

## ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Небиеридзе Д.В. \*, Кулиева Р.Г., Саргсян В.Д., Винницкая Н.Л.  
ФГУ ГНИЦПМ Росмедтехнологии, Москва

## Резюме

*В публикации представлен современный взгляд на применение бета-блокаторов в клинической практике. Класс бета-блокаторов представляет неоднородную группу в плане возможностей клинического использования. Появляющаяся в последнее время критика бета-блокаторов отдельными исследователями не должна вводить в заблуждение практического врача, который всегда должен задавать себе вопрос — о каких бета-блокаторах идет речь. Действительно, ряд бета-блокаторов, особенно неселективных, оказывают негативные воздействия, и в ряде клинических ситуаций не могут быть использованы. Особенно проблема метаболических эффектов актуальна для пациентов с метаболическим синдромом и СД 2 типа. Вместе с тем, современные суперселективные бета-блокаторы не обладают указанными отрицательными свойствами и могут широко использоваться в клинической практике, в том числе при метаболическом синдроме, СД.*

**Ключевые слова:** метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, бета-адреноблокаторы, актуальность применения.

Бета-адреноблокаторы (БАБ) широко применяются в клинической практике при различных сердечно-сосудистых заболеваниях более 40 лет. Кроме антигипертензивного действия, БАБ оказывают антиангинальный и кардиопротективный эффект за счет уменьшения потребности миокарда в кислороде и снижают риск внезапной смерти у больных, перенесших ИМ, от жизнеугрожающих нарушений ритма сердца за счет повышения порога фибрилляции. Дополнительной нишей применения БАБ стало в последние годы их использование при ХСН, поскольку была убедительно доказана их способность снижать смертность и замедлять прогрессирование ХСН. Целесообразность использования БАБ при АГ, ИБС, сердечной недостаточности, а также при нарушениях ритма нашло отражение в соответствующих российских рекомендациях [1,2,3]. Этому способствуют высокая эффективность, относительная дешевизна и доступность.

Наряду с диуретиками, БАБ были первыми из антигипертензивных препаратов, доказавших свою эффективность не только в плане адекватного контроля АД, но и в плане снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. В опубликованном в начале 90-х годов мета-анализе исследований было отмечено, что использование БАБ и диуретиков приводит к снижению риска ИБС на 14-16%, а инсультов — на 42% (4). Кроме того, в исследовании MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in hypertensives) было установлено, что лечение метопрололом (средняя доза 174 мг/сут.) больных с ДАД 100-130 мм рт.ст. в течение 5 лет приводило к достоверно более выра-

женному снижению общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ИБС и инсульта, чем лечение диуретиками [5].

Вместе с тем, несмотря на доказанную эффективность БАБ во многих клинических ситуациях, в реальной практике они назначаются не так часто. Даже в западных странах у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, эти препараты назначаются лишь 58% больных, причем только 11% последних получают их в эффективных дозах [6]. Во многом это связано с опасением развития побочных эффектов — брадикардии, бронхоспазма, отрицательных метаболических эффектов. В последние годы в качестве аргументов, ограничивающих применение БАБ, приводят отрицательные метаболические эффекты, характерные для данного класса. Особенно это актуально для пациентов с метаболическим синдромом и СД 2 типа.

Еще в ранних исследованиях было показано, что БАБ нарушают толерантность к глюкозе вследствие ухудшения чувствительности тканей к инсулину и нарушения его секреции поджелудочной железой. Так, в результате 6 месяцев лечения как неселективными, так и кардиоселективными БАБ, достоверно снижалась чувствительность тканей к инсулину у больных с АГ [7,8]. Однако, пропранолол, неселективный БАБ, в большей степени влияет на чувствительность к инсулину, чем селективные БАБ — такие, как атенолол или метопролол. С другой стороны, в двойном слепом сравнительном исследовании длительностью 48 недель, атенолол приводил к снижению чувствительности тканей к инсулину на 23%,

в то время как иАПФ трандолаприл оказался метаболически нейтральным [9]. При этом было показано, что отрицательное влияние БАБ на чувствительность тканей к инсулину сохраняется на протяжении длительного времени лечения.

Выраженное отрицательное влияние неселективных БАБ на толерантность к глюкозе обусловлено ухудшением чувствительности к инсулину и нарушением его образования в поджелудочной железе, опосредованными через  $\beta_2$  рецепторы [10,11]. Однако селективные БАБ также могут оказывать отрицательное влияние на углеводный обмен при использовании высоких доз.

В ряде исследований показано, что БАБ, особенно неселективные, могут оказать негативное влияние на липидный профиль, повышая уровень ТГ и снижая уровень ХС ЛПВП [12, 13].

Отрицательное влияние БАБ, в основном неселективных, на толерантность к глюкозе и липидный профиль ограничивает их применение при СД. Кроме того, многие селективные БАБ утрачивают свою селективность при использовании в больших дозах, поскольку начинают блокировать и  $\beta_2$  рецепторы. В этом случае снижается секреция инсулина и развивается гипергликемия.

Опасения по поводу использования бета-блокаторов при метаболических нарушениях и СД усилились в свете недавно завершенных крупномасштабных исследований, показавших, что в группах пациентов, принимавших БАБ, частота развития сахарного диабета была достоверно выше, чем при лечении антагонистами кальция, ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов к ангиотензину II (АРА) [14,15,16]. Более того, в опубликованном в 2007 году мета-анализе 22 исследований, которые включали более 160 000 пациентов, было установлено, что применение бета-блокаторов и диуретиков ассоциируется с более высоким развитием СД, чем плацебо. Этим же мета-анализом было выявлено, что наименьший риск развития СД имеют иАПФ и АРА [17]. Тема отрицательных метаболических эффектов некоторых бета-блокаторов (в основном атенолола) и диуретиков настоящее время используется некоторыми учеными для ограничения их применения в клинической практике. Например, ряд авторов предлагают вообще изъять БАБ из арсенала лечения пациентов с неосложненной АГ, оставляя этот класс препаратов только для вторичной профилактики [18]. Дальше всех в этом отношении зашли эксперты Британских рекомендаций по лечению АГ, выпущенных в 2006 году, где советуют использовать БАБ для лечения АГ в качестве средств четвертой линии [19]. Относительно применения БАБ и диуретиков в клинической практике практическому врачу необходимо занять взвешенную позицию, изложенную в последних Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2008 года

[20]. В этом документе сказано, что отрицательные метаболические эффекты в меньшей степени распространяются на суперселективные БАБ. К числу таких бета-блокаторов относят, как известно, метопролол, небиволол, бисопролол. В связи с этим, применение указанных БАБ возможно даже у пациентов с метаболическими нарушениями и СД.

Одним из таких препаратов является бисопролол (название оригинального препарата — Конкор®). Этот препарат имеет солидную доказательную базу в различных клинических ситуациях. Антиангинальное действие Конкора было продемонстрировано в исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study), которое показало, что назначение бисопролола более эффективно в устранении эпизодов ишемии миокарда, чем использование нифедипина пролонгированного действия [21].

В исследовании CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) было показано, что добавление бисопролола к стандартному лечению больных с тяжелой СН (III или IV функционального класса, согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), значительно снижало общую смертность больных: она составила 11,8% при добавлении бисопролола и 17,3% при добавлении плацебо, причем положительный эффект бисопролола не зависел от выраженности СН и ее этиологии [22]. Что же касается метаболических эффектов Конкора, то, как свидетельствуют многие исследования, этот препарат как минимум метаболически нейтрален и не оказывает влияния на липидный и углеводный профиль [23,24]. Более того, в сравнительном рандомизированном исследовании у 92 пациентов с АГ и компенсированным СД 2 типа бисопролол и каптоприл оказывали одинаковое нейтральное влияние на гликозилированный гемоглобин, сахар натощак и через 2 часа после ГТТ [25].

Чем же можно объяснить различия в метаболических эффектах селективных и неселективных БАБ? Неселективные БАБ, по определению, вызывают периферическую вазоконстрикцию, снижение кровотока в мышцах и ухудшение микроциркуляции. Снижение кровотока в мышцах, в свою очередь, приводит к неадекватной утилизации глюкозы, развитию инсулинорезистентности и связанному с ней ухудшению липидного профиля. Селективные же БАБ, по крайней мере, на ухудшают кровоток в мышцах и должны быть как минимум метаболически нейтральными. Более того, данные собственного исследования свидетельствуют об улучшении микроциркуляции на фоне применения Конкора у 25 пациентов с мягкой и умеренной АГ, в которой изучали микроциркуляторные эффекты Конкора (5-10 мг). Исследование

микроциркуляции проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии на аппарате ЛАКК-01 НПО "Лазма", Россия. Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) является простым и безопасным методом изучения микроциркуляции и косвенной оценки эндотелиальной функции. Метод позволяет исследовать изменения потока крови в микроциркуляторном русле при помощи лазерного излучения, используя эффект Доплера. Метод ЛДФ является объективным, точным и дает воспроизводимые результаты [26].

Важнейшими показателями оценки состояния микроциркуляции являются показатель микроциркуляции (ПМ) и резерв капиллярного кровотока (РКК). ПМ формируется в результате отражения лазерного сигнала от эритроцитов, движущихся с различной скоростью в артериальном, капиллярном и венозном звеньях микроциркуляторного русла. Снижение ПМ происходит при спазме приносящих сосудов, снижении числа функционирующих капилляров и запуске артериального звена микроциркуляции (МЦ), либо при уменьшении скорости движения эритроцитов, т. е. при явлениях стаза. Увеличение ПМ происходит при снижении тонуса артериол и повышении кровенаполнения в системе микроциркуляции. ПМ рассчитывается в перфузионных единицах (перф. ед.), РКК рассчитывается по отношению ПМ максимального к ПМ исходному, выраженному в процентах. РКК отражает реактивность микрососудов. Снижение РКК наблюдается как при увеличении притока в артериолы и повышении числа функционирующих капилляров, так и при явлениях стаза и застоя. Увеличение РКК отмечается при спастических явлениях, когда исходно большая часть микрососудов находится в нефункционирующем состоянии, но сохраняет способность к расширению в ответ на стресс. По показателям ПМ и РКК определяется гемодинамический тип микроциркуляции, который является интегральным показателем для оценки функционирования системы микроциркуляции. Выделяют нормоциркуляторный, спастический, гиперемический и застойно-стазический гемодинамические типы микроциркуляции.

В группе пациентов со спастическим типом МЦ (14 чел.) после терапии Конкором отмечалось выраженное повышение показателя микроциркуляции. ПМ до лечения составил  $3,6 \pm 0,3$ , после лечения —  $6,8 \pm 0,8$  перф.ед,  $p < 0,05$ . Это свидетельствует об улучшении притока крови в системе микроциркуляции. Об этом же свидетельствует и динамика РКК. В результате лечения исходно повышенный РКК снизился на 28,6% ( $p < 0,001$ ). Эти изменения свидетельствуют об уменьшении спастических явлений, повышении числа функционирующих капилляров и улучшении перфузии тканей.

У пациентов с гиперемическим типом МЦ (8 чел.) на фоне приема Конкора отмечалось снижение ПМ от  $7,6 \pm 1,1$  перф. ед. до  $4,2 \pm 0,6$  перф.ед.  $p < 0,05$ . В данном случае снижение ПМ можно расценивать как положительный момент поскольку это свидетельствует об уменьшении явлений гиперемии. Кроме того, в этой группе пациентов отмечалось повышение исходно сниженного РКК на 32,8% ( $p < 0,001$ ). Это может быть связано с уменьшением избыточного кровенаполнения в артериальном звене МЦР. Таким образом, применение Конкора в целом привело к улучшению в системе микроциркуляции у пациентов с АГ. Поэтому, улучшая микроциркуляцию, Конкор приводит, по крайней мере, к нейтральным метаболическим эффектам, и его назначение оправдано не только в ситуациях, связанных с АГ, ИБС и ХСН, но и у пациентов с метаболическим синдромом и СД 2 типа.

Недавно на российском рынке появилась фиксированная комбинация бисопролола и очень малых доз гидрохлортиазида (6,25 мг) — Лодоз. При этом, бисопролол присутствует в данной комбинации в различных дозах (2,5, 5 и 10 мг). Учитывая присутствие в нем высокоселективного бисопролола и малых доз диуретика, можно не опасаться за отрицательные метаболические эффекты и рассчитывать на эффективное снижение АД в различных группах пациентов, включая больных с метаболическим синдромом и СД 2 типа.

### Заключение

Современную кардиологическую практику невозможно представить без бета-блокаторов. Этот класс препаратов обладает большими возможностями и используется во многих клинических ситуациях — АГ, ИБС, сердечная недостаточность, тахикардии. Появляющаяся в последнее время критика бета-блокаторов отдельными исследователями не должна вводить в заблуждение практического врача. Последний всегда должен задаваться вопросом — о каких бета-блокаторах идет речь? Ряд бета-блокаторов, особенно неселективных, в самом деле обладает отрицательными эффектами и не во всех клинических ситуациях могут быть использованы (метаболические нарушения, ХОБЛ, периферический атеросклероз). Вместе с тем, современные суперселективные бета-блокаторы (к которым, безусловно, относится Конкор) не обладают указанными отрицательными эффектами и могут широко использоваться в клинической практике, в том числе и при метаболическом синдроме и СД. Таким образом, появление суперселективных бета-блокаторов значительно расширило границы их применения и практическому врачу необходимо смелее назначать их в различных клинических ситуациях.

## Литература

1. Второй пересмотр рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии// Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 3 (3) ч.1, 2004 стр. 105-120.
2. Российские рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии// Приложение к журналу Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004.
3. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр)// Сердечная недостаточность 2006, 8, №2. стр 1-35
4. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al: Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part II: Effects of short term-reductions of blood pressure — an overview of the unconfined randomized drug trials in an epidemiological context//Lancet 1990, 335: 827-838.
5. Wikstrand J, Wårnold I, Tuomilehto J, et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from MAPHY study// Hypertension 1991; 17: 570-88.
6. Viskin S, Kitzis I, Lev E, et al. Treatment with beta-adrenergic blocking agents after myocardial infarction: from randomized trials to clinical practice// JACC 1995; 25: 1327-32.
7. Berne C, Pollare T, Lithell H: Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors// Diabetes Care 1991, 14 (suppl 4):39-47.
8. Lithell H: Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism// Diabetes Care 1991, 14:203-209.
9. Reneland R, Alvares E, Andersson PL, et al. Induction of insulin resistance by beta-blockade but not by ACE-inhibition: long-term treatment with atenolol or trandolapril//J.Hum. Hypertens 2000;14: 175-180.
10. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Propranolol or HCTZ alone for the initial treatment of hypertension. IV. Effect on plasma glucose and glucose tolerance// Hypertension 1985;7:1008-1016.
11. The Working Group on Hypertension in diabetes: Statement on hypertension in diabetes mellitus. Final report.//Arch Int. Med 1987;147:830-842.
12. Pool PE, Seagren SC, Salel AF: Metabolic consequences of treating hypertension// Am J Hypertens 1991;4:494-502
13. Weidmann P, Feffier C, Saxenhofer H, et al: Serum lipoproteins during treatment with antihypertensive drugs// Drugs 1988, 35 (suppl 6):118-134.
14. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease The International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial// JAMA December 3, 2003; №21 (Vol 290):2805-16.
15. The ALLHAT Officers and Coordinators Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic// JAMA 2002;288:2981-97.
16. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol// Lancet 2002;359:995-1003.
17. Elliot WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis// Lancet 2007; 369: 210-207.
18. Beevers D.G. The end of beta-blockers for uncomplicated hypertension? //Lancet.- 2005, 366; 1510-1512.
19. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. NICE. /BHS.June 2006.www.nice.org.uk/CGO34.GL
20. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (третий пересмотр)// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008, №6. Приложение.
21. von Arnim T, TIBBS Investigators. Medical treatment to reduce total ischemic burden: Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine// JACC 1995; 25: 231-8.
22. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial// Lancet 1999; 353: 9-13.
23. Fritts G. And Weiner L. Effects of bisoprolol, dosed once daily, on blood pressure, serum lipids and HDL-cholesterol in patients with essential hypertension// J.Cardiovasc.Pharmacol., 1987, 32;77
24. Janka H.U. et al. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria and hemoglobin A in non-insulin — dependent diabetics // Cardiovasc.Pharmacol., 1986. 8 (Suppl.11); 110.
25. Wang B, Song WH, Liu GZ; Multi-center Cooperation Group of Bisoprolol. The effect long-term administration of a selective beta1 blocker bisoprolol on glucose metabolism in patients with essential hypertensive and type 2 diabetes mellitus// Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2005 Jul;44(7):503-5. Chinese.
26. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови/ Под редакцией А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. Руководство для врачей. Медицина. 2005.

## Abstract

*The paper presents modern views on beta-blocker therapy in clinical practice. The beta-blocker group is heterogeneous in terms of clinical usage.*

*The recent critical comments by some researchers on beta-blocker therapy should not misguide the practitioners, who always need to ask themselves the key question: what specific beta-blockers are discussed. In fact, some beta-blockers, especially non-selective ones, could demonstrate negative effects and are contraindicated in specific clinical situations. The problem of negative metabolic influences is particularly important for the patients with metabolic syndrome and Type 2 diabetes mellitus (DM-2). However, modern super-selective beta-blockers did not have these negative effects and could be widely used in clinical practice, even in patients with metabolic syndrome and DM-2.*

**Key words:** Metabolic syndrome, Type 2 diabetes mellitus, beta-adrenoblockers, importance of clinical use.

Поступила 25/03-2009

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: dneberidze@gnicpm.ru

[Небиеридзе Д.В. (\*контактное лицо) — профессор, Кулиева Г.Р. — науч.сотр., Саргсян В.Д. — науч.сотр., Винницкая Н.Л. — науч. сотр.].