатель секции рациональной фармакотерапии, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕН С.Ю. Марцевич

Научный консультант: Генеральный секретарь ВНОК, д.м.н., профессор С.А. Шальнова

Главные исследователи и координаторы исследования в центрах: И.А. Велижанова, Э.Г. Волкова, Ю.Э. Восканян, Л.И. Гапон, П.Я. Довгалецкий, В.Я. Ермолина, Е.М. Идрисова, Н.Н. Илов, А.Р. Киселев, С.Ю. Левашов, В.А. Невзорова, Г.И. Нечаева, Т.Н. Панова, И.И. Резник, В.В. Скибицкий, Л.А. Соколова, В.П. Терентьев, Н.В. Хайло, А.В. Шабалин, Т.В. Шнюкова, В.В. Якусевич.

Рабочая группа: Е.Н. Акулина, В.А. Буданова, Т.С. Бондаренко, В.П. Воронина, И.Н. Гожая, И.И. Гриценко, А.В. Дроган, Н.А. Дмитриева, Л.Ю. Дроздова, Ф.М. Дышкова, А.И. Зайцева, А.Н. Иковникова, Г.А. Ильичева, И.С. Ирхина, Л.А. Ковалева, Н.П. Кутишенко, О.Н. Кутькина, Е.А. Кудряшов, А.З. Леонидова, Е.Н. Логинова, М.П. Маргарян, О.В. Настрадаин, А.Н. Никитина, И.Н. Никольская, И.Е. Пашинцева, А.С. Петроченко, О.М. Посненко, Е.С. Потапова, А.А. Серажим, М.Н. Сергеев, В.В. Сиденко, В.А. Симонов, Д.В. Сиротенко, И.Н. Спандерашвили, А.Н. Струнина, Е.С. Тимошенко, С.Н. Толпыгина, М.В. Редькина, Н.Н. Реминец, А.В. Фендрикова, О.М. Хромова, М.В. Христюкова, В.А. Шварц, Ю.Н. Шелудько, Е.В. Шилова, Ю.Н. Щукин.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ожирение является одним из наиболее распространенных факторов риска, отрицательно влияющих на здоровье населения в целом [1]. Хорошо известно, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями очень часто регистрируются

или избыточная масса тела или ожирение [2], с другой стороны, абдоминальное ожирение является одним из факторов, способствующих формированию артериальной гипертензии, метаболических и сердечно-сосудистых осложнений, а так же развитию сахарного диабета [3]. Нельзя не согласиться с тем, что любые достижения, сделанные в области снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, могут быть существенно ограничены факторами, связанными с быстрым увеличением распространенности избыточной массы тела и ожирения среди населения как в индустриально развитых, так и большинстве развивающихся стран. Это позволяет ВОЗ рассматривать данную проблему как настоящую эпидемию. По предварительным оценкам, количество пациентов с ожирением/избыточной массой тела в скором времени достигнет 40–60 % [1]. Крупные эпидемиологические исследования (National Health and Nutrition Examination Survey, Framingham Heart Study) свидетельствуют о тесной взаимосвязи между массой тела и артериальным давлением (АД), по крайней мере, 60–70 % случаев выявленной гипертензии как у мужчин, так и у женщин напрямую связаны с избыточной массой тела и ожирением [4]. Наличие ожирения утяжеляет течение артериальной гипертензии (АГ) и является частой причиной недостаточной эффективности проводимой антигипертензивной терапии.

Точные патофизиологические механизмы, лежащие в основе сочетания АГ и ожирения, до сих пор окончательно не выяснены. Одним из механизмов, приводящих к повышению АД при избыточной массе тела или ожирении, является гиперволемия, обусловленная повышенной реабсорбцией натрия в проксимальных канальцах почек и вызывающая повышение сердечного выброса. В отличие от пациентов с АГ и нормальной массой тела, у которых гипертензия чаще всего связана с повышением сосудистого сопротивления, у пациентов с избыточной массой существенный вклад в развитие АГ вносит активация симпатической нервной системы, ведущая к росту сердечного выброса и повышению общего периферического сопротивления. Повышение тонуса симпатoadреналовой системы сопровождается активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что суммарно ведёт к повышению АД [5]. В последнее время активно обсуждается ещё одна теория патогенеза АГ при ожирении, согласно которой рост АД обусловлен повышением уровня лептина – гормона, синтезируемого адипоцитами висцеральной жировой ткани, уровень которого тесно коррелирует с индексом массы тела (ИМТ).

Не вызывает сомнения тот факт, что похудание приводит к снижению АД у больных с ожирением и благоприятно влияет на другие факторы риска (инсулинорезистентность, сахарный диабет, гиперлипидемию и т. д.) [6]. Однако антигипертензивный эффект такого вмешательства часто оказывается недостаточным, поскольку, несмотря на проводимые мероприятия по изменению стиля жизни, у большинства пациентов избыточная масса тела всё равно сохраняется, и такие пациенты нуждаются в медикаментозной антигипертензивной терапии. К сожалению, рекомендации по лечению АГ не предлагают должную информацию по рациональному выбору антигипертензивных препаратов для данной категории пациентов [7]. Несмотря на огромное количество выполненных крупных клинических исследований с антигипертензивными препаратами, в которых принимали участие и пациенты с ожирением, информации о медикаментозной терапии пациентов с АГ и ожирением явно недостаточно, ещё меньше данных относительно возможностей длительной медикаментозной терапии в предупреждении сердечно-

Информация о препарате

АМЛОРУС (ОАО «Синтез», Россия)

Амлодипин

Таблетки 2,5 мг; 5 мг; 10 мг

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Артериальная гипертензия (монотерапия или в комбинации с другими антигипертензивными средствами: диуретиками, β -блокаторами, ингибиторами АПФ (ангиотензинпревращающего фермента)); стабильная стенокардия, вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала) (монотерапия или в комбинации с другими антиангинальными средствами).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, начальная доза для лечения артериальной гипертензии и стенокардии составляет 5 мг препарата один раз в сутки. При необходимости доза максимально может быть увеличена до 10 мг однократно в сутки. При артериальной гипертензии поддерживающая доза может быть 5 мг в сутки. При вазоспастической стенокардии (стенокардии Принцметала) – 5–10 мг в сутки, однократно. Не требуется изменения дозы при одновременном назначении с тиазидными диуретиками, β -адреноблокаторами и ингибиторами АПФ. Не требуется изменения дозы у пациентов с почечной недостаточностью, у пожилых пациентов. Начальная доза при артериальной гипертензии может составить 2,5 мг.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В период лечения необходим контроль за массой тела и потреблением натрия, назначение соответствующей диеты.

Необходимо поддержание гигиены зубов и частое посещение стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

Режим дозирования для пожилых такой же, как и для пациентов других возрастных групп. При увеличении дозы необходимо тщательное наблюдение за пожилыми пациентами.

Несмотря на отсутствие у блокаторов «медленных» кальциевых каналов синдрома «отмены», перед прекращением лечения рекомендуется постепенное уменьшение доз.

Амлодипин не влияет на плазменные концентрации K^+ , глюкозы, триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, мочевой кислоты, креатинина и азота мочевой кислоты.

Разделы: Фармакологические свойства, Противопоказания, Побочное действие, Передозировка, Взаимодействия с другими лекарственными средствами – см. в инструкции по применению препарата.

сосудистых осложнений и смертности у таких пациентов. Таким образом, решение о назначении того или иного препарата приходится делать на основании существующих представлений о патогенетических механизмах развития гипертензии у пациентов с ожирением, а так же с учётом имеющихся дополнительных показаний или противопоказаний к его использованию.

Назначение препаратов из группы бета-адреноблокаторов (БАБ) для лечения АГ у пациентов с избыточной массой тела/ожирением является патогенетически оправданным, так как в генезе АГ определённую роль играет активация симпатической нервной системы. Неудивительно, что БАБ или БАБ с α_1 -блокирующим действием более эффективны в качестве антигипертензивной терапии у пациентов с ожирением по сравнению с па-

циентами с нормальной массой [8, 9]. К сожалению, определённые ограничения в использовании БАБ, в частности у пациентов с множественными метаболическими факторами риска, связаны с потенциальной возможностью БАБ оказывать негативное влияние на углеводный обмен и вызывать прибавку массы тела [10, 11]. Указанные недостатки могут не распространяться на БАБ с вазодилатирующим действием, такие как карведилол и небиволол, которые имеют менее выраженное отрицательное метаболическое действие [12].

Данные относительно небольших сравнительных РКИ, которые довольно широко проводились в конце 80-х и в 90-х годах, действительно свидетельствуют о менее выраженном отрицательном влиянии карведилола на метаболические процессы [13–15]. Результаты исследований позволили сделать заклю-

Информация о препарате

ВЕДИКАРДОЛ (ОАО «Синтез», Россия)

Карведилол

Таблетки 6,25 мг; 12,5 мг; 25,0 мг

СОСТАВ ПРЕПАРАТА

Одна таблетка содержит карведилола (активное вещество) 6,25, 12,5 или 25,0 мг. Вспомогательные вещества: сахар молочный (лактоза), крахмал картофельный, поливинилпирролидон низкомолекулярный (повидон), микрокристаллическая целлюлоза, кальций стеариновокислый (кальция стеарат), тальк.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Артериальная гипертензия (в монотерапии и комбинации с диуретиками); хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии); ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия. *С осторожностью:* стенокардия Принцметала, тиреотоксикоз, окклюзионные заболевания периферических сосудов, феохромоцитома, псориаз, почечная недостаточность, атриовентрикулярная блокада I степени, обширные хирургические вмешательства и общая анестезия, сахарный диабет, гипогликемия, депрессия, миастения.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, независимо от приёма пищи.

Хроническая сердечная недостаточность

Дозу подбирают индивидуально, под тщательным наблюдением врача. Рекомендованная начальная доза составляет 3,125 мг 2 раза в сутки в течение 2 недель. При хорошей переносимости дозу увеличивают с интервалом не менее 2 недель до 6,25 мг 2 раза в сутки, затем до 12,5 мг 2 раза в сутки, потом – до 25 мг 2 раза в сутки. Дозу следует увеличивать до максимальной, которая хорошо переносится больным.

У пациентов с массой тела менее 85 кг целевая доза составляет 50 мг в сутки; у пациентов с массой тела более 85 кг – 75–100 мг в сутки.

Артериальная гипертензия

Начальная доза составляет 6,25–12,5 мг 1 раз в сутки в первые два дня лечения. Затем по 25 мг 1 раз в сутки. При недостаточности антигипертензивного эффекта через 2 недели терапии доза может быть увеличена в 2 раза. Максимальная рекомендованная суточная доза препарата составляет 50 мг 1 раз в сутки (возможно разделённая на 2 приёма).

Ишемическая болезнь сердца

Начальная доза составляет 12,5 мг 2 раза в сутки в первые два дня лечения. Затем по 25 мг 2 раза в сутки. При недостаточности антиангинального эффекта через 2 недели терапии доза может быть увеличена в 2 раза. Максимальная рекомендованная суточная доза препарата составляет 100 мг в сутки, разделённые на 2 приёма.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ

Контролируемых исследований применения карведилола у беременных женщин не проводилось, поэтому назначение препарату этой категории больных возможно только в случаях, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Не рекомендуется грудное вскармливание во время лечения карведилолом.

Разделы: Побочное действие, Передозировка, Взаимодействие с другими лекарственными средствами, Фармакокинетика, Противопоказания – см. в инструкции по применению препарата.

КАМЕЛИЯ

16 центров

320 пациентов

24 недели терапии

Достижение целевых

цифр АД - у 96,2% пациентов!¹



Карведилол

ВЕДИКАРДОЛ

Эталонный адrenoблокатор с вазодилатирующими свойствами

Дженерик с доказанной терапевтической эквивалентностью²

Современный выбор достойного и доступного лечения сердечно-сосудистой патологии!

Полезные дополнительные эффекты - дополнительное положительное влияние!^{1,3}

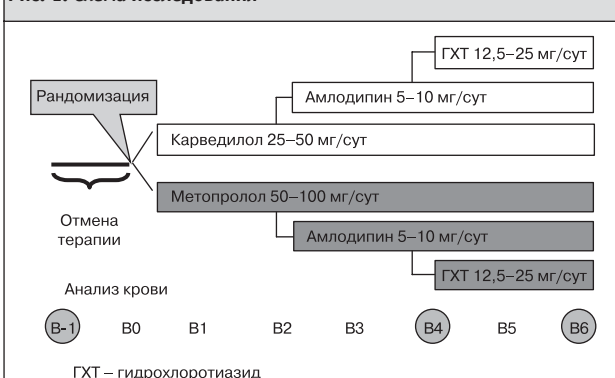
Регистрационный номер: ЛС - 000820 от 07.10.2005 г.



ОАО Акционерное Курганское общество
медицинских препаратов и изделий "СИНТЕЗ"
640008, г. Курган, пр. Конституции, д. 7
тел. (3522) 48-12-46, факс (3522) 48-16-08
<http://www.kurgansintez.ru>

1. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шилова Е.В., Деев А.Д., Шальнова С.А., Оганов Р.Г. Сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе, у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением. Первые результаты исследования КАМЕЛИЯ. //Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии, №1, 2009
2. Бамбышева Е.И., Толпыгина С.Н., Гуранда Д.Ф., Колтунов И.Е., Белолипецкая В.Г., Марцевич С.Ю. Клиническая и фармакокинетическая эквивалентность оригинального и дженерического препаратов карведилола у больных артериальной гипертензией 1-2-й степени. //Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии, №3, 2008
3. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шилова Е.В., Деев А.Д., Шальнова С.А., Оганов Р.Г. Сравнение метаболических эффектов карведилола и метопролола у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела / ожирением. Исследование КАМЕЛИЯ. //Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии, №2, 2009

Рис. 1. Схема исследования



Примечание. Визит В1 проводился через две недели после визита В0. Остальные визиты проводились с интервалом в 4 недели. Забор крови осуществлялся на визите В1 и на заключительном визите В6.

чение, что карведилол – неселективный антагонист β -адренорецепторов и α_1 -рецепторов, не обладающий собственной симпатомиметической активностью – по своим антигипертензивным свойствам не уступает другим БАБ, а также диуретикам, антагонистам кальция и ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента. Наличие у карведилола вазодилатирующих свойств, обусловленных блокадой α_1 -рецепторов, имеет важное терапевтическое значение. У пациентов с АГ карведилол снижает периферическое сосудистое сопротивление без изменения сердечного выброса и функции почек. С блокадой α_1 -рецепторов в основном связывают и такие дополнительные свойства карведилола, как повышение чувствительности тканей к инсулину и улучшение липидного состава крови [16–21].

С практической точки зрения представляет интерес провести сравнение антигипертензивной эффективности и влияния на ряд метаболических показателей уже известных и широко используемых в клинической практике БАБ и относительно новых БАБ с вазодилатирующим действием у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями, в частности с избыточной массой тела/ожирением.

Цель исследования КАМЕЛИЯ. Оценить антигипертензивный и метаболический эффекты терапии, основанной на карведилоле, в сравнении с метопрололом, у пациентов с АГ 1 и 2 степени с избыточной массой тела/ожирением через 24 недели терапии. Продемонстрировать положительное влияние терапии карведилолом в отношении риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Материал и методы

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ГНИЦ ПМ, все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. По дизайну это было многоцентровое открытое проводимое в двух параллельных группах со ступенчатым подбором дозы антигипертензивных препаратов рандомизированное исследование. Схема исследования представлена на рис. 1. После рандомизации одна группа пациентов получала терапию карведилолом 25 мг/сут (Ведикардол, ОАО «Синтез», Россия), а другая группа – терапию метопролола тартратом 50 мг/сут, при недостаточном антигипертензивном эффекте доза БАБ могла быть увеличена в два раза. Если показатели АД не достигали целевых цифр, то пациентам назначалась комбинированная терапия: сначала к терапии БАБ добавлялся амлодипин (5–10 мг) (Амлорус, ОАО «Синтез», Россия), далее при необходимости – гидрохлоротиазид (12,5–25 мг). Исследование продолжалось 24 недели. Оценивались следующие параметры эффективности терапии: изменение АД по

Таблица 1. Сопоставимость групп по основным клиническим и лабораторным показателям

Группа	Препарат		p
	карведилол	метопролол	
Возраст, лет	52,9 ± 0,9	52,5 ± 0,9	0,78
Масса тела, кг	87,6 ± 1,0	85,9 ± 1,0	0,22
ИМТ, кг/м ²	31,2 ± 0,3	31,2 ± 0,3	0,96
ОТ, см	102,8 ± 0,9	101,6 ± 0,9	0,38
ОБ, см	110,1 ± 0,8	110,4 ± 0,8	0,77
САД, мм рт. ст.	156,9 ± 0,8	156,1 ± 0,8	0,46
ДАД, мм рт. ст.	95,5 ± 0,5	94,9 ± 0,5	0,44
ЧСС, в мин	77,8 ± 0,8	76,5 ± 0,8	0,26
Глюкоза, ммоль/л	5,12 ± 0,07	5,21 ± 0,07	0,37
Холестерин общий, ммоль/л	5,80 ± 0,09	5,82 ± 0,09	0,83
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,82 ± 0,09	3,78 ± 0,09	0,73
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,22 ± 0,02	1,25 ± 0,02	0,39
Триглицериды, ммоль/л	1,64 ± 0,07	1,73 ± 0,07	0,36
Креатинин, мкмоль/л	83,1 ± 1,3	82,7 ± 1,3	0,81
Мочевая кислота, мкмоль/л	308,2 ± 6,7	283,9 ± 6,7	0,01
Калий, ммоль/л	4,37 ± 0,03	4,41 ± 0,03	0,40

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бёдер, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

отношению к исходному уровню на каждом визите и в конце исследования, а также количество пациентов, достигших «целевых» цифр АД (менее 140/90 мм рт. ст., для больных сахарным диабетом – менее 130/80 мм рт. ст.). Показатели безопасности терапии включали профиль нежелательных побочных явлений в обеих группах, динамику биохимических показателей (липидный спектр, креатинин, мочевая кислота, электролиты K⁺ и Na⁺, глюкоза).

Оценку данных проводили с помощью системы статистического анализа и доставки информации – SAS (Statistical Analysis System). Использовали стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, ранговых статистик и т. д.), дисперсионный анализ, а также известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента и т. д.).

Результаты исследования

В исследование были отобраны и рандомизированы 320 пациентов из 16 городов России (Астрахань, Владивосток, Екатеринбург, Краснодар, Москва, Нижний Новгород, Новосибирск, Омск, Ростов-на-Дону, Санкт-Петербург, Саратов, Ставрополь, Томск, Тюмень, Челябинск, Ярославль). В группу карведилола были рандомизированы 160 пациентов (57 мужчин и 103 женщины), в группу метопролола также 160 пациентов (45 мужчин и 115 женщин), по половому составу группы были сбалансированы ($p = 0,13$). Женщины в исследование включались более активно, количество участвующих в программе женщин примерно в два раза превышало количество мужчин, 68,3 и 31,7 % соответственно. Средний возраст пациентов составил 52,9 ± 11,0 лет (включались пациенты в возрасте от 24 до 81 года), соотношение пациентов, получавших карведилол или метопролол, в каждой возрастной группе было одинаковым. Полностью завершили исследование 311 человек, 9 пациентов выбыли на разных этапах клинической программы, четыре пациента выбыли из группы карведилола и пять – из группы метопролола ($p = 0,72$).

Представленные в табл. 1 данные чётко демонстрируют, что группы пациентов, сформированные на основании проведённой рандомизации, были сопоставимы по основным демографическим и клиническим данным, а также результатам лабораторного обследования, достоверных отличий между группами выявлено не было, за исключением одного биохимического показателя – моче-

Таблица 2. Данные о наличии ожирения у пациентов обеих групп

Критерий ожирения	Количество пациентов		p
	карведилол	метопролол	
Абдоминальное ожирение	130	125	0,56
ИМТ	90	105	0,07

Примечание: Абдоминальное ожирение, оцениваемое по окружности талии (ОТ) (ОТ_{муж} ≥ 102 см, ОТ_{жен} ≥ 88 см), ИМТ (индекс массы тела) ≥ 30 кг/м².

вой кислоты, которая в группе карведилола исходно была выше, чем в группе метопролола.

Хорошо известно, что строгий методологический подход к проведению рандомизации является основным условием для проведения любых сравнительных клинических исследований. В данном исследовании проводилась централизованная рандомизация (рандомизация по телефону), что позволило максимально исключить влияние исследователей и дало возможность сформировать две группы, полностью сопоставимые по основным клиническим показателям.

Данные о пациентах, касающиеся наличия у них изучаемого метаболического фактора риска – ожирения, представлены в табл. 2. Значимых отличий по этому показателю между группами не было, в среднем ИМТ составил $31,22 \pm 0,20$ кг/м² ($31,21 \pm 0,29$ в группе карведилола и $31,22 \pm 0,27$ в группе метопролола). У остальных пациентов регистрировалась избыточная масса тела.

На рис. 2 представлена динамика систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД в процессе исследования. Уже на первых контрольных визитах было отмечено достоверное снижение как САД, так и ДАД по отношению к исходным данным ($p < 0,0001$). Различия между изучаемыми БАБ по степени выраженности антигипертензивного эффекта не были выявлены ни на этапе плановых визитов, ни по завершении исследования ($p = 0,88$ для САД и $p = 0,61$ для ДАД). Назначение

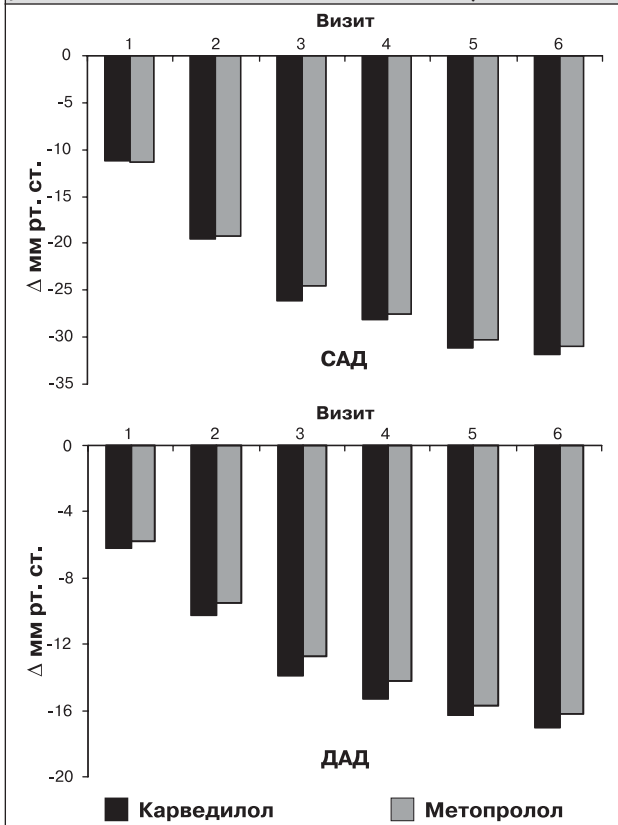
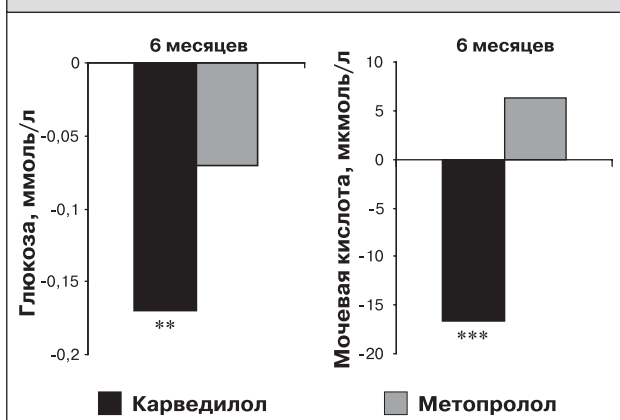
Рис. 2. Снижение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) в различные периоды исследования (на всех визитах $p < 0,0001$ по отношению к исходным показателям)

Рис. 3. Динамика уровня глюкозы и мочевой кислоты



Примечание. ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по отношению к исходным данным.

карведилола и метопролола сопровождалось статистически значимым урежением частоты сердечных сокращений (ЧСС) на всех этапах исследования, при этом значимых различий между изучаемыми препаратами не было ($p = 0,61$). Наиболее значимое снижение ЧСС отмечалось на 1-м и 2-м визитах, когда оценивался эффект монотерапии БАБ, назначенными в стартовой дозе и в удвоенной после титрации дозе. В дальнейшем прирост отрицательного хронотропного эффекта обоих БАБ был не столь выраженным, и во второй части исследования ЧСС уже существенно не менялась. Целевые показатели АД были достигнуты в группе карведилола у 96,2 % пациентов, в группе метопролола – у 95,5 % ($p = 0,85$).

Динамика биохимических показателей ещё раз подтвердила сложившееся представление о метаболической нейтральности карведилола, который не оказывал негативного влияния на показатели углеводного и липидного обменов [22]. Одним из новых и позитивных результатов исследования было отсутствие нежелательного влияния на состояние пуринового обмена терапии, в которой базовым препаратом был карведилол (рис. 3).

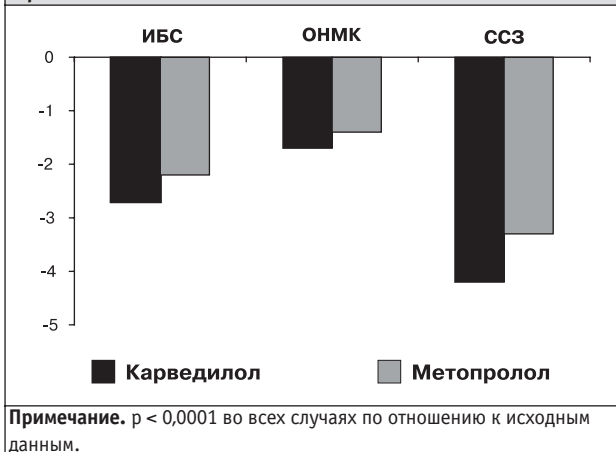
Частота регистрации нежелательных явлений, которые, по мнению исследователей, могли быть связаны с приёмом исследуемого препарата, составила 6,3 % на фоне приёма карведилола и 3,8 % – на фоне метопролола ($p < 0,05$).

Результаты проведённого многоцентрового исследования КАМЕЛИЯ ещё раз подтвердили продемонстрированные ранее в ряде клинических исследований высокую эффективность и безопасность карведилола у больных с АГ в сочетании с метаболическими нарушениями и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. В данном исследовании у большинства пациентов (примерно у 2/3 пациентов) риск сердечно-сосудистых осложнений был определён как высокий. Проводимая терапия привела к существенному ($p < 0,0001$) снижению 10-летнего ожидаемого риска смерти как на фоне лечения карведилолом, так и на фоне приёма метопролола (рис. 4), межгрупповых различий не было.

Обсуждение результатов

Популярность оригинального препарата карведилола послужила причиной появления на отечественном фармацевтическом рынке довольно большого количества дженериков этого препарата. Дженерик карведилола – Ведикардол продемонстрировал в более ранних исследованиях не только фармакокинетическую эквивалентность, но и показал, что является терапевтически эквивалентным

Рис. 4. Изменение ожидаемого 10-летнего риска смерти на фоне терапии



оригинальному препарату при сходном профиле безопасности у пациентов с АГ [23, 24]. В данном исследовании выбор препаратов для комбинированной терапии также отвечал современным представлениям о наиболее желательных комбинациях антигипертензивных препаратов, а также имеющимся представлениям о механизмах развития гипертонии у пациентов с избыточной массой тела/ожирением.

Полученные данные в отношении антигипертензивного эффекта Ведикардола вполне соответствуют имеющимся литературным данным. В соответствии с результатами мета-анализа, в котором антигипертензивная эффективность и переносимость карведилола была проанализирована на основании результатов 36 контролируемых клинических исследований, было показано, что карведилол, назначаемый в дозе 25 мг/сут один раз в сутки, приводил к снижению САД на 15,5 мм рт. ст., ДАД – на 11,2 мм рт. ст., а ЧСС – на 4,9 уд/мин. Увеличение дозы карведилола до 50 мг/сут приводило в конечном итоге к снижению САД на 17,9 мм рт. ст., ДАД – на 13,0 мм рт. ст., а ЧСС – на 8,6 уд/мин [18].

Дислипидемия остаётся одним из важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ и/или диабетом. Известно, что применение селективных БАБ сопровождается нежелательными эффектами в отношении содержания липидов в сыворотке крови. Уникальные фармакологические свойства карведилола обуславливают его положительное действие на обмен липидов и липидный спектр за счёт блокады α_1 -адренорецепторов [25]. Результаты исследования КАМЕЛИЯ подтверждают данное положение: на фоне приёма Ведикардола прослеживалась чёткая тенденция к уменьшению уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности.

Как было показано в предыдущих исследованиях, карведилол отличается от традиционных БАБ по своему влиянию на чувствительность тканей к инсулину и толерантность к глюкозе – эффект, который в большей степени связывают с α_1 -адреноблокирующей активностью препарата. В исследовании КАМЕЛИЯ в группе пациентов, получающих Ведикардол в течение 24 недель, не было отмечено ухудшения показателей углеводного обмена, даже регистрировалось снижение уровня глюкозы на 0,17 ммоль/л ($p < 0,01$). Полученные результаты вполне соответствуют данным мета-анализа, проведённого U. Stienen и соавт., показавшими, что приём карведилола существенно не влиял на показатели углеводного обмена [18]. Более того, в исследовании GEMINI (Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hyper-

tensives (GEMINI) trial results), в котором принимали участие пациенты с сахарным диабетом и АГ, было показано, что применение карведилола в отличие от метопролола не привело к ухудшению контроля уровня глюкозы в крови и даже сопровождалось улучшением отдельных показателей метаболического синдрома [26].

Таким образом, контролируемая антигипертензивная терапия у пациентов с избыточной массой тела/ожирением, основанная на Ведикардоле (карведилол ОАО «Синтез», Россия) позволяет достигнуть целевого уровня АД у большинства пациентов при его хорошей переносимости. Карведилол положительно влияет на важные метаболические параметры: липидный профиль, уровень глюкозы и мочевой кислоты. Результаты исследования КАМЕЛИЯ показали, что в тех случаях, когда в схему терапии пациентов с АГ и метаболическими факторами риска, в частности с избыточной массой тела/ожирением необходимо включить БАБ, назначение карведилола наиболее оправдано.

Литература

- WHO. Obesity preventing and managing the global epidemic. WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3–5 June 1997. Geneva: WHO; 1997.
- Gorter P.M., Olijhoek J.K., van der Graaf et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with coronary heart disease, peripheral artery disease or abdominal aortic aneurysm // *Atherosclerosis*. 2004; 173: 363–369.
- Kim S.K., Kim H.L., Hur K.Y. et al. Visceral fat thickness measured by ultrasonography can estimate not only visceral obesity but also risk of cardiovascular and metabolic diseases // *Am J Clin Nutr*. 2004; 79: 593–599.
- Must A., Spadano J., Coakley E.H., Field A.E. et al. The disease burden associated with overweight and obesity // *JAMA*. 1999; 282: 1523–1529.
- Wofford M.R., Anderson D.C. Jr., Brown C.A., Jones D.W. et al. Antihypertensive effect of alpha- and beta-adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects // *Am J Hypertens*. 2001; 14: 694–698.
- Stevens V.J., Obarzanek E., Cook N.R. Long-term weight loss and changes in blood pressure: result of the Trials of Hypertension Prevention, phase II // *Ann Intern Med*. 2001; 134: 1–11.
- Dentali F., Sharma A.M., Douketis J.D. Management of hypertension in overweight and obese patients: a practical guide for clinicians // *Curr Hypertens Rep*. 2005; 7: 330–336.
- Wofford M.R., Anderson D.C. Jr., Brown C.A., Jones D.W. et al. Antihypertensive effect of alpha- and beta-adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects // *Am J Hypertens*. 2001; 14: 694–698.
- Schmieder R.E., Gatzka C., Schachinger H. et al. Obesity as a determinant for response to antihypertensive treatment // *Br Med J*. 1993; 307: 537–540.
- Gress T.W., Nieto F.J., Shahar E. et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study // *N Engl J Med*. 2000; 342: 905–912.
- Sharma A.M., Pischon T., Hardt S. et al. Hypothesis: beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: systematic analysis // *Hypertension*. 2001; 37: 250–254.
- Guidelines for the management of arterial hypertension // *J Hypertension*. 2007; 25: 1105–1187.
- Houf-Zachariou U., Widmann L., Zülsdorf B. et al. A double-blind comparison of the effects of carvedilol and captopril on serum lipid concentrations in patients with mild to moderate essential hypertension and dyslipidemia // *Eur J Clin Pharmacol*. 1993; 45: 95–100.
- Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. et al. Metabolic Effects of Carvedilol vs Metoprolol in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension // *JAMA*. 2004; 292: 2227–2236.
- Goto Y., Tamachi H., Fusegawa Y. et al. Effects of carvedilol on serum lipids in patients with essential hypertension // *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991; 18: Suppl: 45–50.
- Moser M. Clinical experience with carvedilol // *J Hum Hypertens*. 1993; 7: Suppl 1: 16–20.
- Hall S., Prescott R.I., Hallman R.J. et al. A comparative study of carvedilol, slow release nifedipine, and atenolol in the management of essential hypertension // *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991; 8: Suppl: 35–3.
- Stienen U., Meyer-Sabellek W. Hemodynamic and metabolic effects of carvedilol: a meta-analysis approach // *Clin Invest*. 1992; 70: Suppl 1: 65–72.
- Moser M., Frishman W. Results of therapy with carvedilol, a beta-blocker vasodilator with antioxidant properties, in hypertensive patients // *Am J Hypertens*. 1998 Jan; 11: 1 Pt 2: 15–22.
- Giugliano D., Acampora R., Marfella R., DeRosa N., Ziccardi P., Ragone

R., DeAngelis L., D'Onofrio F. 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: 12: 995–959.

21. Jacob S., Rett K., Wicklmayer M., Agrawal B., Augustin H.J., Dietze G.J. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol – metoprolol study // *J Hypertens.* 1996; 14: 4: 489–494.

22. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шилова Е.В., Деев А.Д., Шальнова С.А., Оганов Р.Г. от имени рабочей группы по проведению исследования «КАМЕЛИЯ». Карведилол в лечении пациентов с артериальной гипертонией и избыточной массой тела/ ожирением. Результаты исследования «КАМЕЛИЯ» // *Трудный пациент* 2009; 4–5: 7: 19–23.

23. Красных Л.М., Савченко А.Ю., Раменская Г.В., Кукес В.Г. Определе-

ние относительной биодоступности и биоэквивалентности препаратов карведилола – Ведикардола и Дилатренда // *Трудный пациент.* 2006; 10: 15–17.

24. Бамбышева Е.И., Толпыгина С.Н., Гуранда Д.Ф., Колтунов И.Е. Клиническая и фармакокинетическая эквивалентность оригинального и дженерического препаратов карведилола у больных артериальной гипертонией 1–2 степени // *РФК.* 2008; 3: 39–44.

25. Fajardo N., Deshaies Y. Long-term alfa1-adrenergic blockade attenuates dyslipidemia and hyperinsulinemia in the rat // *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998; 32: 913–919.

26. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E., et al. Metabolic Effects of Carvedilol vs Metoprolol in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension // *JAMA* 2004; 292: 2227–2236.