

ИССЛЕДОВАНИЕ КАМЕЛИЯ: СРАВНЕНИЕ ТЕРАПИИ, ОСНОВАННОЙ НА КАРВЕДИЛОЛЕ И МЕТОПРОЛОЛЕ, У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко* от имени рабочей группы исследования КАМЕЛИЯ
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий,
101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Исследование КАМЕЛИЯ: сравнение терапии, основанной на карведилоле и метопрололе, у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела и ожирением

С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко* от имени рабочей группы исследования КАМЕЛИЯ

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Лечение артериальной гипертензией у больных с избыточной массой тела и ожирением имеет особенности. Представлены предпосылки для проведения у данной категории пациентов исследования по сравнительному изучению эффективности и безопасности терапии, основанной на современных β -адреноблокаторах (карведилоле и метопрололе). Обозначены цели данного исследования, описан дизайн исследования, определены критерии эффективности и безопасности терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, избыточная масса тела, ожирение, β -адреноблокаторы, карведилол.

РФК 2008;5:34-38

CAMELLIA trial: comparison in therapies based on carvedilol and metoprolol in hypertensive patients with overweight and obesity

S.Y. Martsevich, N.P. Kutishenko* on behalf of working group on CAMELLIA trial

State Research Center of Preventive Medicine of Rosmedtechnology, Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Therapy of arterial hypertension in patients with overweight and obesity has peculiarities. Reasons for comparable study of efficacy and safety of therapies based on β -blockers (carvedilol and metoprolol) in this type of patients are presented. Study aims and design, efficacy and safety criteria are described.

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

Rational Pharmacother. Card. 2008;5:34-38

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

Предпосылки к проведению исследования

Артериальная гипертензия (АГ) остается самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием, а также известным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и мозговой инсульт. Хорошо известно, что АГ часто сочетается с избыточной массой тела/ожирением, эти заболевания фактически становятся заболеваниями-спутниками. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ожирение является одним из наиболее значимых факторов, отрицательно влияющих на здоровье населения в целом [1]. Значительное увеличение распространенности избыточной массы тела и ожирения среди населения планеты позволяет рассматривать данную проблему как настоящую эпидемию. В соответствии с данными ВОЗ, избыточной массой тела страдают более 1 млрд человек, а ожирением – более 300 млн. По предварительным оценкам, количество пациентов с ожирением/избыточным весом в индустриальных странах, а также в большинстве развивающихся стран в скором времени составит 40-60% [1]. Подобная ситуация наблюдается и в России: около 50% населения

имеют избыточную массу тела, из них 30% имеют различные степени ожирения. Принимая во внимание быстрый рост числа пациентов с избыточной массой тела и ожирением, можно ожидать, что типичным пациентом на приеме кардиолога в скором времени станет пациент с АГ и избыточной массой тела/ожирением. Иными словами, большинство пациентов с АГ будут иметь дополнительные метаболические и сердечно-сосудистые факторы риска, связанные с ожирением.

Ожирение давно уже перестали рассматривать как безобидное сопутствующее заболевание, поскольку оно может не только ухудшать течение АГ, но и являться фактором риска других сердечно-сосудистых заболеваний, каждое из которых во много раз повышает летальность. Крупные эпидемиологические исследования (National Health and Nutrition Examination Survey, Framingham Heart Study) свидетельствуют о тесной взаимосвязи между массой тела и артериальным давлением (АД). По данным этих исследований, 60-70% случаев выявленной АГ как у мужчин, так и у женщин напрямую связано с избыточной массой тела и ожирением [2]. Установлено, что увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 1,7 кг/м² у мужчин и на 1,3 кг/м² у женщин ведет к повышению систолического АД на 1 мм рт. ст. [3].

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 нормальным весом, у которых АГ чаще всего связана с повышением сосудистого сопротивления, у пациентов с избыточным весом существенный вклад в развитие АГ вносит активация симпатической нервной системы, ведущая к росту сердечного выброса и повышению общего периферического сопротивления. Повышение тонуса симпатoadренальной системы сопровождается активацией РААС, что суммарно ведет к повышению артериального давления (АД) [4]. В последнее время активно обсуждается еще 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 ИМТ.

Большинство пациентов с АГ и избыточной массой/ожирением нуждаются в антигипертензивной терапии. К сожалению, современные рекомендации по лечению АГ не предлагают соответствующую информацию по рациональному выбору антигипертензивных препаратов у данной категории пациентов. Решение об использовании того или иного препарата приходится делать на основании имеющихся представлений о механизмах развития АГ у пациентов с ожирением, а также наличия поражения органов-мишеней или сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, должно учитываться наличие дополнительных показаний и противопоказаний к назначению тех или иных препаратов.

Основными требованиями, предъявляемыми к гипотензивному препарату у пациентов с АГ и избыточной массой тела/ожирением, являются высокая гипотензивная эффективность, "метаболическая нейтральность", наличие органопротективных свойств. Основные классы современных препаратов для лечения АГ удовлетворяют в большей или меньшей степени всем перечисленным требованиям.

Назначение бета-адреноблокаторов (БАБ) для лечения пациентов с АГ и избыточной массой тела/ожирением является патогенетически оправданным, так как в генезе АГ определенную роль играет активация симпатической нервной системы. БАБ снижают сердечный выброс и активность ренина плазмы, которые, как было показано, значительно повышаются у пациентов с АГ и ожирением. Неудивительно, что БАБ более эффективны в качестве антигипертензивной терапии у пациентов с ожирением по сравнению с пациентами с нормальным весом [4]. БАБ, как известно, являются до-

статочно неоднородной группой препаратов: они сильно отличаются между собой по продолжительности действия, селективности эффекта в отношении β_1 -рецепторов, наличию дополнительных свойств. В соответствии с Рекомендациями по лечению АГ Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии, эта группа препаратов сохраняет свои позиции среди препаратов выбора для лечения АГ. Но, поскольку БАБ увеличивают вес, отрицательно влияют на метаболизм липидов и увеличивают (в сравнении с другими антигипертензивными препаратами) вероятность развития сахарного диабета, им не должно оказываться 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). Однако указанные недостатки могут не распространяться на такие БАБ с вазодилатирующим действием, как карведилол и небиволол, которые имеют менее выраженное отрицательное метаболическое действие [5,6]. Определенные предпосылки для такого заключения дают результаты исследования GEMINI (Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives (GEMINI) trial results) [7]. В исследование были включены 1235 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и АГ I-II степени. В течение 35 недель больные получали карведилол в дозе 25-50 мг/сут или метопролол в дозе 50-200 мг/сут. Результаты исследования показали, что применение карведилола в отличие от метопролола у больных с сахарным диабетом и АГ, принимающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II, не привело к ухудшению контроля уровня глюкозы в крови и даже сопровождалось улучшением отдельных показателей метаболического синдрома. Результаты недавно завершившегося Российского исследования АККОРД подтвердили положение о метаболической нейтральности БАБ с вазодилатирующим действием [8]. Цель данного исследования состояла в оценке эффективности и безопасности карведилола у пациентов с мягкой и умеренной АГ, страдающих ожирением и/или компенсированным сахарным диабетом (СД) 2-го типа. В рандомизированном сравнительном открытом исследовании, проводимом в параллельных группах, приняли участие 592 пациента. Половина пациентов принимала обычную антигипертензивную терапию, второй половине пациентов к стандартной терапии был добавлен карведилол в дозе 12-25 мг/сут. Результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность и безопасность карведилола у больных с сочетанной патологией, высоким метаболическим риском и высоким риском развития сердечно-

сосудистых осложнений. Немаловажным оказался тот факт, что добавление в течение 24-х недель к обычной антигипертензивной терапии карведилола не привело к ухудшению показателей липидного спектра и углеводного обмена у данной категории пациентов [8]. До сих пор крупных клинических исследований по сравнительному изучению уже известных БАБ и относительно новых БАБ с вазодилатирующим действием у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями, в частности с избыточной массой тела/ожирением, не проводилось. Для уточнения значимости БАБ у данной категории пациентов было спланировано исследование КАМЕЛИЯ: сравнение терапии, основанной на карведилоле и метопрололе, у больных АГ и избыточной массой тела/ожирением.

Цель исследования КАМЕЛИЯ

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

Дизайн исследования

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, а другая группа – метопрололом 50 мг/сут. Была предусмотрена титрация (удвоение) дозы БАБ, а также в дальнейшем – перевод пациента на комбинированную терапию: последовательное назначение амлодипина (5-10 мг) и гидрохлоротиазида (12,5-25 мг) в обеих группах для достижения целевого уровня АД. Продолжительность исследования – 24 недели.

Описание препаратов

Исследуемый препарат - карведилол (ВЕДИКАРДОЛ, ОАО «Синтез», Россия), суточная доза 25 - 50 мг. Карведилол является современным БАБ, он оказывает сочетанное неселективное β_1 -, β_2 - и α_1 -блокирующее действие, не имеет собственной симпатомиметической активности, обладает мембраностабилизирующими свойствами. Благодаря блокаде β -адренорецепторов сердца снижает АД, сердечный выброс, урежает ЧСС. Карведилол подавляет ренин-ангиотензин-альдостероновую систему посредством блокады β -адренорецепторов почек, вызывая снижение активности ренина плазмы. Блокируя α -адренорецепторы, препарат может вызывать расширение периферических сосудов,

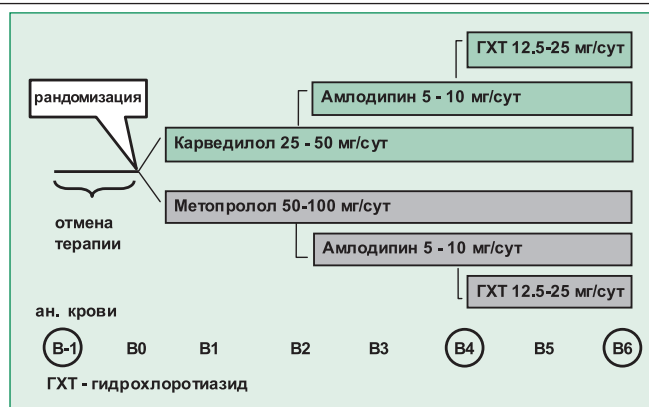


Рис. 1. Схема исследования

тем самым снижая системное сопротивление.

Препаратом сравнения в данном исследовании был метопролола тартрат непродленного действия, суточная доза 50 – 100 мг.

Для назначения комбинированной терапии были выбраны антагонист кальция дигидропиридинового ряда (амлодипин, АМЛОПУС, ОАО «Синтез», Россия) и мочегонный препарат гидрохлортиазид. Выбор данной группы препаратов отвечает современным представлениям о наиболее желательных комбинациях антигипертензивных препаратов, а также имеющимся представлениям о механизмах развития гипертонии у пациентов с избыточной массой тела/ожирением.

Методические основы исследования

Исследование проводилось в соответствии с утвержденным и согласованным со всеми участниками исследования протоколом, персоналом, имеющим соответствующее образование, опыт и навыки такой работы. Исследование проведено согласно правилам Надлежащей клинической практики в соответствии с Этическими принципами на основании Хельсинкской Декларации.

Контроль эффективности и безопасности терапии

Проводился вначале исследования каждые 2 недели, в дальнейшем – каждые четыре недели. Оценивались следующие параметры эффективности проводимой терапии: изменение от исходного уровня АД на момент окончания исследования, снижение АД до целевого уровня, т.е. ниже 140/90 мм рт.ст., а для пациентов, страдающих сахарным диабетом, ниже 130/80 мм рт.ст. Оценка параметров безопасности включала число и вид зарегистрированных нежелательных побочных явлений, динамику биохимических показателей крови (креатинина, мочевой кислоты, глюкозы, калия, липидного спектра), показатели ЭКГ, снятой в 12-ти отведениях.

В исследовании КАМЕЛИЯ приняли участие 16 центров (табл. 1). Набор пациентов был начат в ноябре 2007 года, однако в соответствии с планом завершить

Табл.1. Участники исследования КАМЕЛИЯ

Номер	Учреждение	Город	Число больных
1	ГОУ ВПО АГМА, кафедра госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики	Астрахань	14
2	ГОУ ВПО ВГМУ, кафедра терапии ФПК и ППС с курсами функциональной диагностики и клинической лабораторной диагностики на базе МУЗ ГКБ №1	Владивосток	20
3	ГОУ ВПО УГМА, кафедра терапии ФПКиПП	Екатеринбург	20
4	ГОУ ВПО КГМУ, кафедра госпитальной терапии на базе МУЗ Краснодарская ГКБСМП	Краснодар	20
5	ФГУ ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий	Москва	20
6	Городское кардиологическое диспансерное отделение МЛПУ ГКБ №5	Нижний Новгород	20
7	МУЗ ГКБ №25	Новосибирск	20
8	Клиника ГОУ ВПО ОмГМА, кафедра внутренних болезней и семейной медицины ПДО	Омск	20
9	ГОУ ВПО РостГМУ, Областная больница №2	Ростов-на-Дону	20
10	Саратовский НИИ Кардиологии Росмедтехнологий	Саратов	26
11	ГОУ ВПО СПбГМА им. И.И.Мечникова Росздрава, кафедра госпитальной терапии	Санкт-Петербург	20
12	ГУЗ Ставропольский краевой клинический кардиологический диспансер	Ставрополь	20
13	ГОУ ВПО СибГМУ, кафедра факультетской терапии с курсом клинической фармакологии	Томск	20
14	Филиал ГУ НИИК ТНЦ СО РАМН «Тюменский Кардиологический центр»	Тюмень	20
15	ГОУ ДПО УГМАДО, кафедра терапии, функциональной диагностики, профилактической и семейной медицины	Челябинск	20
16	ГОУ ВПО ЯГМА, кафедра клинической фармакологии	Ярославль	20

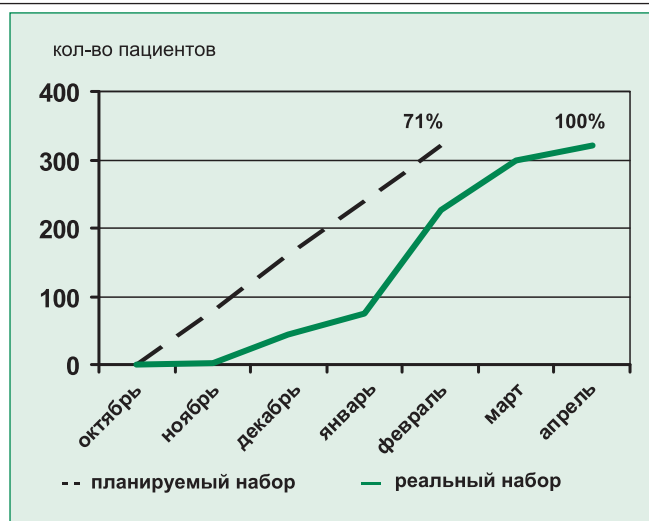


Рис.2. График набора пациентов: октябрь 2007 – апрель 2008 года

набор пациентов в феврале 2008 года не удалось: к этому сроку был набран 71% от запланированного количества пациентов. Полностью набор пациентов был завершен в апреле 2008 года (рис. 2). В соответствии с протоколом последние пациенты завершили исследование в октябре 2008 года. Всего было включено 320 мужчин и женщин старше 18 лет с АГ 1-й и 2-й степени в сочетании с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ >25 кг/м²<40 кг/м²), получавших неадекватное лечение по поводу АГ. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. В группу карведилола были рандомизированы 160 человек, в группу метопролола – также 160 человек.

К моменту подготовки данных материалов практически завершено создание базы данных по исследованию КАМЕЛИЯ, в самых ближайших номерах журнала планируется публикация результатов этого проекта. Руководители исследования надеются, что оно продемонстрирует способность современных и доступных лекарственных препаратов достигать целевого уровня АД у значительной части пациентов АГ с избыточной массой тела/ожирением, оставаясь метаболически нейтральными, и в конечном итоге снижать общий риск сердечно-сосудистых осложнений.