

СРАВНЕНИЕ ТЕРАПИИ, ОСНОВАННОЙ НА КАРВЕДИЛОЛЕ ИЛИ МЕТОПРОЛОЛЕ, У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНИЕЙ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА/ОЖИРЕНИЕМ. ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ 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,
101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе, у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением. Первые результаты 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, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Цель. Оценить антигипертензивный и метаболический эффект терапии, основанной на карведилоле (К), в сравнении с метопрололом (М) у пациентов с артериальной гипертензией избыточной массой тела/ожирением.

Материал и методы. В многоцентровое рандомизированное открытое параллельное исследование включено 320 больных. Половина пациентов получала терапию К 12,5 мг 2 раза/день (Ведикардол, «Синтез»), а другая группа – М 25 мг 2 раза/день. Было предусмотрено удвоение дозы бета-блокаторов (БАБ) и перевод на комбинированную терапию амлодипином (АМЛ) 5-10 мг (Амлорус, «Синтез») и гидрохлортиазидом (ГХТ) 12,5-25 мг. Длительность исследования – 24 недели.

Результаты. В обеих группах отмечалось достоверное снижение как систолического (САД), так и диастолического (ДАД) АД, различия между группами не было ($p=0,88$ и $p=0,61$, соответственно). Перевод пациентов на комбинированную терапию и титрование АМЛ и ГХТ в группе М проводилось чаще, чем в группе К ($p>0,05$). Назначение БАБ привело к существенному уменьшению частоты сердечных сокращений (ЧСС), различий между группами не было ($p=0,61$). Целевое АД достигнуто в группе К у 96,2% пациентов, в группе М – у 95,5% ($p=0,85$). В группе К зарегистрировано достоверное снижение уровня глюкозы ($p<0,01$) и мочевой кислоты ($p<0,0001$), отмечалась тенденция к уменьшению уровня общего холестерина (ХС) и ХС липопротеидов низкой плотности. За время наблюдения было зарегистрировано 34 нежелательных явления: 24 в группе К и 10 – в группе М ($p<0,05$), половина из них не была связана с приемом БАБ.

Заключение. Контролируемая терапия АГ, основанная на К или М, позволяет достигнуть целевого уровня АД у большинства пациентов с избыточной массой тела/ожирением. Перевод на комбинированную терапию в группе К проводился реже, чем в группе М. Оба препарата продемонстрировали метаболическую нейтральность, однако при приеме К отмечалось достоверное снижение уровня глюкозы и мочевой кислоты, тенденция к снижению ХС и липопротеидов низкой плотности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, избыточная масса тела, ожирение, бета-блокаторы, карведилол, метопролол.

РФК 2009;1:23-27

Comparison of therapies based on carvedilol and metoprolol in hypertensive patients with overweight or obesity. The first results of CAMELIA 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 CAMELIA trial
State Research Center for Preventive Medicine of Rosmedtechnology, Petroverigsky per. 10, Moscow, 101909 Russia

Aim. To evaluate antihypertensive and metabolic effects of the therapy based on carvedilol (C) in comparison with metoprolol (M) in hypertensive patients with overweight or obesity.

Material and methods. 320 patients were involved in multicenter, randomized open parallel study. One part of the patients received C 12,5 mg BID (Vedicardol, "Sintez"), another part – M 25 mg/day BID. Doubling dose of β -blockers (BB) and switching patients to combined therapy with AML 5-10 mg OD (Amlorus, "Sintez") and hydrochlorothiazide (HCT) 12,5-25 mg OD was performed if necessary. The study duration was 24 weeks.

Results. Significant reduction of systolic and diastolic blood pressure was revealed in both groups, there was no difference between groups ($p=0,88$ and $p=0,61$ respectively). Switching patients to combined therapy with AML and HCT was made more often in M group than in C group ($p>0,05$). Prescription of BB resulted in significant reduction of the heart rate, there was no difference between groups ($p=0,61$). 96,2% patients of group C and 95,5% of group M reached target levels of BP. Significant reduction of glucose ($p<0,01$) and uric acid levels were registered in group C as well as tendency to lowering of total cholesterol (TC) and low density lipoprotein cholesterol (LDLC) levels. 34 adverse effects were registered during observation period: 24 in group C and 10 in group M ($p>0,05$), half of them were not related to BB taking.

Conclusion: Controlled antihypertensive therapy, based on C and M, allows reaching target levels of BP in majority of patients with overweight or obesity. Switching to combined therapy was made more seldom in group of C than in M group. Both drugs demonstrated metabolic neutrality, however significant lowering of glucose and uric acid levels and tendency to lowering of TC and LDLC levels was observed only in group C.

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

Rational Pharmacother. Card. 2009;1:23-27

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): E-mail: 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

Координатор проекта: Н.П. Кутишенко

Главные исследователи и координаторы исследований 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, 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. Настрада, 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

Бета-адреноблокаторы (БАБ) долго рассматривались как одна из главных групп антигипертензивных препаратов (АГП). Однако данные ряда недавно выполненных мета-анализов показали, что БАБ хуже, чем другие АГП, предупреждают мозговой инсульт и развитие сахарного диабета у больных с различными метаболическими нарушениями (ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия). Тем не менее, современные рекомендации по лечению АГ рассматривают БАБ как препараты выбора у больных с ишемической болезнью сердца, у больных, перенесших инфаркт миокарда, у больных с различными видами тахикардий.

БАБ – большая и неоднородная группа препаратов. Считается, что БАБ, обладающие дополнительными вазодилатирующими свойствами, в частности карведилол и небиволол, лишены отрицательного метаболического действия и поэтому могут назначаться больным с метаболическим синдромом [1]. Однако это заключение пока еще не подкреплено данными рандомизированных клинических исследований. Секцией рациональной фармакотерапии Всероссийского научного общества кардиологов был разработан протокол контролируемого исследования, цель которого – доказать эффективность длительной терапии артериальной гипертензии (АГ), основанной на карведилоле в сравнении с метопрололом у пациентов с одним из самых распространенных метаболических факторов риска – избыточной массой тела/ожирением.

Материал и методы

Ключевые предпосылки к проведению данного исследования, его дизайн, протокол и главные методические особенности были представлены в статье, опубликованной в предыдущем номере журнала [2]. В той же работе были подробно освещены основные критерии включения/исключения пациентов, изучаемые препараты, а также первостепенные критерии эффективности и безопасности терапии.

По своему дизайну исследование было много-

центровым, открытым, проводимым в двух параллельных группах со ступенчатым подбором дозы антигипертензивных препаратов, рандомизированным. Для коррекции АД в одной группе пациентов использовалась терапия, основанная на карведилоле, назначаемом два раза в день (Ведикардол, ОАО «Синтез», Россия). При недостаточном эффекте доза карведилола удваивалась, а также предусматривался перевод на комбинированную терапию и добавление амлодипина (Амлорус, ОАО «Синтез», Россия) и гидрохлортиазида. Вторая группа пациентов получала терапию, основанную на метопрололе (использовался метопролола тартрат), назначаемом также два раза в день с возможной титрацией дозы и добавлением в дальнейшем амлодипина и гидрохлортиазида. Общая продолжительность исследования – 24 недели.

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.).

Результаты и обсуждение

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 $52,9 \pm 11,0$ лет (включались пациенты в возрасте от 24

Таблица 1. Наличие основных и дополнительных факторов риска

Факторы риска	Показатель	Карведилол	Метопролол	p
Основные	Возраст	52	47	0,57
	Курение, n	43	38	0,54
	Гиперхолестеринемия, n	22	27	0,71
	Наследственность, n	91	89	0,95
	Сахарный диабет, n	7	9	0,52
Дополнительные	НТГ, n	14	15	0,75
	МАУ при диабете, n	3	4	0,79
	ГЛЖ, n	74	73	0,95
	Гиподинамия, n	111	112	0,93
	Ожирение, n	108	113	0,20
	Социально-экономический фактор, n	76	71	0,37
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе, МАУ – микроальбуминурия				

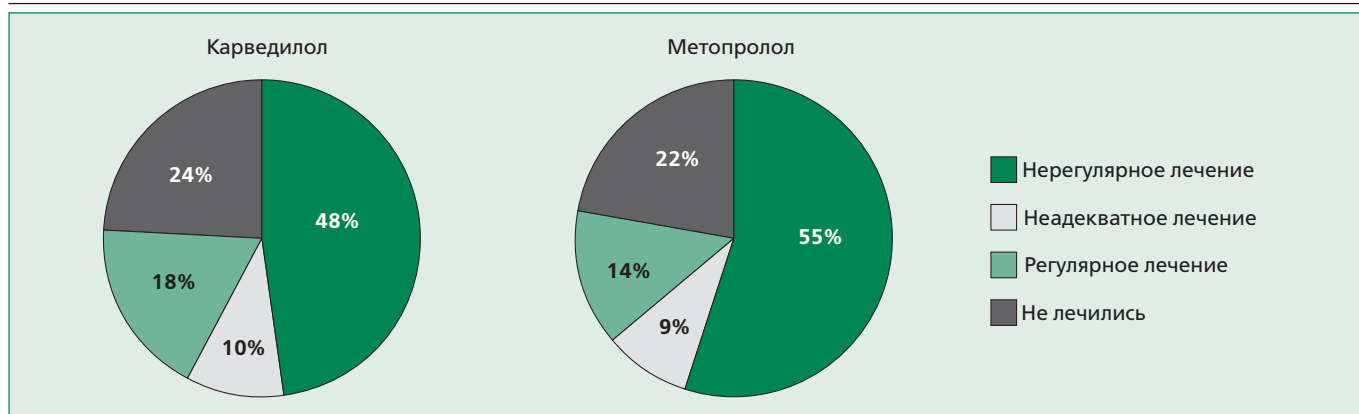


Рис. 1. Терапия до включения в исследование

Таблица 2. Исходные клинические и лабораторные показатели

Показатель	Карведилол	Метопролол	p
Возраст, лет	52,9 ± 0,9	52,5 ± 0,9	0,78
Вес, 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

ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД (мм рт.ст.), ЧСС – частота сердечных сокращений в мин., ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

до 81 года), соотношение пациентов, получавших карведилол или метопролол, в каждой возрастной группе было одинаковым. Полностью завершили исследование 151 человек, 9 пациентов выбыли на разных этапах клинической программы, четыре пациента выбыли из группы карведилола и пять – из группы метопролола, $p=0,72$.

Факторы риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний, зарегистрированные у участников исследования, представлены в табл. 1. По наличию как основных ФР, так и дополнительных значимых различий между группами не было.

Большинство пациентов в обеих группах имели как минимум 1 или 2 основных ФР, в группе карведило-

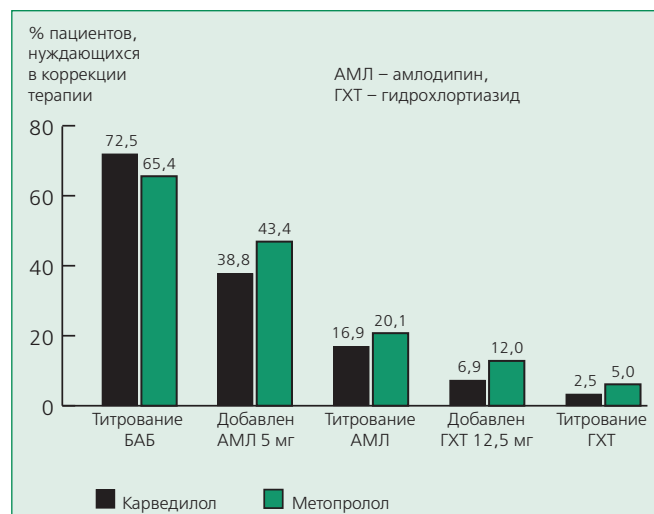


Рис. 2. Титрование доз препаратов и назначение комбинированной терапии

ла доля таких пациентов составила 73,8%, в группе метопролола – 71%. При определении риска сердечно-сосудистых осложнений оказалось, что в обеих группах примерно у 2/3 пациентов этот риск определен как высокий, у остальных пациентов – как низкий, средний и очень высокий, различий между группами не было.

По характеру и объему проводимой антигипертензивной терапии до включения в исследование группы пациентов существенно не отличались (рис. 1). Важно отметить, что подавляющее большинство пациентов или вообще не принимали антигипертензивную терапию, или принимали ее нерегулярно.

Группы пациентов, сформированные на основании рандомизации, были сопоставимы по основным демографическим и клиническим данным, а также результатам лабораторного обследования (табл. 2). Достоверных отличий между группами выявлено не было, за исключением одного биохимического показателя – мочевой кислоты: в группе карведилола ее уровень исходно был выше, чем в группе метопролола.

Хорошо известно, что строгий методический под-

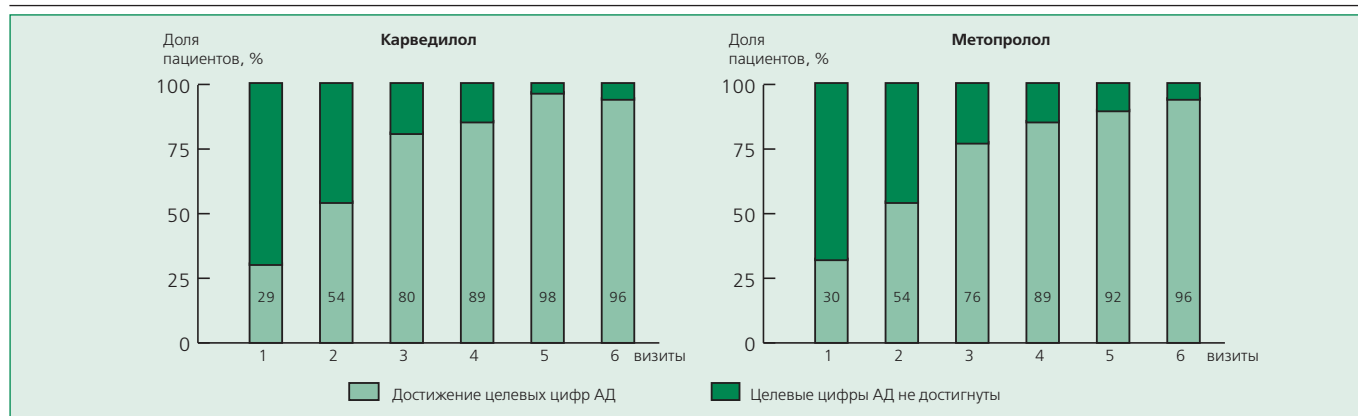


Рис. 3. Достижение целевого уровня АД на фоне приема изучаемых препаратов

Таблица 3. Зарегистрированные нежелательные явления и их связь с проводимой терапией бета-адреноблокаторами

Нежелательное явление	Карведилол		Метопролол	
	Связь с приемом препарата			
	есть	нет	есть	нет
Тошнота	3		3	
Головная боль	3	2	1	1
Боль в сердце, кардиалгия		2		
Брадикардия	2		1	
Тахикардия		1		
Повышение АД, неэффективность		2		
Гипотония	1	1		
Головокружение		2		
Желудочковая экстрасистолия		1		
Сухость во рту		1		
Сухой кашель, одышка	1		1	
Нежелательные явления на фоне амлодипина		1		1
Вывих в плечевом суставе				1
Слабость		1		
Диарея				1
Всего	10/14		6/4	

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

Эффективность терапии

Критерием эффективности терапии в данном исследовании было относительное количество пациентов (в %), достигших целевых цифр АД, а также изменение показателей систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) по сравнению с исходным уровнем через 24 недели терапии [2]. По завершению исследования в груп-

пах карведилола и метопролола отмечалось достоверное снижение как САД, так и ДАД по сравнению с исходными данными, в обоих случаях $p < 0,0001$, различия между группами по САД и ДАД были недостоверными ($p = 0,88$ и $p = 0,61$, соответственно). Однако перевод пациентов на комбинированную терапию амлодипином и гидрохлортиазидом, а также титрование доз этих препаратов у пациентов, принимающих метопролол, проводился несколько чаще, чем в группе карведилола ($p > 0,05$) (рис. 2).

Назначение БАБ привело к существенному уменьшению частоты сердечных сокращений (ЧСС) как на фоне приема карведилола, так и на фоне приема метопролола, в обоих случаях $p < 0,0001$, значимых различий между изучаемыми препаратами не было ($p = 0,61$). Целевые показатели АД были достигнуты в группе карведилола у 96,2% пациентов, в группе метопролола – у 95,5% ($p = 0,85$) (рис. 3).

Безопасность терапии

Оценка параметров безопасности включала динамику биохимических показателей (креатинина, мочевой кислоты, глюкозы, калия, липидного профиля), а также число и вид зарегистрированных нежелательных побочных явлений в обеих группах. В группе пациентов, принимающих карведилол, зарегистрировано достоверное снижение показателей глюкозы ($p < 0,01$) и мочевой кислоты ($p < 0,0001$), в отличие от аналогичных показателей на фоне приема метопролола, когда данные показатели существенно не изменились (рис. 4). Более того, отмечалась четкая тенденция к увеличению уровня мочевой кислоты. Помимо зарегистрированных различий, связанных с метаболическим влиянием изучаемых препаратов, в группе карведилола, в отличие от группы метопролола, прослеживалась тенденция к уменьшению уровня общего холестерина (ХС) и ХС липопротеидов низкой плотности, показатели триглицеридов в обеих группах значимо не изменились (рис. 5).

Показатели уровня калия во время исследования су-

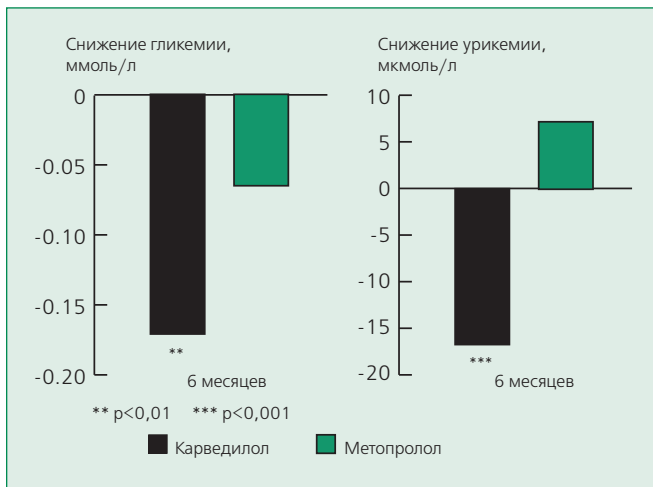


Рис. 4. Динамика уровня глюкозы и мочевого кислоты

щественно не изменились, несмотря на назначение части пациентов гидрохлортиазида.

За время наблюдения было зарегистрировано 34 нежелательных явления: 24 на фоне приема карведилола и 10 – в группе метопролола ($p < 0,04$). Около половины зарегистрированных нежелательных явлений в каждой группе были расценены как не связанные с приемом изучаемых БАБ. Часть нежелательных явлений регистрировалась уже после перевода пациентов на комбинированную терапию и была связана с дополнительным назначением амлодипина и гидрохлортиазида (табл. 3).

Результаты проведенного многоцентрового исследования КАМЕЛИЯ еще раз подтвердили продемонстрированные ранее в ряде клинических исследований высокую эффективность и безопасность карведилола у больных с сочетанной патологией, высоким метаболическим риском и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [3,4]. Необходимо отметить, что пациенты с высоким риском в исследовании КАМЕЛИЯ составили около 2/3. Немаловажным оказался тот факт, что назначение в течение 24-х недель карведилола у пациентов с АГ и избыточной массой тела/ожирением не привело к ухудшению показателей липидного

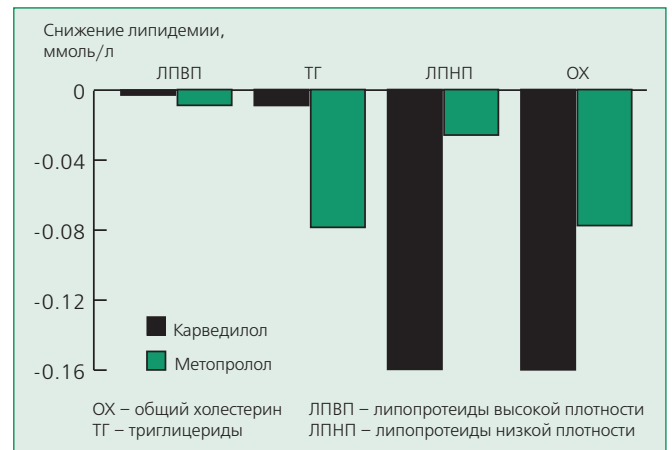


Рис. 5. Изменение показателей липидного профиля (ммоль/л) в конце исследования

спектра и углеводного обмена. Это соответствует данным более ранних исследований, в которых было показано, что карведилол не только не оказывает отрицательного влияния на липидный обмен, но и приводит к улучшению липидного профиля при назначении его пациентам с АГ [5], положительно влияет на ряд других метаболических параметров [6].

Заключение

Таким образом, контролируемая антигипертензивная терапия у пациентов с избыточной массой тела/ожирением, основанная на карведилоле или метопрололе, позволяет достигнуть целевого уровня АД у большинства пациентов. У пациентов, получающих карведилол, реже необходим перевод на комбинированную терапию амлодипином и гидрохлортиазидом, а также титрование доз этих препаратов. Карведилол лучше, чем метопролол, влияет на показатели метаболизма: снижает уровень глюкозы, мочевого кислоты, липидов. Оба препарата хорошо переносились, однако при приеме карведилола было зарегистрировано больше нежелательных явлений, чем при приеме метопролола.

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. 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.
3. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E., et al.; GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. JAMA 2004;292:2227-36.
4. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д., и др. от имени участников исследования. Первые результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования по применению препарата Акридилон в комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией и ожирением или сахарным диабетом 2-го типа (АККОРД) Кардиология 2008;(8):28-33.
5. Hauf-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.
6. Schuetz G.E., Sabin G.V., Janitzki I., Scherhag A. Treatment of essential hypertension with carvedilol: results of the open-label prospective trial in more than 10 000 patients [in German]. Perfusion (Munich then Nurnberg) 2003;16(12):424-9.