

СРАВНЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ КАРВЕДИЛОЛА И МЕТОПРОЛОЛА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА/ОЖИРЕНИЕМ. ИССЛЕДОВАНИЕ 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,
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Сравнение метаболических эффектов карведилола и метопролола у пациентов с артериальной гипертонией и избыточной массой тела/ожирением. Исследование 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, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Цель. Сравнить два варианта терапии бета-адреноблокаторами (БАБ), основанных на карведилоле или метопрололе, у больных артериальной гипертонией (АГ) 1-2 степени и избыточной массой тела/ожирением.

Материалы и методы. В исследование были включены 320 пациентов: 160 пациентов в качестве базовой терапии получали карведилол и 160 пациентов – метопролол. Сформированные с помощью рандомизации группы пациентов были полностью сопоставимы по основным клиническим показателям.

Результаты. К концу исследования как систолическое (САД), так и диастолическое АД (ДАД) снизилось в обеих группах $p < 0,0001$. Не было различий между изучаемыми препаратами по выраженности антигипертензивного эффекта ($p = 0,88$ для САД и $p = 0,61$ для ДАД). В конце исследования у больных снизился индекс массы тела в группе карведилола – на $0,52 \pm 0,10$ кг/м² ($p < 0,0001$), а в группе метопролола – на $0,26 \pm 0,10$ кг/м² ($p < 0,01$). Карведилол лучше, чем метопролол, влиял на такие метаболические показатели, как уровень глюкозы ($p < 0,01$) и липидный спектр. В группе карведилола к концу исследования отмечалось уменьшение уровня мочевой кислоты на $16,6$ мкмоль/л ($p < 0,001$), в группе метопролола он имел тенденцию к повышению. Карведилол не имел отрицательного влияния на калий и креатинин сыворотки крови. Частота побочных явлений составила $6,3\%$ на фоне приема карведилола и $3,8\%$ – на фоне метопролола.

Выводы. Результаты открытого рандомизированного исследования КАМЕЛИЯ подтвердили антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость карведилола в условиях повседневной клинической практики и впервые продемонстрировали его преимущества у больных с метаболическим синдромом. Карведилол положительно влияет на липидный профиль, уровень глюкозы и мочевой кислоты. Назначение карведилола предпочтительнее, когда в терапию больных АГ и метаболическими факторами риска необходимо включить БАБ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, избыточная масса тела, ожирение, бета-адреноблокаторы, карведилол, метопролол.

РФК 2009;2:33-38

Comparison of the metabolic effects of carvedilol and metoprolol in hypertensive patients with overweight and obesity. The CAMELLIA trial.

S.Y.Martsevich, N.P.Kutishenko*, E.V.Shilova, A.D.Deev, S.A.Shalnova, R.G.Oganov on behalf of working group on CAMELLIA trial
State Research Center for Preventive Medicine of Rosmedtechnology, Petroverigsky per., 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To compare two therapies based on carvedilol or metoprolol in hypertensive patients with overweight and obesity.

Material and methods. 320 patients with arterial hypertension (1-2 degree) were involved in the study. 160 patients received carvedilol and 160 patients – metoprolol. Both randomized groups were comparable on the main clinical characteristics.

Results. By the end of the study both systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP) reduced in both groups $p < 0,0001$. There were not differences of antihypertensive effect between investigated drugs ($p = 0,88$ for SBP and $p = 0,61$ for DBP). By the end of the study body mass index decreased by $0,52 \pm 0,10$ kg/m² ($p < 0,0001$) in carvedilol group and by $0,26 \pm 0,10$ kg/m² ($p < 0,01$) in metoprolol group. Carvedilol in comparison with metoprolol had more positive effects on glucose ($p < 0,01$) and lipid blood levels. By the end of the study uric acid blood level reduction was observed in carvedilol group ($-16,6$ μmol/l) while an increasing tendency - in metoprolol group. Carvedilol did not have negative effect on serum potassium and creatinine levels. Adverse effects rate was $6,3\%$ in carvedilol group and $3,8\%$ - in metoprolol group.

Conclusion. The results of open, randomized CAMELLIA trial confirmed antihypertensive effect and good tolerability of carvedilol in common clinical practice as well as demonstrated some its advantages in patients with metabolic syndrome. Carvedilol has positive metabolic effects on lipid, glucose and uric acid levels. Carvedilol therapy is more preferable in patients with arterial hypertension and metabolic risk factors.

Key words: arterial hypertension, overweight, obesity, beta-blockers, carvedilol, metoprolol.

Rational Pharmacother. Card. 2009;2:33-38

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nkutishenko@gnicpm.ru

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. Велижанина, 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. Дышекова, А.И. Зайцева, А.Н. Иковникова, Г.А. Ильичева, И.С. Ирхина, Л.А. Ковалева, О.Н. Куткина, Е.А. Кудряшов, А.З. Леонидова, Е.Н. Логинова, М.П. Маргарян, О.В. Настрин, А.Н. Никитина, И.Н. Никольская, И.Е. Пашинцева, А.С. Петрович, О.М. Посенкова, 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.

На сегодняшний день позиции бета-адреноблокаторов (БАБ) в лечении артериальной гипертензии (АГ) определены достаточно четко. Наряду с диуретиками, антагонистами кальция, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, антагонистами рецепторов ангиотензина БАБ продолжают оставаться в группе основных антигипертензивных препаратов. БАБ по-прежнему рекомендуются ведущими профессиональными ассоциациями в качестве монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными средствами для лечения больных с АГ, тогда как окончательный выбор антигипертензивной терапии необходимо делать с учетом наличия дополнительных показаний и противопоказаний или в зависимости от конкретной клинической ситуации [1].

С самого начала применения БАБ в клинике было обращено внимание на возможность их неблагоприятного влияния на некоторые показатели метаболизма, в первую очередь на обмен глюкозы и обмен липидов. Этот факт нашел свое отражение в последних рекомендациях по лечению АГ Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов. В связи с тем, что БАБ увеличивают массу тела, отрицательно влияют на метаболизм липидов и увеличивают (по сравнению с другими антигипертензивными препаратами) вероятность развития диабета, им не следует оказывать предпочтение у больных с множественными метаболическими факторами риска, включая метаболический синдром и его основные компоненты: абдоминальное ожирение, высокую нормальную и повышенную гликемию натощак, нарушенную толерантность к глюкозе [1]. Однако было бы совершенно неправильно рассматривать БАБ как однородный класс лекарственных препаратов. Указанные недостатки могут не распространяться на БАБ с вазодилатирующим действием, такие как карведилол и небиволол, которые имеют менее выраженное отрицательное метаболическое действие и в меньшей степени влияют на развитие новых случаев сахарного диабета. Однако такое заключение, к сожалению, не основано на данных крупных РКИ, поскольку такие исследования с данными БАБ у больных АГ просто не проводились.

Результаты относительно небольших сравнительных РКИ, которые довольно активно выполнялись в конце 80-х и в 90-х годах, действительно свидетельствуют о менее выраженном отрицательном влиянии карведилола на метаболические процессы. [2, 3, 4]. Результаты проведенных исследований позволили сделать заключение, 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, ан-

тагонистам кальция и ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента. Наличие у карведилола вазодилатирующих свойств за счет блокады 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 такие дополнительные свойства карведилола, как повышение чувствительности тканей к инсулину и улучшение липидного состава крови [5-10].

До настоящего времени крупных клинических исследований по сравнительному изучению уже известных БАБ и относительно новых БАБ с вазодилатирующим действием у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями не проводилось. Для уточнения значимости БАБ у данной категории пациентов было спланировано исследование КАМЕЛИЯ: сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе, у больных с АГ I-II степени и одним из самых распространенных метаболических факторов риска – избыточной массой тела/ожирением.

В данной статье мы продолжаем публикацию материалов исследования КАМЕЛИЯ [11, 12], обращая более пристальное внимание читателей на сравнение метаболических эффектов карведилола и метопролола.

Материал и методы

Исследование КАМЕЛИЯ, дизайн и протокол которого были опубликованы ранее, являлось многоцентровым, открытым, рандомизированным исследованием, проводимым в двух параллельных группах пациентов [11]. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ГНИЦ ПМ, все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

За 7-14 дней до планируемой рандомизации пациентам отменялась антигипертензивная терапия. После рандомизации одна группа пациентов получала терапию карведилолом 25 мг/сут (Ведикардол, ОАО «Синтез», Россия), а другая группа – метопролола тартратом 50 мг/сут. Была предусмотрена титрация (удвоение) дозы БАБ, а также в дальнейшем перевод пациента на комбинированную терапию: последовательное назначение амлодипина (5-10 мг) (Амлорус, ОАО «Синтез», Россия) и гидрохлортиазида (12,5-25 мг) в обеих группах для достижения целевого уровня АД. До назначения изучаемых препаратов и в конце исследования предусматривался контроль следующих биохимических показателей: липидного спектра, креатинина, мочевой кислоты, электролитов. K^+ и Na^+ , глюкозы сыворотки крови. Набор пациентов в исследование продолжался с ноября 2007 года по апрель 2008 года, наиболее активно пациенты включались с

февраля по март 2008 года. Общая продолжительность лечения составила 24 недели.

Оценивались следующие основные параметры эффективности терапии: изменение АД по 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.). Кроме того, использовался дополнительный критерий эффективности, такой как снижение диастолического АД ниже 90 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 как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, ранговых статистик и т.д.), дисперсионный анализ, так и известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента и т.д.).

Таблица 1. Распределение пациентов по полу (n=320)

Группа	Мужчины	Женщины	Всего
Карведилол	57	103	160
Метопролол	45	115	160
Доля, %	31,7	68,3	100

Таблица 2. Данные о наличии ожирения у пациентов обеих групп

Критерий ожирения	Группы		p
	Карведилол	Метопролол	
ОТ $\geq$ 102 см (для мужчин) и $\geq$ 88 см (для женщин)	130	125	0,56
ИМТ $\geq$ 30 кг/м ²	90	105	0,07

ОТ – окружность талии; ИМТ – индекс массы тела

Результаты

В исследование были включены 320 пациентов: 160 пациентов в качестве базовой терапии получали карведилол и 160 пациентов – метопролол. Сформированные с помощью рандомизации группы пациентов были полностью сопоставимы по основным клиническим показателям, а также по результатам лабораторных тестов [12]. Группы пациентов были сбалансированы по половому составу (табл. 1). В данное исследование включались, главным образом, пациенты среднего возраста (от 51-60 лет), их доля в исследовании составила около 39%. Соотношение пациентов, получавших карведилол или метопролол, в каждой возрастной группе было также одинаковым (рис. 1). Данные о пациентах, касающиеся наличия у них из-

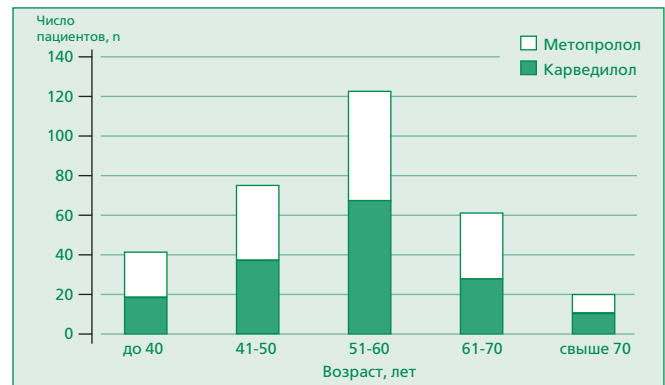


Рисунок 1. Распределение пациентов в зависимости от возраста

учаемого метаболического фактора риска – ожирения, представлены в табл. 2. Значимых отличий по этому показателю между группами не было, в среднем индекс массы тела (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. До включения в исследование 73 пациента (22,9%) не получали никакой терапии, 52 (16,3%) пациента принимали регулярную антигипертензивную терапию как в виде монотерапии, так и в виде комбинированной терапии, остальные 195 пациентов (60,8%) или лечились нерегулярно, или получали антигипертензивную терапию в неадекватных дозах. Наиболее часто назначались препараты из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, их принимали 135 (42,3%) пациентов, БАБ принимали 68 (21,3%) пациентов, диуретики – 63 (19,8%) из включенных пациентов. Антагонист кальция принимали 43 (13,5%) человека, а блокаторы рецепторов ангиотензина – только 7 (2,1%) из включенных пациентов.

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 препаратами 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 карведилола и метопролола сопровождалось статистически значимым урежением частоты сердечных сокращений (ЧСС) на всех этапах исследования, при этом различия между препаратами не носили значимого характера (рис. 3). Наиболее значимое снижение ЧСС отмечалось на 1-м и 2-м визитах, когда оценивался эффект монотерапии изучаемыми БАБ, назначенными в стартовой дозе и в удвоенной после титрации дозе. В дальнейшем прирост отрицательного хронотропного эффекта обоих БАБ был не

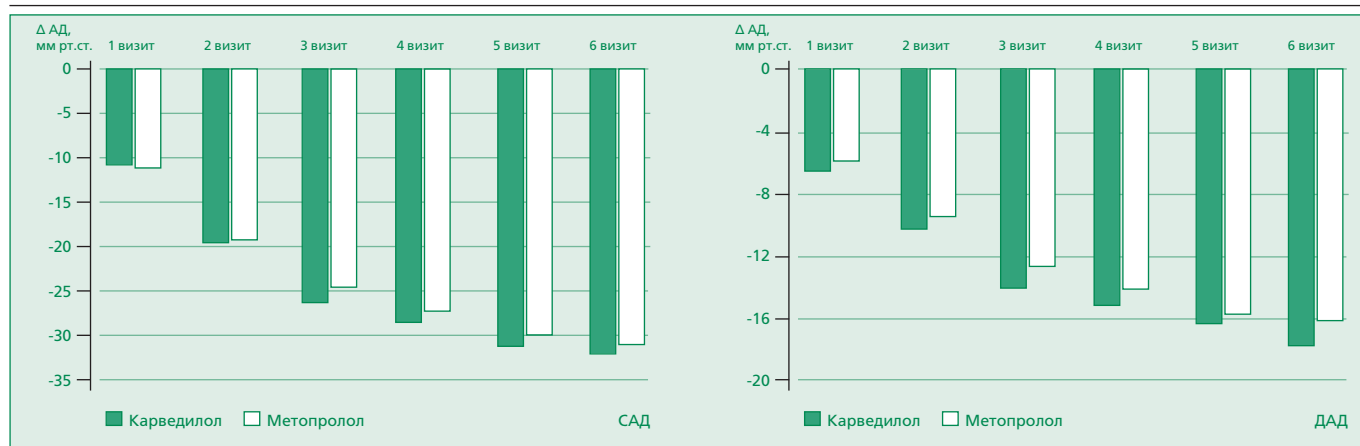


Рисунок 2. Снижение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) в различные периоды исследования.

На всех визитах $p < 0,0001$

столь выраженным, и во второй части исследования ЧСС уже существенно не менялась. По окончании исследования в соответствии с принятыми критериями эффективности антигипертензивной терапии целевые показатели АД в обеих группах были достигнуты примерно в одинаковом проценте случаев (табл. 3).

Таблица 3. Эффективность терапии в различные периоды исследования (доля пациентов, достигших целевых цифр АД, %)

Эффективность терапии		Группа	
		Карведилол	Метопролол
1 визит	АД < 140/90 мм рт.ст.	29,4	29,8
	ДАД < 90 мм рт.ст.	50,6	54,4
2 визит	АД < 140/90 мм рт.ст.	53,8	54,4
	ДАД < 90 мм рт.ст.	76,9	76,6
3 визит	АД < 140/90 мм рт.ст.	80,4	75,6
	ДАД < 90 мм рт.ст.	92,4	91,0
4 визит	АД < 140/90 мм рт.ст.	88,5	89,0
	ДАД < 90 мм рт.ст.	97,5	96,8
5 визит	АД < 140/90 мм рт.ст.	98,1	92,3
	ДАД < 90 мм рт.ст.	98,7	97,4
6 визит	АД < 140/90 мм рт.ст.	96,2	95,5
	ДАД < 90 мм рт.ст.	97,4	97,4

Оценка эффективности проводимой терапии по результатам снижения ДАД ниже 90 мм рт.ст. была выполнена с целью проведения в дальнейшем сопоставления результатов исследования КАМЕЛИЯ и более ранних исследований, в которых изучался антигипертензивный эффект карведилола. Как уже упоминалось, такие исследования проводились в 80-90 годах, когда этот критерий служил основным доказательством адекватности проводимой терапии (см. табл. 3). В конце исследования было зарегистрировано значимое снижение ИМТ по отношению к исходным показателям. В целом, ИМТ снизился на $0,39 \pm 0,07$ кг/м² ($p < 0,0001$), в группе карведилола отмечалось снижение ИМТ на $0,52 \pm 0,10$ кг/м² ($p < 0,0001$), в группе метопролола – на $0,26 \pm 0,10$ кг/м² ($p < 0,01$).

Динамика биохимических показателей еще раз подтвердила существующее представление о метаболической нейтральности карведилола, который не оказывал негативного влияния на показатели углеводного и липидного обменов [12]. Одним из новых и позитивных результатов исследования было отсутствие нежелательного влияния на состояние пуринового обмена терапии, в которой базовым препаратом был карведилол (табл. 4).

Таблица 4. Биохимические показатели на фоне базовой терапии карведилолом и метопрололом ($M \pm m$)

Показатель	Группа			
	Карведилол		Метопролол	
	Исходно	6 мес.	Исходно	6 мес.
Общий ХС, ммоль/л	$5,80 \pm 0,09$	$5,62 \pm 0,08$	$5,82 \pm 0,09$	$5,73 \pm 0,09$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,82 \pm 0,09$	$3,65 \pm 0,08$	$3,78 \pm 0,09$	$3,74 \pm 0,09$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,22 \pm 0,02$	$1,22 \pm 0,02$	$1,25 \pm 0,02$	$1,24 \pm 0,03$
ТГ, ммоль/л	$1,64 \pm 0,07$	$1,64 \pm 0,05$	$1,73 \pm 0,07$	$1,64 \pm 0,06$
Глюкоза, ммоль/л	$5,12 \pm 0,07$	$4,95 \pm 0,06^{**}$	$5,21 \pm 0,07$	$5,15 \pm 0,07$
Мочевая кислота, мкмоль/л	$308,2 \pm 6,7$	$291,4 \pm 6,1^{***}$	$283,9 \pm 6,7$	$291,5 \pm 8,2$
Креатинин, мкмоль/л	$83,1 \pm 1,3$	$81,76 \pm 1,11$	$82,7 \pm 1,3$	$83,05 \pm 1,83$
Калий, ммоль/л	$4,37 \pm 0,03$	$4,38 \pm 0,03$	$4,41 \pm 0,03$	$4,39 \pm 0,03$
ХС – холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды, ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$				

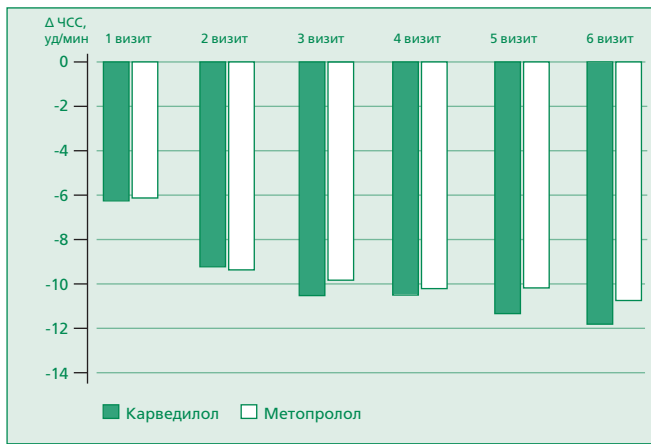


Рисунок 3. Снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в различные периоды исследования.

На всех визитах $p < 0,0001$

Частота регистрации побочных явлений, которые, по мнению исследователей, были связаны с приемом исследуемого препарата, составила 6,3% на фоне приема карведилола и 3,8% – на фоне метопролола ($p < 0,05$).

Обсуждение

Выбор БАБ в данном исследовании был далеко не случайным. Метопролол – хорошо изученный и широко применяемый в повседневной клинической практике БАБ. Высокая эффективность и безопасность карведилола позволяют использовать его при лечении различных сердечно-сосудистых заболеваний, в большей степени у пациентов с инфарктом миокарда и явлениями сердечной недостаточности. Популярность оригинального препарата карведилола послужила причиной появления на отечественном фармацевтическом рынке довольно большого количества дженериков этого препарата. В настоящее время их зарегистрировано уже около десятка. Дженерик карведилола – Ведикардол – продемонстрировал в более ранних исследованиях не только фармакокинетическую эквивалентность, но и показал, что является терапевтически эквивалентным оригинальному препарату при сходном профиле безопасности у пациентов с АГ [13, 14]. 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 [11].

В исследовании КАМЕЛИЯ было показано, что монотерапия Ведикардом в дозе 25-50 мг/сут приводила к снижению САД примерно на 19,5 мм рт.ст., ДАД – на 10,3 мм рт.ст., а ЧСС – на 9,3 уд/мин. Полученные данные в отношении Ведикардола вполне соответствуют имеющимся литературным данным. В соот-

ветствии с результатами мета-анализа, в котором антигипертензивная эффективность и переносимость карведилола были проанализированы 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. [7]. По данным Moser M. et al., достижение целевого уровня АД, оцениваемое как снижение ДАД ниже 90 мм рт.ст., отмечалось у 66% пациентов, а в исследовании КАМЕЛИЯ целевой уровень АД в соответствии с данным критерием эффективности был достигнут при приеме 25 мг/сут карведилола у 50,65% пациентов, а при приеме 50 мг/сут – у 76,8% пациентов [8].

Дислипидемия является одним из важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистых нарушений 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 определяют его положительное действие на обмен липидов и липидный спектр за счет блокады α_1 -адренорецепторов [15]. Результаты исследования КАМЕЛИЯ подтверждают данное положение: на фоне приема карведилола прослеживалась четкая тенденция к уменьшению уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. Теоретически описанные эффекты карведилола при длительном применении могут оказать положительное влияние на риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Как было показано в предшествующих 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. Считается, что этот эффект может быть более выраженным в сочетании с блокадой β_2 -адренорецепторов, как это имеет место в случае карведилола [10]. В исследовании КАМЕЛИЯ в группе пациентов, получающих карведилол в течение 24 недель, не было отмечено ухудшения показателей углеводного обмена (уровень глюкозы снизился на 0,17 ммоль/л, $p < 0,01$). Полученные результаты вполне соответствуют данным мета-анализа, проведенного Stienen U. et al., показавшим, что карведилол существенно не влиял на показатели глюкозы [7].

Частота побочных явлений, зарегистрированных в исследовании КАМЕЛИЯ, была несколько выше, чем в других исследованиях по изучению антигипертен-

живного эффекта карведилола. По данным Moser M. и Frishman W., побочные действия карведилола были отмечены примерно у 2% пациентов, чаще всего регистрировались головокружение, головная боль, симптомы со стороны ЖКТ, утомляемость [8]. В исследовании Houf-Zachariou U, et al. побочные явления карведилола отмечались только у 1,3% пациентов [2].

По завершению исследования КАМЕЛИЯ отмечено снижение массы тела в обеих группах пациентов, что было несколько необычным для длительной терапии БАБ. Влияние терапии на массу тела не являлось целью данного исследования, тем не менее пациенты, участвующие в нем, получали рекомендации от врачей о соблюдении правильного образа жизни и диеты. Вполне возможно, что на динамику веса мог повлиять и сезонный фактор: основная часть пациентов была включена в феврале-марте 2008 года и завершила исследование в конце лета. Тем не менее, в группе пациентов, получающих терапию метопрололом, дина-

мика снижения веса была менее выраженной, чем в группе карведилола.

Заключение

Результаты открытого рандомизированного исследования КАМЕЛИЯ подтверждают показанную ранее антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость терапии Ведикардолом в условиях повседневной клинической практики. В исследовании впервые было продемонстрировано различие между двумя изучаемыми БАБ у пациентов с АГ и метаболическими факторами риска: избыточной массой тела/ожирением. Карведилол положительно влияет на важные метаболические параметры: липидный профиль, уровень глюкозы и мочевой кислоты. Назначение карведилола предпочтительно в тех случаях, когда в схему терапии пациентов с АГ и метаболическими факторами риска необходимо включить БАБ.

Литература

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
2. 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.
3. 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;292:2227-36.
4. 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 4:S45-50.
5. Moser M. Clinical experience with carvedilol. *J Hum Hypertens* 1993; 7 Suppl 1: S16-S20.
6. Hall S, Prescott RI, Hallman RJ, et al A comparative study of carvedilol, slow release nifedipine, and atenolol in the management of essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 8 Suppl 4:S35-8.
7. Stienen U, Meyer-Sabellek W. Hemodynamic and metabolic effects of carvedilol: a meta-analysis approach. *Clin Investig* 1992; 70 Suppl 1: S65-72.
8. Moser M, Frishman W. Results of therapy with carvedilol, a beta-blocker vasodilator with antioxidant properties, in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 1998;11(1 Pt 2):155-225.
9. 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(12):955-9.
10. Jacob S, Rett K, Wicklmayer M, et al. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol – metoprolol study. *J Hypertens* 1996;14(4):489-94.
11. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. от имени рабочей группы исследования КАМЕЛИЯ. Исследование КАМЕЛИЯ: сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе, у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2008;(5):34-8.
12. Марцевич С.Ю., Кутишенко, Шилова Е.В., Деев А.Д., Шальнова С.А., Оганов Р.Г. от имени рабочей группы по проведению исследования КАМЕЛИЯ. Сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе, у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением. Первые результаты исследования КАМЕЛИЯ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2009;(1):23-7.
13. Красных Л.М., Савченко А.Ю., Раменская Г.В., Кулес В.Г. Определение относительной биодоступности и биоэквивалентности препаратов карведилола – Ведикардола и Дилатренда. *Трудный пациент* 2006;(10):15-7.
14. Бамбышева Е.И., Толпыгина С.Н., Гуранда Д.Ф., Колтунов И.Е. Клиническая и фармакокинетическая эквивалентность оригинального и дженерического препаратов карведилола у больных артериальной гипертензией 1-2 степени. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2008;(3):39-44.
15. Fajardo N, Deshaies Y. Long-term alpha1-adrenergic blockade attenuates dyslipidemia and hyperinsulinemia in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32:913-9.