COMPARISON OF THE INFLUENCE OF LONG-TERM TREATMENT BASED ON CARVEDILOL OR BISOPROLOL ON METABOLIC PARAMETERS IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH OVERWEIGHT OR OBESITY

RESULTS OF THE RANDOMIZED OPEN-LABEL PARALLEL-GROUPS STEPPED TRIAL CABRIOLET (PART I)

S.Y. Martsevich, S.N. Tolpygina* on behalf of the CABRIOLET trial working group

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

The Principal Researchers in the centers, coordinators and participants of the trial: A.S. Galiavich, E.G. Volkova, M.V. Malishevsky, G.V. Matiushin, L.A. Sokolova, V.V. Skibicky, Z.M. Galeeva, A.A. Vasina, I.V. Vashurina, V.P. Voronina, N.A. Dmitrieva, V.N. Komelov, E.A. Kudriashov, A.P. Kuskaev, S.Y. Levashov, O.V. Lerman, M.R. Markarian, D.V. Sirotenko, D.V. Yurin, E.N. Hoseva

Comparison of the influence of long-term treatment based on carvedilol or bisoprolol on metabolic parameters in hypertensive patients with overweight or obesity Results of the randomized open-label parallel-groups steppped trial CABRIOLET (part I)
S.Y. Martsevich, S.N. Tolpygina* on behalf of the CABRIOLET trial working group
State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per., 10, Moscow, 101990, Russia

The Principal Researchers in the centers, coordinators and participants of the trial: A.S. Galiavich, E.G. Volkova, M.V. Malishevsky, G.V. Matiushin, L.A. Sokolova, V.V. Skibicky, Z.M. Galeeva, A.A. Vasina, I.V. Vashurina, V.P. Voronina, N.A. Dmitrieva, V.N. Komelov, E.A. Kudriashov, A.P. Kuskaev, S.Y. Levashov, O.V. Lerman, M.R. Markarian, D.V. Sirotenko, D.V. Yurin, E.N. Hoseva

Aim. To compare antihypertensive and metabolic effects of long-term treatment with carvedilol or bisoprolol in patients with arterial hypertension (HT) of 1-2 degree and overweight/obesity.
Material and methods. A total of 105 patients were enrolled into open-label comparative stepped trial in two parallel groups. The patients were randomized into two groups: the group 1 (n=53) started treatment with carvedilol 25 mg daily and the group 2 (n=52) – with bisoprolol 5 mg daily. If the effect was insufficient a dose of a beta-blocker was doubled, then amlodipine was added in the dose of 5 mg daily with its further increase if necessary or indapamide in dose 1.5 mg daily. The follow-up for each patient was 24 weeks. At the start and then 12 and 24 weeks later the frequency of target blood pressure (BP) achievement, body mass index, biochemical indices, ECG and treatment safety were evaluated.
Results. Significant distinctions in antihypertensive therapy effect between the groups were absent (ΔBP=-29.5±11.3/17.8±8.4 and -30.4±12.8/18.7±8 mm Hg for groups 1 and 2, respectively, p<0.001 for the both groups) as well as the necessity for additional therapy. All the patients completed the study had achieved target BP level. The patients of the both groups decreased body mass index after 6-month treatment (-0.57±1.1, p=0.001 and -0.53±0.8 kg/m2, p<0.001 for groups 1 and 2, respectively). Patients of the group 1 demonstrated significant reduction in fasting plasma glucose level (-0.45±1.2 mM/l, p=0.01), uric acid (-0.05±0.01 mM/l, p<0.001) and low-density lipoprotein cholesterol level (-0.28±0.9 mM/l, p<0.05) as well as a trend for HOMA index decrease. Serum creatinine level increased in patients of the group 2 (6.35±22.4 mcM/l, p=0.05) with no significant dynamics in metabolic indices. Glomerular filtration rate did not change significantly in the group 1, while there was significant decrease in the group 2 (Δ-3.8±15.2 ml/min/1,73m2, p=0.01). The groups did not differ in adverse events incidence and severity.
Conclusion. The CABRIOLET study showed similar antihypertensive efficacy of carvedilol and bisoprolol in HT patients with abdominal obesity and confirmed favorable metabolic effects of long-term treatment with carvedilol, unlike bisoprolol.
Key words: arterial hypertension, overweight, obesity, metabolic effects, beta-adrenoblockers, carvedilol, bisoprolol.
Rational Pharmacother. Card. 2012;8(4):488–499

Сравнение влияния длительной терапии, основанной на карведилоле или бисопрололе, на метаболические параметры у больных артериальной гипертонией и избыточной массой тела или ожирением. Результаты рандомизированного открытого параллельного ступенчатого исследования КАБРИОЛЕТ (часть 1)
С.Ю. Марцевич, С.Н. Толпыгина* от имени рабочей группы по проведению исследования КАБРИОЛЕТ
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., д.10

Главные исследователи в центрах, координаторы и участники исследования: А.С. Галявич, Э.Г. Волкова, М.В. Малишевский, Г.В. Матюшин, Л.А. Соколова, В.В. Скибицкий, З.М. Галеева, А.А. Васина, И.В. Вашурина, В.П. Воронина, Н.А. Дмитриева, В.Н. Комелов, Е.А. Кудряшов, А.П. Кускаев, С.Ю. Левашов, О.В. Лерман, Ю.В. Лукина, М.Р. Маркарян, Д.В. Сиротенко, Д.В. Юрин, Е.Н. Хосева

Цель. Сравнить гипотензивный и метаболические эффекты длительной терапии, основанной на карведилоле или бисопрололе у больных артериальной гипертонией (АГ) 1–2 ст. и избыточной массой тела/ожирением.
Материал и методы. В рандомизированное открытое сравнительное ступенчатое исследование в двух параллельных группах включено 105 больных. Пациенты рандомизированы в 2 группы: в группе 1 (n=53) лечение начиналось с приема карведилола 25 мг/сут, а в группе 2 (n=52) — бисопролола 5 мг/сут. При недостаточном эффекте доза бета-адреноблокатора увеличивалась вдвое, затем присоединялся амлодипин 5 мг/сут с последующим повышением его дозы или добавлением индапамида 1,5 мг/сут. Продолжительность исследования для каждого пациента составила 24 нед. Исходно, через 12 и 24 нед оценивались частота достижения целевого АД, индекс массы тела, биохимические показатели, ЭКГ и безопасность терапии.
Результаты. Показано отсутствие значимых различий в гипотензивном эффекте терапии (ΔАД=-29,5±11,3/17,8±8,4 и -30,4±12,8/18,7±8 мм рт.ст. для групп 1 и 2, соответственно, p<0,001 для обеих групп) и потребности в назначении дополнительных препаратов. Все пациенты, полностью завершившие участие в исследовании, достигли целевого уровня АД. В обеих группах за 6 мес терапии отмечено снижение индекса массы тела (-0,57±1,1, p=0,001 и -0,53±0,8 кг/м2, p<0,001 для групп 1 и 2, соответственно). В группе 1 отмечено значимое снижение уровня глюкозы крови натощак (-0,45±1,2 ммоль/л, p=0,01), мочевой кислоты (-0,05±0,01 ммоль/л, p<0,001) и холестерина липопротеинов низкой плотности (-0,28±0,9 ммоль/л, p<0,05), а также наблюдалась тенденция к снижению индекса HOMA. В группе 2 отмечался рост уровня сывороточного креатинина (6,35±22,4 мкмоль/л; p=0,05) и не было значимой динамики метаболических показателей. Скорость клубочковой фильтрации в группе 1 значимо не изменилась, а в группе 2 значимо снизилась (Δ-3,8±15,2 мл/мин/1,73м2; p=0,01). По частоте и тяжести нежелательных явлений группы не различались.
Заключение. Исследование КАБРИОЛЕТ подтвердило, что при равном гипотензивном эффекте карведилол, в отличие от бисопролола, оказывает благоприятное метаболическое действие на пациентов, страдающих АГ и абдоминальным ожирением при длительном приеме.
Ключевые слова: артериальная гипертония, избыточная масса тела, ожирение, метаболические эффекты, бета-адреноблокаторы, карведилол, бисопролол.
РФК 2012;8(4):488–499

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

Authors' information:
Sergey Yu. Martsevich *– PhD, MD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy. State Research Center for Preventive Medicine*
Svetlana N. Tolpygina *– PhD, MD, Leading researcher of the same department*

Сведения об авторах:
Марцевич Сергей Юрьевич *– д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ*
Толпыгина Светлана Николаевна *– к.м.н., в.н.с. того же отдела*

Introduction

Arterial hypertension (HT) is considered as the most common cardiovascular diseases (CVD) risk factor. Antihypertensive therapy is aimed at decreasing cardiovascular morbidity and mortality incidence. Beta-adrenoblockers (BAB) decrease cardiovascular mortality in HT patients but in a lesser degree than one could expect [1]. This can be possibly explained by their influence on some of cardiovascular risk factors such as: dyslipidemia, overweight, hyperglycemia. BAB are known to increase atherogenic lipids level. This principally refers to nonselective beta-blockers, however β_1-adrenoblockers are not without this negative effect as well. European guidelines for HT treatment (2007) do not recommend BAB as the first line drugs in patients with risk of diabetes mellitus (DM), in other words in HT patients with "multiple metabolic risk factors including metabolic syndrome and its main elements, such as: abdominal obesity, high normal or increased glucose level, decreased glucose tolerance...". Combination of BAB with thiazide diuretics is also not welcome in such patients as "thiazide diuretics, often prescribed with BAB in trials, led to relative increase in new-onset DM cases. ... This may not be applied to BAB with vasodilating effects, such as carvedilol and nebivolol" [1]. Vasodilating BAB were shown to increase insulin-dependent absorption of glucose and to impact favorably on lipid metabolism as well [2-4], this was confirmed in Russian studies, such as ACCORD [5] and CAMELIA [6]. One of trials demonstrated decrease in new-onset DM incidence rate in patients with heart failure treated with carvedilol [7]. This may be probably explained by its influence on peripheral vascular resistance due to α_1-adrenoceptors blockade [8,9]. Besides, carvedilol was demonstrated to have antioxidative and antiproliferative effects in vitro and in vivo [10,11]. That is why comparative study of efficacy and safety of treatment with carvedilol (α, β-adrenoblocker) and bisoprolol (cardioselective β_1-adrenoblocker) in men with elements of metabolic syndrome is of great practical interest.

The aim of the study

To compare antihypertensive efficacy, metabolic effects and influence on erectile function (EF) of long-term treatment with carvedilol and bisoprolol in patients with HT of 1-2 degree and overweight/obesity (data of EF dynamics will be presented in the second part of the article).

Material and methods

The total of 105 patients (aged 20-78 years) were enrolled into an open comparative stepped study and randomly assigned into two parallel groups.

Введение

Артериальная гипертония (АГ) является самым распространенным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Целью антигипертензивной терапии является снижение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых событий. Лечение АГ бета-адреноблокаторами (БАБ) снижает сердечно-сосудистую смертность, однако в меньшей степени, чем следовало бы ожидать [1]. Это, вероятно, связано с их влиянием на такие факторы сердечно-сосудистого риска как дислипидемия, избыточная масса тела, гипергликемия. Известно, что лечение БАБ приводит к повышению уровня атерогенных липидов. В основном это касается применения неселективных БАБ, но и β_1-адреноблокаторы не лишены этого отрицательного действия. В Европейских рекомендациях по лечению артериальной гипертонии (2007) БАБ не рекомендовано использовать в качестве препаратов первой линии у больных с риском развития сахарного диабета (СД), т.е. у больных с АГ и «множественными метаболическими факторами риска, включая метаболический синдром и его главные компоненты – абдоминальное ожирение, высокий нормальный или повышенный уровень глюкозы, нарушенную толерантность к глюкозе....». Также не приветствуется их сочетание с тиазидными диуретиками у этой категории больных, т.к. «тиазиды, часто назначаемые вместе с БАБ в исследованиях, вызывали относительное увеличение числа новых случаев СД. ...Это может не иметь отношения к БАБ с вазодилатирующими свойствами, таким как карведилол и небиволол» [1]. Исследования БАБ с вазодилатирующими свойствами показали увеличение инсулинзависимого поглощения глюкозы и благотворное влияние на липидный обмен [2–4], что было подтверждено в российских исследованиях АККОРД [5] и КАМЕЛИЯ [6]. В одном исследовании было показано уменьшение частоты новых случаев СД на фоне лечения карведилолом пациентов с сердечной недостаточностью [7]. Вероятно, эти эффекты могут быть обусловлены влиянием на периферическое сосудистое сопротивление посредством блокады альфа$_1$-адренорецепторов [8,9]. Кроме того, карведилол обладает антиоксидантными и антипролиферативными свойствами, показанными in vitro и in vivo [10,11]. В связи с этим представляет практический интерес проведение сравнительного исследования эффективности и безопасности терапии, основанной на карведилоле (α, β-адреноблокатор) и бисопрололе (кардиоселективный β_1-адреноблокатор) у мужчин с компонентами метаболического синдрома.

Цель исследования

Сравнить гипотензивную эффективность, метаболические эффекты и влияние на эректильную функцию (ЭФ) длительной терапии, основанной на карведилоле и бисопрололе, у больных АГ 1–2 степени и избыточной массой тела/ожирением (данные о динамике ЭФ будут представлены во второй части статьи).

Inclusion criteria:

- informed consent for participation in the study
- male sex
- ⩾18 years of age
- essential HT of 1-2 degree (blood pressure (BP) levels: 90⩾ diastolic BP (DBP) <110 mm Hg and/or 140⩾ systolic BP (SBP) <180 mm Hg)
- body mass index (BMI) 25-40 kg/m^2
- possibility of previous antihypertensive therapy cessation for at least 2 weeks.

Exclusion criteria were as follows: severe HT (BP⩾180/110 mm Hg); secondary HT; acute myocardial infarction or unstable angina pectoris in the previous 6 months; last hospitalization less than one month ago; severe chronic obstructive pulmonary disease or bronchial asthma; BMI>40 kg/m^2; decompensated DM (types 1 and 2); heart rate (HR) <50 beats per minute, conduction abnormalities; severe heart rhythm disturbances; chronic heart failure (functional class II-IV according to NYHA); intake of drugs which could influence results of the study; known hypersensitivity or contraindications to the studied drugs; severe disturbances of peripheral circulation; bilirubin or hepatic transaminases level more than two norms; serum creatinine level >140 mcM/l; severe acute/decompensated comorbidity; alcohol, narcotics or drugs abuse.

The study was approved by central and local Ethics Committee.

The trial design is shown in Fig.1.

The studied drugs: carvedilol (ACRIDILOLE®, joint stock company AKRIKHIN, Russia), bisoprolol (CONCOR®, NYCOMED, Merck KGaA, Germany). Amlodipine (AMLORUS®, joint stock company SINTEZ, Russia) and indapamide (AKRIPAMIDE®, joint stock company AKRIKHIN, Russia) were used

Материал и методы

В рандомизированное открытое сравнительное ступенчатое исследование в двух параллельных группах включено (скринировано и рандомизировано) 105 больных в возрасте от 20 до 78 лет.

Критерии включения:

- наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании
- мужской пол
- возраст ⩾18 лет
- эссенциальная АГ 1–2 степени (уровень артериального давления (АД): 90⩾ диастолическое АД (ДАД) <110 мм рт.ст. и/или 140⩾ систолическое АД (САД) <180 мм рт.ст.)
- индекс массы тела (ИМТ) 25–40 кг/м^2
- возможность отмены предшествующей антигипертензивной терапии не менее 2 нед.

Критерии невключения в исследование: тяжелая АГ (АД⩾180/110 мм рт.ст.); вторичные формы АГ, острый инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия (менее 6 мес до включения в исследование); менее 1 мес от последней госпитализации пациента; тяжелые хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма; ИМТ>40 кг/м^2; СД 1 и 2 типа в стадии декомпенсации; частота сердечных сокращений (ЧСС) <50 ударов в мин; нарушения проводимости; тяжелые нарушения ритма; хроническая сердечная недостаточность (II–IV функциональный класс по NYHA); прием лекарственных средств, способных повлиять на результаты исследования; известная повышенная чувствительность или противопоказания к назначению исследуемых препаратов; выраженные нарушения периферического кровообращения; повышение уровня билирубина или активности печеночных трансаминаз >2 верхних границ нормы), креатинин сыворотки >140 мкмоль/л; серьезные сопутствующие заболевания в фазе обострения/декомпенсации; злоупотребление алкоголем, наркотическими или лекарственными препаратами.

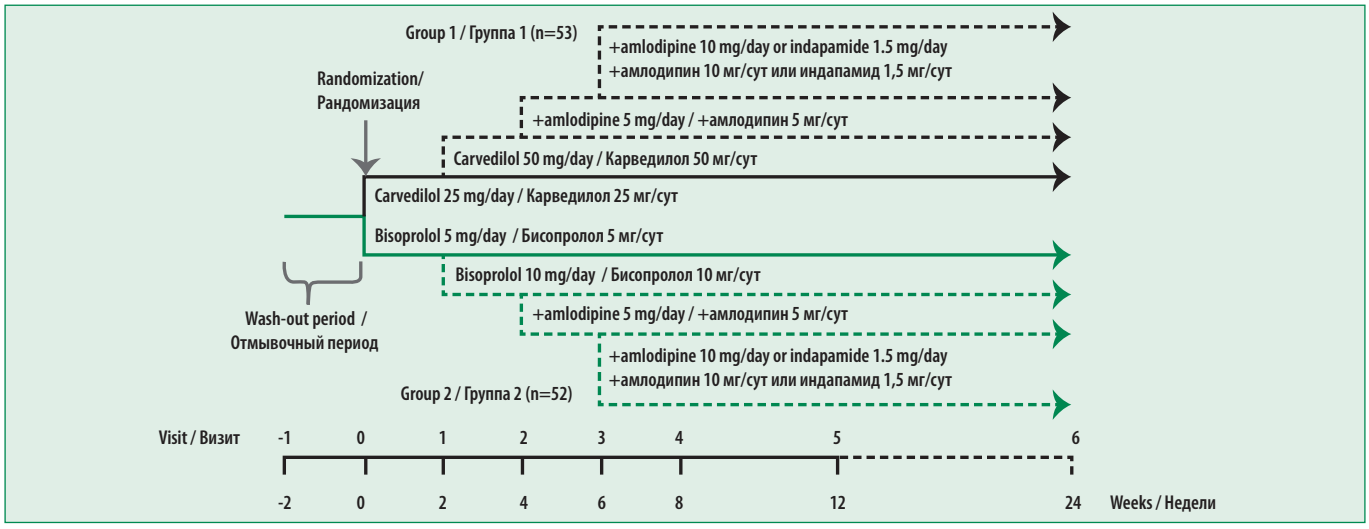


Figure 1. The CABRIOLET trial design
Рисунок 1. Схема исследования КАБРИОЛЕТ

as additional antihypertensive medication, agents in combination with carvedilol and bisoprolol.

Dose regimen and the scheme of dose titration. The study protocol provided carvedilol and bisoprolol doses titration and successive combined treatment (amlodipine, indapamide) for target BP level achievement. After washout period and randomization into two groups (Visit 0) patients of the first group (n=53) were prescribed carvedilol 12.5 mg twice a day, while patients of the second one (n=52) – bisoprolol 5 mg once a day (in just the same time). If target BP level was not achieved in two weeks (Visit 1) and bradycardia (HR ⩽55 beats per min) was absent BAB dose was doubled: carvedilol up to 25 mg twice a day and bisoprolol up to 10 mg once a day. In case of insufficient efficacy amlodipine 5 mg/day was added (Visit 2) with consequent dose doubling or indapamide 1.5 mg/day in case of amlodipine intolerance (Visit 3).

Registered parameters and the scheme of the follow-up. The following characteristics were registered in all patients enrolled into the study: age, sex, weight, height, CVD risk factors (RF), the primary disease duration, previous treatment, concomitant diseases and their therapy. Physical examination was performed as well as weight, height, waist and hips circumferences measurements, triple BP registration when seated after a 5-minute rest with 1-2 minute intervals with calculation of the average, HR during minute. 12-lead ECG was registered at visits -1, 0, 5, 6 and at every visit before and after the BAB dose change. The levels of following biochemical indices were controlled: total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDLC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDLC) using Friedwald formula, serum creatinine, uric acid, glucose, potassium, immunoreactive insulin levels. Insulin resistance index (HOMA) was calculated by HOMA formula (D. Matthews): insulin (mcU/ml)×serum glucose (mM/l)/22.5. Values <2.77 were regarded as normal. Glomerular filtration rate (GFR) was calculated by MDRD formula: GFR=186.3×serum creatinine level-1.154×age-0.203, ml/min/1.73m^2.

Parameters of efficacy. Change in BP level with achievement of target values (<140/90 mm Hg or <130/80 mm Hg in DM patients), dynamics of biochemical indices.

Parameters of safety. Incidence, variants and severity of adverse events (AE) were evaluated. We registered cases of hypotension or high HT, clinically significant deviations of HR (bradycardia, conduction abnormality), and laboratory analysis. Diseases occurred after randomization were considered as AE.

Исследование было одобрено центральным и локальным этическим комитетом.

Схема исследования представлена на рис. 1.

Исследуемые препараты: карведилол (АКРИДИЛОЛ®, ОАО АКРИХИН, Россия), бисопролол (КОНКОР®, NYCOMED, Merck KGaA, Германия). В качестве дополнительных антигипертензивных препаратов в комбинации с карведилолом и бисопрололом использовался амлодипин (АМЛОРУС®, ОАО СИНТЕЗ, Россия) и индапамид (АКРИПАМИД®, производитель ОАО АКРИХИН, Россия).

Режим дозирования и схема титрования доз препаратов. По условиям протокола была предусмотрена титрация доз карведилола и бисопролола, а также последовательный перевод на комбинированную терапию (амлодипин и индапамид) для достижения целевого уровня АД. После отмывочного периода и рандомизации на 2 группы (Визит 0) пациенты группы 1 (n=53) начинали лечение с приема 12,5 мг карведилола два раза в день, а группы 2 (n=52) – бисопролола 5 мг один раз в день (в одни и те же часы). При недостижении целевого АД и отсутствии противопоказаний (ЧСС ⩽55 в мин) через 2 нед (Визит 1) доза БАБ увеличивалась вдвое: для карведилола – до 25 мг 2 раза в день и для бисопролола – 10 мг 1 раз в день. При недостаточном эффекте к терапии добавлялся амлодипин 5 мг/сут (Визит 2) с последующим увеличением дозы до 10 мг/сут или присоединением индапамида 1,5 мг/сут при непереносимости амлодипина (Визит 3).

Учитываемые параметры и схема наблюдения. Для всех пациентов, включенных в исследование, учитывались следующие показатели: возраст, пол, вес, рост, наличие факторов риска (ФР) развития ССЗ, длительность основного заболевания, предшествующая терапия, сопутствующие заболевания и сопутствующая терапия. Проводилось физикальное обследование, измерение веса и роста, объема талии (ОТ) и бедер (ОБ), измерение АД в положении сидя после 5 мин отдыха трехкратно с интервалом в 1–2 мин с расчетом среднего, измерение ЧСС за 1 мин. Проводилась регистрация ЭКГ в 12-ти отведениях на визитах 1, 0, 5 и 6 и на каждом визите перед и после изменения дозы БАБ. Из биохимических показателей контролировались уровень общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) по формуле Friedwald W.T., креатинин, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), мочевая кислота, глюкоза, калий, иммунореактивный инсулин и индекс инсулинорезистентности , который рассчитывался HOMA (D. Matthews) по формуле: инсулин (мкЕд/мл)×глюкоза сыворотки (ммоль/л)/22,5. Значения HOMA <2,77 принимали за норму. СКФ рассчитывалась по формуле MDRD: СКФ=186,3×креатинин сыворотки$^{-1,154}$ × возраст$^{-0,203}$, мл/мин/1,73м^2.

Параметры эффективности. Изменение уровня АД от базового уровня по окончании исследования, достижение це-

Statistic analysis. Data were estimated by system of statistic analysis Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). Both standard methods of descriptive statistics (mean, standard deviations and so on) and non-parametric statistics (Spearman, Fisher, Mann-Whitney tests and so on) were used. Data are presented as M±Std.

Results

The total of 98 patients of 105 initially recruited finished the study completely. The reasons for elimination of 7 patients were as follows: "refusal of further participation" (n=5: 4 patients of the group 1 and 1 patient of the group 2) and "deviations from the protocol" (n=2; 1 patient from each group). The mean follow-up was 23 weeks for each patient (from 4 to 24).

Principal clinical and demographic characteristics of the patients are presented in Table 1. The total of 40 patients (38.1%) were overweighted, 65 patients (61.9%; 32 of the group 1 and 33 of the group 2) had obesity (BMI>30 kg/m^2). Waist/hips circumferences ratio exceeded 1 in all the patients which indicated abdominal obesity. Ratio of patient number with 1st, 2nd and 3rd obesity degrees was as 23:7:2 in the group 1 and 28:4:1 in the group 2.

Table 2 shows drugs received by the patients at the baseline of the study.

So, less than half of the patients received antihypertensive treatment, at that it was adequate in 7 (6.7%) cases only.

Table 3 presents cardiovascular risk factors revealed in the study participants.

Tables 1-3 demonstrate homogeneity of the two groups. Significant distinctions in the main parameters were absent between the groups which testified to successful randomization. So, results of the study could be considered as statistically significant.

Evaluation of treatment efficacy and safety. As Fig. 2 and 3, Table 4 show, significant distinctions in both antihypertensive efficacy of the treatment and necessity for combined therapy were absent between the two groups. All of the patients who completed participation in the trial had achieved target BP level. Average daily doses for carvedilol and amlodipine in the group 1 were 36.5 and 8.1 mg, respectively, while in the group 2 – 7.1 mg of bisoprolol and 7.5 mg of amlodipine.

As some parameters were only estimated at 0, 5 and 6 visits, data of their dynamics are presented separately, because indices of the patients who completed the study entirely were only taken into account (98 of 105 initially enrolled; Table 4).

Along with antihypertensive effect, the drugs revealed statistically significant negative chronotrop-

левого АД (<140/90 мм рт.ст., а при наличии СД – <130/80 мм рт.ст.), динамика биохимических показателей.

Параметры безопасности. Оценивали частоту, вид и тяжесть нежелательных явлений (НЯ). Регистрировали случаи гипотонии или высокого АД, клинически значимые отклонения ЧСС (брадикардия, нарушения проводимости) и лабораторных анализов. Заболевания, возникшие у пациента после рандомизации, рассматривались как НЯ.

Статистический анализ. Оценку данных проводили с помощью системы статистического анализа и информации – Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). Использовали как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, ранговых статистик и т.д.), так и известные критерии значимости (Спирмана, Фишера, Манн-Уитни и т.д.) методом непараметрической статистики. Данные представлены в виде M±Std.

Результаты

Полностью исследование завершили 98 из 105 больных. Причиной выбывания 7 пациентов послужили: «отказ от дальнейшего участия» (n=5: 4 из группы 1 и 1 из группы 2, и «отклонения от протокола» (n=2; по 1 в каждой группе). Продолжительность исследования для каждого пациента составила в среднем 23 нед (от 4 до 24).

Основные клинико-демографические характеристики больных представлены в табл. 1. Избыточная масса тела имелась у 40 (38,1%) пациентов, ожирение (ИМТ >30 кг/м^2) – у 65 пациентов (61,9%; 32 в группе 1 и 33 в группе 2). У всех пациентов соотношение ОТ/ОБ превышало 1, что свидетельствовало о наличии абдоминального ожирения. Соотношение количества больных с 1, 2 и 3 степенями ожирения составило 23:7:2 и 28:4:1 в группах 1 и 2, соответственно.

Данные по лечению, получаемому на момент включения в исследование, представлены в табл. 2.

Таким образом, до включения в исследование менее половины пациентов получали антигипертензивную терапию, при этом адекватной она была только в 7 (6,7%) случаях.

Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, зарегистрированные у участников исследования, представлены в табл.3.

Представленные в табл. 1–3 данные демонстрируют однородность двух групп пациентов, случайным образом рандомизированных в группы 1 и 2. Значимых отличий по основным показателям между группами не было, что свидетельствует об успешности рандомизации и позволяет рассчитывать на достоверность полученных в исследовании результатов.

Анализ эффективности и безопасности терапии. Как видно из рис. 2 и 3, табл. 4, значимых различий в гипотензивном эффекте терапии, в потребности в комбинированной терапии в обеих группах выявлено не было. Все пациенты, полностью завершившие участие в исследовании, достигли целевого уровня АД. Среднесуточные дозы препаратов в группе 1 для

Table 1. Baseline characteristics of the patients
Таблица 1. Исходная клинико-демографическая характеристика больных

Parameter / Параметр	Group 1 / Группа 1 (n=53)	Group 2 / Группа 2 (n=52)
Age, years / Возраст, годы	46.6±13.3	45.6±12.8
BMI, kg/m^2 / ИМТ, кг/м^2	31.5±3.7	31.0±3.1
Waist/hips circumferences ratio / ОТ/ОБ	1.02±0.08	1.0±0.08
SBP, mm Hg / САД, мм рт.ст.	154.8±11.4	152.5±10.8
DBP, mm Hg / ДАД, мм рт.ст.	94.6±8.0	94.7±6.0
HR beats per min / ЧСС, уд/мин	77.6±7,2	76.8±8.1
HT duration, years / Стаж АГ, годы	4.7±5.5	5.7±5.4
HT degree 1/2 / Степень АГ 1/2, n (%)	34 (64.5)/19 (35.5)	37 (71.2)/15 (28.8)
IHD / ИБС, n (%)	4 (7.5)	2 (3.8)
History of stroke / ОНМК в анамнезе, n (%)	1 (1.9)	0
Atrial fibrillation / Фибрилляция предсердий, n (%)	1 (1.9)	1 (1.9)
GI erosion or ulcer / Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, n (%)	6 (11.3)	5 (9.6)
COPD / ХОБЛ, n (%)	2 (3.8)	1 (1.9)
DM / СД, n (%)	2 (3.8)	3 (5.8)
CRF / ХПН, n (%)	0	1 (1.9)

p>0.05 for all of the indices / p>0,05 для всех показателей
BMI – body mass index, SBP – systolic BP, DBP – diastolic BP, HT – arterial hypertension, IHD – ischemic heart disease, GI – gastro-intestinal, COLD – chronic obstructive pulmonary disease, DM – diabetes mellitus, CRF – chronic renal failure
ИМТ – индекс массы тела, ОТ – объем талии, ОБ – объем бедер, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение кровообращения в анамнезе, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ХОБЛ – хрониеская обструктивная болезнь легких, СД – сахарный диабет, ХПН – хроническая почечная недостаточность

Table 2. Treatment at the baseline
Таблица 2. Терапия на момент включения в исследование

Parameter / Параметр	Group 1 / Группа 1 (n=53)	Group 2 / Группа 2 (n=52)
HT treatment / Лечение АГ, n (%):		
did not receive / не получали	29 (54.7)	19 (36.6)
inadequate / нерегулярное, в неадекватных дозах	21 (39.6)	29 (55.7)
optimal / оптимальное	3 (5.7)	4 (7.7)
ACEi/ARB / иАПФ/АРА, n (%)	13 (24.5)/2 (3.8)	19 (36.6)/2 (3.8)
Diuretics / Диуретики, n (%)	5 (9.4)	4 (7.7)
Beta-blockers / Бета-адреноблокаторы, n (%)	10 (18.9)	13 (25)
Calcium antagonists / Антагонисты кальция, n (%)	5 (9.4)	7 (13.5)
Medicines of central action / Центрального действия, n (%)	2 (3.8)	0
Combination of drugs / Комбинация препаратов, n (%)	14 (16.4)	13 (25)
Statins / Статины, n (%)	7 (13.2)	6 (11.5)
Antiplatelet agents / Дезагреганты, n (%)	7 (13.2)	6 (11.5)
Antidiabetic medications / Гипогликемические, n (%)	1 (1.9)	2 (3.8)
Others / Другие, n (%)	2 (3.8)	4 (7.7)

ACEi – angiotensin converting enzyme inhibitors, ARB – angiotensin II receptor blockers
иАПФ – ингибиторы-ангиотензин превращающего фермента, АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II

ic effect in the patients of the both groups, however, significant intergroup distinctions in HR and PQ interval dynamics were absent throughout the study (Table 4).

The patients of the both groups demonstrated statistically significant reduction in BMI, however abdominal type of fat distribution remained.

However, as Table 4 and 5 shows, dynamics of laboratory parameters in the both groups differed

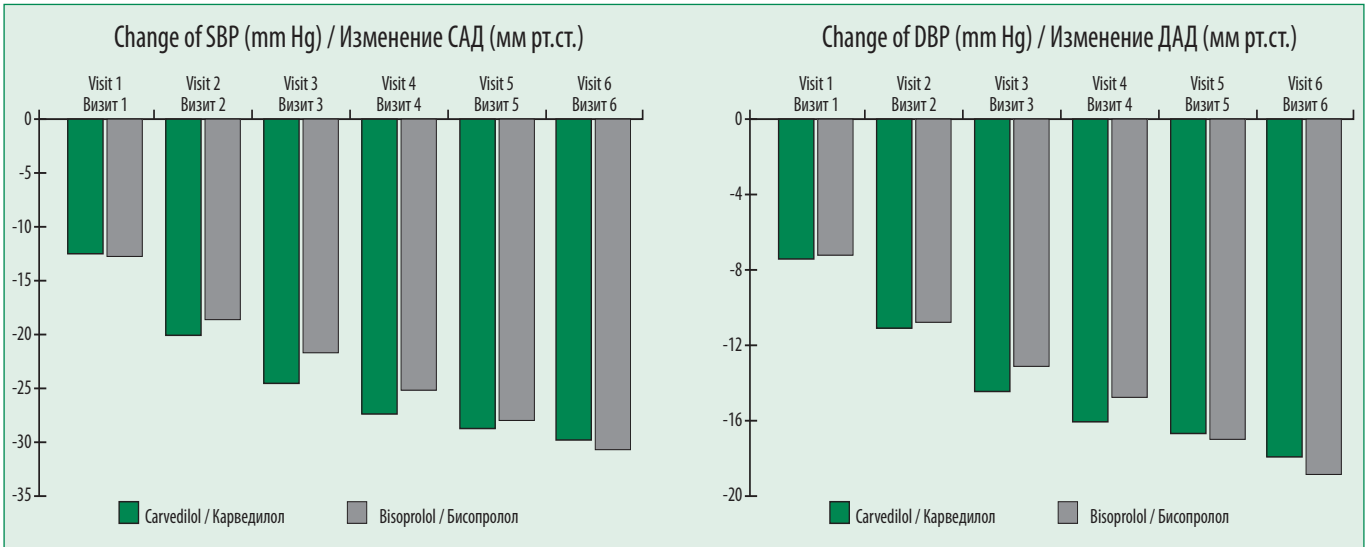
карведилола и амлодипина составили 36,5 и 8,1 мг, соответственно, а в группе 2 для бисопролола и амлодипина – 7,1 и 7,5 мг, соответственно.

Поскольку ряд параметров оценивался только на визитах 0, 5 и 6, данные по их динамике представлены отдельно, т.к. учитывались показатели только тех пациентов, которые прошли все три визита, т.е. полностью завершили исследование в соответствии с протоколом (98 из 105 включенных; табл. 4).

Table 3. Cardiovascular risk factors
Таблица 3. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Risk factor / Фактор риска	Group 1 / Группа 1 (n=53)	Group 2 / Группа 2 (n=52)
Principal / Основные		
Age >55 years for men / Возраст >55 лет для мужчин, n (%)	14 (26.5)	14 (26.9)
Smoking at the present day / Курение в настоящее время, n (%)	22 (41.5)	28 (53.8)
Smoking duration, years / Длительность курения, годы	16.8±10.5	17.1±10.9
A number of smoked cigarettes per day / Количество выкуриваемых сигарет	16.6±5.1	15.1±5.9
History of smoking / Курение в прошлом, n (%)	7 (13.2)	3(5.8)
Hyperlipidemia (total cholesterol >5 mM/l) / Гиперлипидемия (ОХС >5 ммоль/л), n (%)	18 (34)	19 (30.8)
Diabetes mellitus / Сахарный диабет, n (%)	2 (3.8)	3 (5.8)
Familial history of early CVD (under 55 years) / Семейный анамнез ранних ССЗ (до 55 лет), n (%)	24 (45.3)	22 (42.3)
Additional / Дополнительные		
Low level of HDLC / Низкий ХС ЛПВП, n (%)	10 (18.9)	9 (17.3)
High level of LDLC / Повышенный ХС ЛПНП, n (%)	17 (32.1)	17 (32.7)
Decreased glucose tolerance / НТГ, n (%)	3 (5.7)	2 (3.8)
Hypodynamia / Гиподинамия, n (%)	40 (75.5)	38 (73.1)
Obesity / Ожирение, n (%)	41(77.4)	43(82.7)
Socioeconomic factors / Социально-экономические факторы, n (%)	26(49.0)	19(36.5)
"Target organs" lesions / Поражение «органов-мишеней»		
LVH/ CRF/ atherosclerosis of HMA / ГЛЖ/ ХПН/ атеросклероз МАГ, n (%)	20 (37.7)/0/7 (13.2)	18 (34.6)/1 (1.9)/7 (13.5)
Additional risk of cardiovascular complications in HT patients / Добавочный риск развития сердечно-сосудистых осложнений у лиц с АГ		
Low / Низкий, n (%)	4 (7.5)	3 (5.8)
Moderate / Средний, n (%)	25 (47.2)	25 (48.1)
High / Высокий, n (%)	17 (32.1)	17 (32.7)
Very high / Очень высокий, n (%)	7 (13.2)	7 (13.4)

Intergroup distinctions in all the indices were insignificant / Межгрупповые различия по всем показателям не значимы
CVD – cardiovascular diseases; HDLC – high-density lipoprotein cholesterol, LDLC – low-density lipoprotein cholesterol, LVH – left ventricle hypertrophy, CRF – chronic renal failure, HMA – head magistral arteries
ОХС – общий холестерин, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ХПН – хроническая почечная недостаточность, МАГ – магистральные артерии головы



p<0.0001 in all points for SBP and DBP as compared to initial levels; intergroup distinctions were insignificant
p<0,0001 во всех точках для САД и ДАД по сравнению с исходными значениями; межгрупповые различия не значимы

Figure 2. Change of SBP and DBP levels in 2, 4, 6, 8, 12 and 24 weeks of treatment
Рисунок 2. Изменение показателей САД и ДАД через 2, 4, 6, 8, 12 и 24 нед терапии

Table 4. Dynamics of the main clinical and instrumental indices after 12 and 24 weeks of the treatment
Таблица 4. Динамика основных клинических и инструментальных показателей через 12 и 24 нед терапии

Parameter / Параметр	Group 1 / Группа 1 (n=48)			Group 2 / Группа 2 (n=50)		
	Visit 0 / Визит 0	Visit 5 / Визит 5	Visit 6 / Визит 6	Visit 0 / Визит 0	Visit 5 / Визит 5	Visit 6 / Визит 6
BMI, kg/m2 / ИМТ, кг/м^2	31.7±3.7	31.3±3.7**	31.2±3.5***	31.2±3.1	30.7±3.0**	30.6±2.9***
SBP, mm Hg / САД, мм рт.ст.	155.4±10.8	127.6±6.2***	126.2±6.8***	153.6±9.0	126.1±6,7***	123.3±7.1***
DBP, mm Hg / ДАД, мм рт.ст.	95.1±7.4	78.7±6.4***	77.4±5.9***	94.9±5.7	78.1±6.1***	76.3±5.8***
HR beats per min / ЧСС, уд/мин	77.4±7.4	65.9±6.2***	64.6±4.9***	76.7±9.7	64.4±5.3***	65.0±4.9***
HR (ECG) beats per min / ЧСС (ЭКГ), уд/мин	77.0±10.0	65.5±7.1**	65.4±6.1***	77.4±10.4	64.8±6.2***	64.6±6.0***
PQ, msec / PQ, мсек	142.8±31.4	147.5±36.1*	144.8±36.2	149.4±27.6	143.6±36.4	145.3±37.6

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 as compared to the initial level in the same group. Intergroup distinctions in all the indices were insignificant
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с исходным значением в той же группе. Межгрупповые различия по всем показателям не значимы

Table 5. Dynamics of laboratory indices in 12 and 24 weeks
Таблица 5. Динамика лабораторных показателей через 12 и 24 нед терапии

Parameter / Параметр	Group 1 / Группа 1 (n=48)			Group 2 / Группа 2 (n=50)		
	Visit 0 / Визит 0	Visit 5 / Визит 5	Visit 6 / Визит 6	Visit 0 / Визит 0	Visit 5 / Визит 5	Visit 6 / Визит 6
Glucose, mM/l / Глюкоза, ммоль/л	5.56±1.0	5.3±0.8*	5.1±1.0**	5.57±1.18	5.24±0.68	5.24±1.1
Creatinine, mcM/l / Креатинин, мкмоль/л	90.6±13.6	89.7±15.7	92.3±23.4	89.8±11.4	90.8±16.6	96.1±25.1*†
GFR (MDRD) ml/min/1.73 m^2 / СКФ (MDRD) мл/мин/1,73м^2	80.6±14.8	82.0±17.7	80.7±17.9	81.7±14.1	81.9±16.7	77.9±17.8*
Uric acid, mM/l / Мочевая кислота, ммоль/л	0.338±0.07	0.370±0.07	0.333±0.07***	0.376±0.08	0.371±0.05	0.369±0.08†
Potassium, mM/l / Калий, ммоль/л	4.54±0.33	4.36±0.4	4.46±0.4	4.52±0.33	4.47±0.4	4.5±0.3
Total cholesterol, mM/l / ОХС, ммоль/л	5.42±1.17	5.22±0.8	5.23±0.96	5.5±0.98	5.6±1.0	5.46±1.1
LDLC, mM/l / ХС ЛПНП, ммоль/л	3.3±0.95	3.05±0.8*	3.01±0.9*	3.44±0.88	3.44±0.96	3.38±1.09
HDLC, mM/l / ХС ЛПВП, ммоль/л	1.16±0.36	1.17±0.33	1.22±0.3	1.18±0.31	1.14±0.31	1.24±0.38
TG, mM/l / ТГ, ммоль/л	1.91±1.0	1.75±0.78	1.76±0.8	1.82±0.99	2.02±1.14	1.66±0.8
Insulin, mcIU/ml / Инсулин, мкМЕ/мл	11.0±10.7	10.2±7.7	10.1±7.4	10.0±10.3	9.3±6.6	11.9±11.8
IRI (HOMA) / ИИР (HOMA)	2.91±3.4	2.4±2.2	2.3±1.8	2.58±3.2	2.15±1.5	2.85±3.2

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 – as compared to initial value in the same group; †p<0.05 – as compared to the similar value in the opposite group
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с исходным значением в той же группе; †p<0,05 по сравнению с аналогичным значением в противоположной группе

despite similar decrease in BMI. The patients of the first group revealed significant reduction in glucose, uric acid and LDLC levels and a trend for insulin resistance decrease (HOMA index), what testified to favorable metabolic effects of the treatment. The patients of the second group demonstrated significant increase in plasma creatinine level and did not reveal change in metabolic parameters. GFR was not changing significantly in the group 1 throughout the study and was decreasing in the group 2 during 12-24 weeks of the treatment (p=0.01). Intergroup distinctions were statistically significant for creatinine and uric acid levels and revealed a trend for GFR.

Estimation of treatment safety. Data of type and incidence rate of adverse events are presented in Table 6.

So, adverse events related to the basic medicine intake, such as conduction abnormalities, and

Наряду с гипотензивным эффектом в обеих группах наблюдался статистически значимый отрицательный хронотропный эффект препаратов, однако значимых межгрупповых различий в динамике ЧСС, а также интервала PQ в течение всего исследования (табл. 4) не выявлено.

В обеих группах через 6 мес терапии отмечено статистически значимое снижение ИМТ, однако сохранялся абдоминальный тип распределения жира.

Как видно из табл. 4 и 5, несмотря на сходное снижение ИМТ, динамика лабораторных показателей в двух группах различалась. Так, в группе 1 наблюдалось значимое снижение уровня глюкозы, мочевой кислоты и ХС ЛПНП, а также тенденция к снижению инсулинорезистентности (индекс HOMA), что свидетельствует о благоприятных метаболических эффектах терапии. В группе 2 отмечался значимый рост уровня креатинина крови и не было выявлено динамики метаболических показателей. СКФ на протяжении всего исследования в группе 1 значимо не изменилась, а в группе 2 наблюдалось ее значимое снижение в период с 12 до 24 нед

Table 6. Adverse events during the study
Таблица 6. Нежелательные явления в период исследования

Adverse event (severity) / Нежелательное явление (степень тяжести)	Relationship to the drug intake / actions concerning the drug / Связь с приемом препарата / действия по отношению к препарату	
	Group 1 / Группа 1	Group 2 / Группа 2
Atrioventricular block, degree 1 (mild) / Атрио-вентрикулярная блокада 1 ст. (легкая), n	1 Possible/decrease in carvedilol dose / Вероятная/доза карведилола снижена	1 Possible/dose was not decreased / Вероятная/ доза не снижена
Bradycardia (mild), n	-	1 Established/decrease in bisoprolol dose / Установлена/доза бисопролола снижена
Ankles oedema (mild) / Отек лодыжек (легкая), n	1 Possible to amlodipine / Вероятная с амлодипином	-
Sinus arrhythmia (mild) / Синусовая аритмия (легкая), n	-	1 Possible to bisoprolol / Вероятная с бисопрололом
Creatinine level increase (mild) / Повышение креатинина (легкая), n	1 Doubtful / Сомнительная	2 Doubtful / Сомнительная
Total / Всего, n (%)	3 (5.7)	5 (9.6)

bradycardia were detected in the groups 1 and 2 in 1 and 3 cases, respectively. The degree of severity was mild; the dose of the BAB was decreased in 1 case in each group. No one adverse event led to exclusion of a patient from the study. Correlation between creatinine level increase and studied drugs intake was regarded as doubtful.

Discussion

The efficacy of antihypertensive treatment estimated as achieved BP target level incidence in all patients

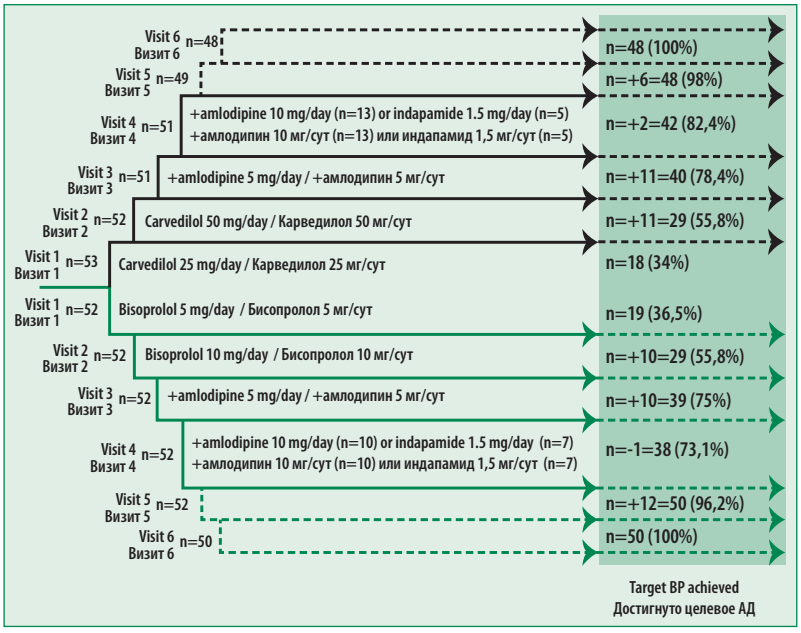


Figure 3. Achievement of target BP at the drugs doses titration
Рисунок 3. Достижение целевого АД в ходе титрования доз препаратов

терапии (p=0,01). Межгрупповые различия достигли статистической значимости для динамики уровней креатинина и мочевой кислоты и имели тенденцию для СКФ.

Анализ безопасности терапии. Данные о типе и частоте развития нежелательных явлений в обеих группах представлены в табл. 6.

Как видно из таблицы, нежелательные явления, связанные с основным препаратом (нарушение проводимости и брадикардия) отмечены в 1 и 2 группах в 1 и 3 случаях, соответственно. Степень тяжести была легкая, по одному случаю в каждой группе доза БАБ была снижена. Ни одно из нежелательных явлений не привело к исключению пациентов из исследования. Связь между повышением уровня креатинина и исследуемыми препаратами была расценена врачами-исследователями как сомнительная.

Обсуждение

Эффективность антигипертензивной терапии, оцененная по частоте достижения целевого уровня АД у всех пациентов, включенных в исследование, составившая 52% и 54% для монотерапии карведилолом и бисопрололом, соответственно, и 97% и 96% для комбинированной терапии (в группах 1 и 2, соответственно), соответствует как нашим данным [6], так и данным других авторов о возможностях антигипертензивной терапии у пациентов с АГ 1–2 степени [12,13]. При учете данных только тех пациентов, кто полностью завершил участие в исследовании, эффективность терапии составила 100%. Значимых различий ни в гипотензивном эффекте терапии, ни в по-

tients enrolled into the study was in 52% and 54% of the patients who received monotherapy with carvedilol and bisoprolol, respectively, and in 97% and 96% of those receiving combined treatment (in groups 1 and 2, respectively). This is in corresponds with our data and data of other researches [6,12,13] on antihypertensive treatment possibilities in HT 1-2 degree. At that, treatment was 100% effective in those who completed the study entirely. Significant distinctions in antihypertensive effect of the drugs or in necessity for combined therapy were absent in the both groups. All of the patients who had completed the study had achieved BP target level. Dose-dependent negative chronotropic effect of the drugs was detected in the both groups, but intergroup distinctions were absent. Clinically significant conduction abnormalities were absent in the both groups despite decrease of HR during treatment both with carvedilol and bisoprolol. The study demonstrated safety of the treatment regardless of initial HR.

The patients of the both groups revealed statistically significant decrease in body mass index as well as in waist and hips circumferences size. This may be partly explained by spring-summer season when the main part of the study was carried out. This time is characterized by changing in dietary habits with lots of fresh vegetables and fruits and by increased physical activity during vacations as well. Similar data were received in the CAMELIA study where patients (men and women) with HT 1-2 degree and with overweight or obesity were prescribed carvedilol and metoprolol for 6 months. However intergroup distinctions in body mass dynamics turned out to be significant, which was probably explained by higher statistical power of the study with more than 300 participants [6].

Despite similar body mass reduction, the dynamics of laboratory values differed in the two groups. So, the group of carvedilol revealed significant reduction in plasma glucose level (probably due to increase in insulin-dependent glucose absorption in muscles), concentrations of uric acid and LDLC and also the trend for insulin resistance decrease (HOMA index), which testified to favorable metabolic effects of the treatment. At that the group of bisoprolol demonstrated significant increase in serum creatinine level and absence of changes in metabolic characteristics. Intergroup distinctions were statistically significant for creatinine and uric acid levels. The most likely reason for creatinine level increase was lowering of perfusion pressure in renal glomerulus due to significant fall in systemic BP. Two patients (by one in each group) had initially increased plasma creatinine levтребности в комбинированной терапии в обеих группах выявлено не было. Все пациенты, полностью завершившие участие в исследовании, достигли целевого уровня АД. В обеих группах наблюдался дозозависимый отрицательный хронотропный эффект препаратов, однако также не было выявлено межгрупповых различий. Несмотря на достоверное снижение ЧСС на фоне лечения как карведилолом, так и бисопрололом ни в одной из групп не было зарегистрировано клинически значимых нарушений сердечной проводимости. Проводимая терапия у пациентов в данном исследовании была безопасна, независимо от исходной ЧСС.

В обеих группах через 6 мес терапии отмечено статистически значимое снижение индекса массы тела, объема талии и бедер. Данный эффект отчасти может объясняться тем, что основной период проведения исследования пришелся на весенне-летний период, когда меняется тип питания (большее потребление свежих овощей и фруктов) и увеличивается физическая активность в дачный и отпускной период. Подобная ситуация была описана в исследовании КАМЕЛИЯ, в котором пациенты (мужчины и женщины) с АГ 1–2 степени и избыточной массой тела или ожирением, получали карведилол и метопролол в течение 6 мес, однако межгрупповые различия по динамике массы тела в нем оказались статистически значимыми, что, возможно, объяснялось большей статистической мощностью исследования, т.к. в нем принимало участие более 300 пациентов [6].

Несмотря на сходное снижение массы тела, динамика лабораторных показателей в двух группах различалась. Так, в группе приема карведилола наблюдалось значимое снижение уровня глюкозы (вероятно за счет увеличения инсулинзависимого поглощения глюкозы в мышцах), мочевой кислоты и содержания ХС ЛПНП, также наблюдалась тенденция к снижению инсулинорезистентности (индекс HOMA), что свидетельствует о благоприятных метаболических эффектах терапии, тогда как в группе приема бисопролола отмечался значимый рост уровня креатинина крови и не было выявлено динамики метаболических показателей. Межгрупповые различия достигли статистической значимости для уровня креатинина и мочевой кислоты. Наиболее вероятной причиной повышения уровня креатинина во время исследования было снижение перфузионного давления в почечных клубочках на фоне значительного снижения системного АД. У двух пациентов (по 1 в каждой группе) уровень креатинина был повышен исходно, однако повышение не достигало порога 140 мкмоль/л, когда диагностируется нарушение азотовыделительной функции почек. В дальнейшем у них наблюдался рост уровня креатинина, что, однако, не сопровождалось повышением уровня калия крови и клиническими проявлениями и не требовало дополнительной терапии.

Сходные данные по динамике уровня глюкозы и мочевой кислоты (значимое снижение в группе приема карведилола и отсутствие изменений в группе приема метопролола) были получены в исследовании КАМЕЛИЯ [6]. Также

el, but it did not achieve the threshold of 140 mcM/l when disturbance of nitrogen-excretory renal function is diagnosed. These patients revealed further creatinine level increase throughout the study but this was not accompanied by potassium level increase or any clinical signs and did not require any additional treatment.

The CAMELIA study demonstrated similar data of glucose and uric acid levels dynamics (significant reduction in the carvedilol group and absence of changes in the metoprolol group) [6]. This study also showed the trend for intergroup distinction in LDLC level dynamics; however decrease in this index in the carvedilol group was not statistically significant. Other indices of lipid spectrum did not differ, the same as in our study.

Nonselective beta-blockers are known to have negative influence on glucose and lipid metabolism due to blockade of β_2-adrenoceptors and rise in peripheral vascular resistance. This results in glucose metabolism disorders predisposing to hypo- and hyperglycemic states, decrease in tissues sensitivity to insulin and sometimes in slowdown of insulin delivery by pancreas. It also leads to high triglycerides and low HDLC levels. β_1-selective medications reveal less intensity of these side effects, however, selectivity is sometimes lost when high doses of the drugs are used. Nowadays such preparations as carvedilol and bisoprolol are recognized as safe for glucose and lipid metabolism due to their high β_1-selectivity, as well as nebivolol and carvedilol due to their vasodilating effect and, in case of carvedilol, because of its ability to increase the sensitivity of tissues to insulin [14,15].

Data of clinical trials, that compared safety and efficacy of the mentioned above BAB, allow to make a conclusion of adverse metabolic effects even of highly selective β_1-blockers. For instance, one of the latest studies, in which metabolic effects of carvedilol and metoprolol were compared in HT patients without glucose and lipid metabolism disorders, demonstrated increase in triglycerides, insulin and C-peptide levels at metoprolol intake and absence of such effects in case of carvedilol [16]. The GEMINI study which included 1235 HT and type 2 DM patients, who received ACE inhibitors and were randomly assigned to subgroups of carvedilol and metoprolol tartrate treatment, is of particular interest. According to this research data carvedilol treatment showed statistically significant decrease in the total cholesterol level (on average of 2.9%; $p<0.001$), triglycerides (on average of 9.8%; $p<0.001$), LDLC and very LDLC levels as compared to metoprolol, which on the contrary increased all these indices. By the end of the study substantial part

в этом исследовании имелась тенденция к межгрупповому различию по динамике ХС ЛПНП, однако само снижение в группе приема карведилола не было статистически значимым. Другие показатели липидного спектра так же, как и в нашем исследовании, значимо не различались.

Неблагоприятное влияние неселективных БАБ на углеводный и липидный обмен, связанное с блокадой β_2-адренорецепторов и повышением общего периферического сопротивления сосудов, хорошо известно. Следствием этого является нарушение метаболизма глюкозы, предрасполагающее к гипо- и гипергликемическим состояниям, снижение чувствительности тканей к инсулину и, в некоторых случаях, торможение выработки инсулина поджелудочной железой, а также повышение уровня триглицеридов и снижение холестерина липопротеидов высокой плотности. В меньшей степени эти побочные эффекты выражены у β_1-селективных препаратов, однако в ряде случаев при использовании высоких дозировок лекарственных средств селективность утрачивается. В настоящее время при нарушениях углеводного и липидного обмена считается безопасным применение таких препаратов, как бисопролол и метопролола сукцинат, благодаря их высокой β_1-селективности, также небиволола и карведилола, благодаря вазодилатирующему эффекту, и карведилола – из-за его способности повышать чувствительность тканей к инсулину [14,15].

Данные клинических испытаний, напрямую сравнивавшие профили эффективности и безопасности указанных БАБ, позволяют сделать вывод о наличии неблагоприятных метаболических эффектов даже у препаратов с высокой β_1-селективностью. В частности, одно из последних исследований, в котором сравнивались метаболические эффекты карведилола и метопролола у больных с АГ, не имеющих нарушений углеводного и липидного обмена, продемонстрировало повышение уровня триглицеридов, инсулина и С-пептида на фоне приёма метопролола, при отсутствии подобных эффектов у карведилола [16]. Особого внимания заслуживает исследование GEMINI с участием 1235 пациентов с АГ и СД 2 типа, получавших терапию ингибиторами АПФ и рандомизированных на подгруппы лечения карведилолом и метопролола тартратом. По данным этого испытания, терапия карведилолом сопровождалась статистически значимым снижением уровня общего холестерина (в среднем на 2,9%; $p<0,001$), триглицеридов (в среднем на 9,8%; $p<0,001$), а также ХС ЛПНП и ХС ЛОНП по сравнению с терапией метопрололом, на фоне приёма которого все эти показатели, напротив, повышались. К концу исследования значительно больший процент пациентов, получавших метопролола тартрат, были вынуждены начать терапию статинами, либо увеличить дозу принимаемого статина (32% против 11% в подгруппе карведилола; $p=0,04$) [17]. В этом же исследовании была выявлена способность карведилола уменьшать микроальбуминурию у больных с АГ и СД 2 типа независимо от действия ингибиторов АПФ, которые получали абсолютное большинство участников исследования. Этот эффект не зависел

of the patients treated with metoprolol had to start statin therapy or to increase the dose of earlier prescribed statin (32% vs 11% in the carvedilol subgroup, p=0.04) [17]. The same study demonstrated the ability of carvedilol to reduce microalbuminuria in HT and type 2 DM patients regardless of ACE inhibitors action, which were taken by absolute majority of the study participants. This effect did not depend on incidence of target BP achievement which was similar in the both subgroups. Authors of this study assume that nephroprotective activity of carvedilol can be explained by its antioxidative effect [15]. A number of previous studies had also confirmed antioxidative properties of carvedilol in contrary to other β_1-blockers [10,11,18]. Different dynamics of GFR in our study is an indirect evidence for this hypothesis. The bisoprolol group revealed significant decrease in GFR from 12 to 24 weeks, while in the carvedilol group changes were absent.

Because of favorable metabolic effects of BAB with vasodilating properties, European Guidelines for HT treatment (2007) recommend preferably to use them in patients with high DM risk (i.e. with components of metabolic syndrome) when blockade of sympathoadrenal system is necessary [1].

Conclusion

The CABRIOLET study confirmed favorable metabolic effects of prolonged treatment with carvedilol in HT patients with abdominal obesity, unlike bisoprolol, with similar antihypertensive efficacy.

от частоты достижения целевого уровня АД, которая была одинаковой в обеих подгруппах. Авторы исследования предполагают, что нефропротективное действие карведилола при СД связано с его антиоксидантной активностью [15]. Антиоксидантные свойства карведилола, не обнаруженные у других β_1-адреноблокаторов, были подтверждены ранее в ряде исследований [10,11,18]. Косвенным подтверждением данной гипотезы является различная динамика СКФ в нашем исследовании. СКФ значимо снизилась с 12 по 24 нед терапии в группе приема бисопролола, тогда как в группе приема карведилола изменения отсутствовали.

Именно в связи с наличием благоприятных метаболических эффектов у БАБ с вазодилатирующими свойствами в Европейских рекомендациях по лечению АГ (2007) рекомендуется отдавать предпочтение этим представителям группы БАБ при лечении пациентов с повышенным риском развития сахарного диабета, т.е. имеющих компоненты метаболического синдрома, если необходимо обеспечить блокаду симпато-адреналовой системы [1].

Заключение

Исследование КАБРИОЛЕТ подтвердило, что при равной гипотензивной эффективности карведилол, в отличие от бисопролола, при длительном приеме оказывает благоприятное метаболическое воздействие на пациентов, страдающих АГ и абдоминальным ожирением.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

References / Литература

1. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2007;25(9):1751–62.
2. Shuetze G., Sabin G., Janitzki I., Scherhag A. Treatment of essential hypertension with carvedilol: the results of open prospective study in more than 10000 patients. Perfusion 2003;16:424–429.
3. Marchi F., Ciriello G. Efficacy of carvedilol in mild to moderate essential hypertension and effects on microalbuminuria: a multicentre, randomized, open-label controlled study versus atenolol. Adv Ther 1995;12:212–221.
4. Giugliano D, Acampora R, Marfella R et all. 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):955–959.
5. Shal'nova S.A., Martsevich S.Iu., Deev A.D., et al. First results of open randomized clinical study of Acridilol in combination therapy of patients with arterial hypertension and obesity or type 2 diabetes (Mellitus-Open Multicenter Clinical Study ACCORD). Kardiologiia 2008;48(8):28–33. Russian (Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. и др. Первые результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования по применению препарата Акридилол® в комбинированной терапии у больных артериальной гипертонией и ожирением или сахарным диабетом 2-го типа (АККОРД). Кардиология 2008;48(8):28–33).
6. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Shilova E.V. et al. on behalf of working group on CAMELLIA trial. Comparison of therapies based on carvedilol and metoprolol in hypertensive patients with overweight or obesity. The first results of CAMELLIA trial. Rational Pharmacother Card 2009;(1):23–27. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко, Шилова Е.В., и др. от имени рабочей группы по проведению исследования «Камелия». Сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе, у больных артериальной гипертонией и избыточной массой тела/ожирением. Первые результаты исследования КАМЕЛИЯ. РФК 2009; (1): 23–27).
7. Torp-Pedersen C., Metra M., Charlesworth A. et al. COMET investigators. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). Heart 2007;93(8):968–73.
8. Sponer G., Bartsch W., Strein K., et al. Pharmacological profile of carvedilol as a beta-blocking agent with vasodilating and hypotensive properties. J Cardiovasc Pharmacol 1987; 9(3):317–327.
9. Weber K., Bohmeke T., van der Does R., Taylor S.H. Comparison of the hemodynamic effects of metoprolol and carvedilol in hypertensive patients. Cardiovasc Drugs Ther 1996; 10(2):113–117.
10. Lysko P.G., Webb C.L., Gu J.L., et al. A comparison of carvedilol and metoprolol antioxidant activities in vitro. J Cardiovasc Pharmacol 2000;36(2):277–281.
11. Yue TL. Antioxidant action of carvedilol. A potential role in treatment of heart failure. Heart Failure Reviews 1999;4:39–51.
12. Chazova I.E., Ratova L.G. Combination therapy of hypertension. Moscow: Media Medica; 2007. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертонии. М.: Media Medica; 2007).
13. Byrd J.B., Zeng C., Tavel H.M. et al. Combination Therapy as Initial Treatment for Newly Diagnosed Hypertension. Am Heart J 2011; 62: 340–346.
14. National guidelines for diagnosis and treatment of metabolic syndrome (second revision). Available at: http://www.kardioforum.ru/files/articles/files/metab1-vse.pdf. Date of access: 05/08/2012. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома (Второй пересмотр). Доступно на: http://www.kardioforum.ru/files/articles/files/metab1-vse.pdf. Дата доступа: 05.08.2012).
15. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE et al. Differential Effects of I-Blockers on Albuminuria in Patients With Type 2 Diabetes. Hypertension 2005; 46: 1309–1315.
16. Fonarow G.C., Deedwania P., Fonseca V. et al. Differential effects of extended-release carvedilol and extended-release metoprolol on lipid profiles in patients with hypertension: results of the Extended-Release Carvedilol Lipid Trial. J Am Soc Hypertens 2009; 3(3): 210–20.
17. Bell D.S., Bakris G.L., McGill J.B. Comparison of carvedilol and metoprolol on serum lipid concentration in diabetic hypertensive patients. Diabetes Obes Metab 2009; 11: 3: 234–8.
18. Singh D, Chander V., Chopra K. Carvedilol, an antihypertensive drug with antioxidant properties, protects against glycerol-induced acute renal failure. Am J Nephrol 2003; 23: 415–421.

Received/Поступила 25.06.2012
Accepted/Принята в печать 06.07.2012