ИССЛЕДОВАНИЕ «КАМЕЛИЯ»: НАУЧНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА

С.Ю.Марцевич, Н.П.Кутишенко, С.А.Шальнова, Р.Г.Оганов

Исследование КАМЕЛИЯ (сравнение терапии, основанной на **КА**рведилоле и **МЕ**топрололе, у бо**Л**ьных артериальной гипертонией и **И**збыточной массой тела/ожирением. Многоцентровое, открытое, параллельное, ступенчатое, рандомизированное исследование, направленное на достижение целевого уровн**Я** артериального давления при длительной терапии), подробно освещалось в предыдущих номерах журнала Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии [1-3]. Это исследование было многоцентровым рандомизированным контролируемым исследованием (РКИ), целью которого была нормализация АД у больных артериальной гипертонией (АГ) и ожирением с помощью ступенчатой схемы терапии, основанной на двух разных бета-адреноблокаторах (ББ). В данной публикации подводится итог научной и практической значимости этого исследования.

В первую очередь возникает закономерный вопрос, почему именно группа ББ была выбрана в качестве основной в лечении данной категории больных. АГ является лидером среди заболеваний не только по вкладу в показатели смертности, но и по количеству лекарственных препаратов, использующихся для лечения. Несмотря на огромное количество исследований, выполненных по самым строгим требованиями доказательной медицины, а также множество обобщающих их результаты мета-анализов, до сих пор высказываются противоречивые суждения о том, каким именно препаратам следует отдавать предпочтение в качестве препаратов первой линии для лечения больных АГ. Интересно, что за последние годы не было предложено ни одной принципиально новой группы антигипертензивных препаратов, и первенство выбора оспаривают в основном препараты, внедренные в клиническую практику как минимум более 10 лет тому назад.

В последних клинических рекомендациях по лечению АГ [4] в качестве основных групп антигипертензивных препаратов (АГП) рассматриваются диуретики, ББ, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина. За всеми этими группами признается в целом одинаковое положительное влияние на прогноз заболевания. Выбор же АГП рекомендуется делать исходя из так называемых дополнительных показаний и противопоказаний к их назначению. Иными словами, в рекомендациях признается, что данных доказательной медицины часто недостаточно для того, чтобы обозначить приоритет той или иной группы АГП, — и алгоритм выбора препарата строят на относительно невысоком уровне доказательности (так называемый уровень доказательности С, к которому относят «Общее мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров»).

Все сказанное выше можно проиллюстрировать на примере ББ. Как известно, эта группа препаратов неоднократно демонстрировала способность влиять на исходы АГ, по крайней мере, не хуже, чем другие группы АГП. Лишь в одном РКИ — LIFE — было показано, что ББ уступают антагонистам рецепторов ангиотензина (и то на очень селективной группе больных) во влиянии на первичную конечную точку [5]. Тем не менее, анализ результатов ряда крупных РКИ по вторичным конечным точкам, анализ в подгруппах, а также данные ряда (но далеко не всех) мета-анализов, а иногда и просто мнения экспертов явились поводом для ограничения роли ББ в лечении АГ, по крайней мере, у определенных категорий больных, к которым, в первую очередь, относили лиц с сопутствующими метаболическими нарушениями (метаболическим синдромом или отдельными его компонентами).

В этой связи крайне интересен вопрос о так называемом класс-эффекте лекарственных препаратов. С одной стороны, очевидно, что между разными препаратами одного и того же класса могут быть определенные различия, хотя бы потому, что различия существуют в их химической структуре. С другой стороны, данных доказательной медицины очень часто недостаточно, чтобы оценить, насколько эти различия значимы для клиники. Поэтому в клинических рекомендациях, как правило, упоминаются не конкретные препараты, а классы препаратов в целом. В качестве примера можно, опять же, привести ББ. Определенные различия в фармакологическом действии разных препаратов этой группы достаточно очевидны, однако при обсуждении проблемы ББ эти препараты обычно рассматривают в целом, перенося свойства одних препаратов этой группы (в том числе и отрицательные) на всю группу в целом. Так, например, продемонстрированную в ряде мета-анализов [6] способность ББ усугублять метаболические нарушения и провоцировать за счет этого развитие новых случаев сахарного диабета часто считают свойством всей группы ББ [7, 8].

В рекомендациях по лечению АГ Европейского общества кардиологов 2007 г. [4] выделяют 2 ББ (карведилол и небиволол), не обладающие отрицательным метаболическим эффектом (в рекомендациях ВНОК [9] к этому списку добавлен бисопролол), однако эти заключения не подкреплены данными доказательной медицины: нам не известно ни одного ранее проведенного крупного РКИ, в котором сравнивали бы эффект разных ББ у больных с АГ и метаболическими

нарушениями. Отчетливые различия во влиянии на показатели метаболизма между разными ББ были продемонстрированы лишь у больных с сахарным диабетом: в исследовании GEMINI было показано, что карведилол в отличие от метопролола не увеличивает массу тела, не влияет отрицательно на контроль гликемии, не ухудшает показатели липидного обмена [10].

В исследовании КАМЕЛИЯ практически впервые сравнили эффективность и безопасность двух ББ у больных АГ и сопутствующим ожирением. Такие больные, как известно, составляют немалую часть от всех больных АГ, соответственно, проблема выбора АГП у них является важной с практической точки зрения.

Прежде чем сравнивать эффективность двух использованных в исследовании ББ, необходимо подчеркнуть, что для демонстрации возможных различий близких по действию препаратов необходимо тщательно спланировать исследование, включить в него достаточное количество однородных по характеристикам больных, грамотно провести рандомизацию и оценить ее качество. Лишь при соблюдении этих условий полученные между группами различия (если они действительно получены) можно отнести именно за счет различий в действии изучаемых препаратов.

Напомним, что проверка качества рандомизации показала, что обе группы — основная, получавшая карведилол в виде дженерика Ведикардола, и контрольная, получавшая метопролола тартрат обычной продолжительности действия, — не отличались между собой по возрасту, полу, тяжести заболевания и особенностям его течения. Одинаковость сформированных в исследовании групп дала возможность отнести выявленные в исследовании различия именно за счет различий в действии изучаемых препаратов. Было показано, что существуют достоверные различия между двумя ББ во влиянии на показатели метаболизма. Карведилол (в отличие от метопролола) снижал содержание глюкозы в крови, уровень мочевой кислоты, улучшал показатели липидного спектра. У больных, получавших карведилол, наблюдалось отчетливое снижение массы тела, более выраженное, чем у больных, получавших метопролол.

Таким образом, по данным исследования КАМЕЛИЯ, использование карведилола у больных с АГ и ожирением при такой же антигипертензивной эффективности, как и при применении метопролола, оказывало значительно более благоприятный эффект на показатели метаболизма. Это позволяет рекомендовать отдавать предпочтение именно карведилолу при назначении ББ таким больным.

В исследовании КАМЕЛИЯ был продемонстрирован еще один важный факт. Ступенчатая терапия АГ (при неэффективности ББ к ним добавляли амлодипин, а затем гидрохлортиазид) позволила достичь целевых цифр АД у 96% больных (!). Этот факт демонстрирует принципиальную возможность адекватного лечения АГ в полном соответствии с современными клиническими рекомендациями при условии посещения больными врача 1 раз в месяц (как это было в исследовании КАМЕЛИЯ).

Не менее важно, что в исследовании КАМЕЛИЯ использовались только дженерики. Как известно, дженерики стоят значительно меньше, чем оригинальные препараты, однако далеко не всегда по своим клиническим свойствам эквивалентны последним. Использованные в исследовании КАМЕЛИЯ дженерики (препараты, выпускаемые компанией «Синтез») продемонстрировали вполне приемлемый уровень эффективности и безопасности. Этот факт свидетельствует о том, что использованная в исследовании КАМЕЛИЯ схема лекарственной терапии является не только вполне реальной для практического врача, но и доступной для больного.

Участники исследования КАМЕЛИЯ выражают надежду, что полученные в нем результаты будут востребованы практической медициной и смогут использоваться в повседневной клинической практике.

Исследование КАМЕЛИЯ разрабатывалось и проводилось секцией Рациональной фармакотерапии ВНОК. Его выполнение, однако, было бы невозможным без спонсорской и организационной поддержки фармацевтической компании «Синтез». Неоценимую роль в организации и проведении исследования КАМЕЛИЯ сыграл представитель компании «Синтез» Олег Владимирович Попов. К огромному сожалению, О.В.Попов скоропостижно скончался 3 июля 2009 г.

Литература

1. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. от имени рабочей группы исследования КАМЕЛИЯ. Исследование КАМЕЛИЯ: сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе, у больных артериальной гипертонией и избыточной массой тела/ожирением. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии, 2008;(5):34-8.
2. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шилова Е.В. и др. Сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе, у больных артериальной гипертонией и избыточной массой тела/ожирением. Первые результаты исследования КАМЕЛИЯ. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии, 2009;(1):23-7.
3. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шилова Е.В. и др. Сравнение метаболических эффектов карведилола и метопролола у пациентов с артериальной гипертонией и избыточной массой тела/ожирением. Исследование КАМЕЛИЯ. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2009;(2):33-8.
4. 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.
5. Dahlof B., Devereux R., Kjeldsen S. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized study against atenolol. Lancet 2002;359:995-1003.
6. Elliott W., Meyer P. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007;369:201-7.
7. Lindholm L., Carlberg B., Samuelsson O. Should β-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005;366: 1545-53.
8. Beevers D.G. The end of β-blockers for uncomplicated hypertension. Lancet 2005;366:1510-2.
9. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6):3-32.
10. 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.