

Клинические, гемодинамические и метаболические эффекты длительного применения небиволола у больных сахарным диабетом 2 типа и с артериальной гипертензией

Т.Ю. Демидова

Кафедра эндокринологии и диабетологии
ГОУ ДПО РМАПО «Росздрава», Москва

У 30 больных сахарным диабетом 2 типа, ассоциированным с мягкой и умеренной формами артериальной гипертензии, в течение 16 недель оценивалась клинико-гемодинамическая и противоишемическая эффективность кардиоселективного β -блокатора третьего поколения Небилета (небиволола) («Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ») с NO-модулирующей активностью, а также его метаболические эффекты в отношении углеводного и липидного обменов в дозах 2,5–5–10 мг/сут. По результатам исследования через 16 недель монотерапии небивололом на фоне увеличения базальной секреции NO отмечались достоверные гипотензивный и противоишемический эффекты препарата. Наблюдалось уменьшение уровня гликемии и атерогенных свойств сыворотки крови. Терапия небивололом оказала достоверный органопротективный эффект. На ее фоне отмечалось улучшение состояния сосудов глазного дна, уменьшение уровня микроальбуминурии, произошло уменьшение индекса массы миокарда и толщины задней стенки левого желудочка, у 80 % пациентов отмечено улучшение диастолической функции левого желудочка.

Сахарный диабет (СД) признан экспертами ВОЗ инфекционной эпидемией и представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Согласно данным И.И. Дедова, 5 % населения России (8 млн человек) страдают СД, из них 90 % – СД 2 типа [1]. Артериальная гипертензия (АГ) встречается примерно у 80 % больных СД 2 типа. Сочетание этих двух взаимосвязанных патологий ассоциируется со значительным увеличением процента преждевременной инвалидизации и смерти больных от сердечно-сосудистых осложнений. При СД 2 типа без сопутствующей АГ риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта повышается в 2–3 раза, почечной недостаточности – в 15–20, полной потери зрения – в 10–20, гангрены – в 20 раз. При присоединении к СД АГ риск этих осложнений возрастает еще в 2–3 раза

даже при удовлетворительном контроле метаболических нарушений [2]. Следовательно, коррекция артериального давления (АД) является первоочередной задачей в лечении больных СД.

Основные цели гипотензивной терапии у больных СД 2 типа условно можно разделить на две группы – краткосрочные и долгосрочные. К краткосрочным целям относится достижение оптимального гипотензивного контроля – целевого уровня снижения АД, которое согласно рекомендациям ВОЗ/МОАГ (1999) для больных СД составляет ниже 130/80 мм рт. ст., а при сопутствующей хронической почечной недостаточности – не более 125/75 мм рт. ст. Долгосрочной целью является предотвращение развития или замедление прогрессирования тяжелых сосудистых осложнений СД (диабетической нефропатии, ретинопатии, сердечно-сосудистых осложнений).

В последние годы, при изучении патогенеза ангиопатий при СД и АГ, иницирующая роль в нарушении тонуса и развитии последующих атеросклеротических изменений сосудов принадлежит дисфункции эндотелия, а именно дефициту эндотелий-зависимого вазорелаксирующего фактора (оксида азота). Оксид азота (NO), вследствие своих ауто- и паракринных функций, является универсальным ангиопротективным веществом, которое регулирует периферическое сопротивление, АД и распределение кровотока в сосудистой сети. Помимо механизма, опосредованного активацией растворимой цГМФ, NO также регулирует базальный тонус системных, коронарных и легочных сосудов за счет ингибирования синтеза эндотелиального констрикторного фактора эндотелина-1 и ограничения высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний [3–6]. NO оказывает прямое отрицательное инотропное действие на сократимость миокарда, а также регулирует реакцию кардиомиоцитов на адренергические стимулы [7, 8]. NO тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток, за счет чего он оказывает антиатеросклеротическое действие, поскольку замедляет образование неоинтимы и утолщение стенок сосудов при гиперхолестеринемии [9]. NO обладает противовоспалительными свойствами, связанными с его способностью ингибировать синтез и экспрессию цитокинов и молекул адгезии, которые привлекают моноциты к эндотелиальной поверхности и облегчают их проникновение в сосудистую стенку, иницируя атеросклеротический процесс. NO тормозит агрегацию и адгезию тромбоцитов [10]. Наконец, NO влияет на активность эндогенных защитных систем – простагландинов, антиоксидантов и белков теплового шока семейства HSP70.

Таким образом, лечение данной группы больных должно быть направлено не только на адекватное снижение АД, но и по возможности на коррекцию дисфункции эндотелия (ангиопротекцию) с целью профилактического и терапевтического воздействия на отдаленные сосудистые осложнения СД.

Целью нашего исследования было оценить клинические, гемодинамические и метаболические эффекты длительного (16 недель) применения нового кардиоселективного β -блокатора третьего поколения небиволола (Небилет) с NO-модулирующей активностью у больных СД 2 типа и с АГ.

Материал и методы

Исследование являлось открытым, последовательным с титрованием дозы. В исследовании участвовали 30 пациентов (мужчины и женщины) в возрасте старше 40 лет с СД 2 типа и АГ.

Критериями исключения являлись: тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия

(АД > 200/110 мм рт. ст.), тяжелые заболевания печени, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, перенесенный в течение последних 6 месяцев, нестабильная стенокардия, некомпенсированная сердечная недостаточность, наличие терминальных стадий микрососудистых осложнений СД.

Общая характеристика группы

Под наблюдением находилось 30 пациентов (5 мужчин и 25 женщин) в возрасте $62,97 \pm 7,58$ года с СД 2 типа длительностью $9,27 \pm 8,31$ года и АГ II стадии длительностью $16,57 \pm 10,76$ года. Все пациенты, включенные в исследование, имели избыточную массу тела (ИМТ $35,53 \pm 5,42$ кг/м²). Ожирение I степени было диагностировано у 20 % больных (6 пациентов) – ИМТ $26,8 \pm 2,37$ кг/м², II степени – у 74 % (22) больных (ИМТ $32,4 \pm 2,36$ кг/м²), III степени – у 6 % (2) больных (ИМТ $45 \pm 8,85$ кг/м²). Объем талии (ОТ) – $104 \pm 33,77$ см; ОТ/ОБ у женщин составил $0,87 \pm 0,1$, у мужчин – $0,97 \pm 0,25$, что говорит о преобладании абдоминального типа ожирения у отобранной группы больных.

Показатели углеводного обмена в группе включенных в исследование пациентов свидетельствовали об отсутствии удовлетворительной компенсации СД. Уровень гликемии натощак составил $7,4 \pm 1,59$ ммоль/л, уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) был $9,27 \pm 1,69$ %. Для коррекции гипергликемии пациенты принимали пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) из группы сульфаниламидов или комбинации сульфаниламидов и бигуанидов. Дозы ПССП корректировались на старте и оставались неизменными в течение всего исследования при отсутствии гипогликемических реакций.

Показатели артериального давления соответствовали умеренной форме АГ. Средний уровень систолического АД (САД офисного) составлял $171 \pm 2,27$ мм рт. ст., диастолического АД (ДАД офисного) – $95,83 \pm 0,9$ мм рт. ст. У больных имела место гиперхолестеринемия – исходный уровень общего холестерина (ОХ) составлял $5,62 \pm 0,24$ ммоль/л, гипертриглицеридемия – $2,78 \pm 0,27$ ммоль/л. Уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) соответствовал нижней границе нормы $0,9 \pm 0,04$ ммоль/л. Отмечалось увеличение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) $3,56 \pm 0,23$ ммоль/л и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПНОП) $1,21 \pm 0,05$ ммоль/л.

Двадцать четыре пациента (80 % больных) имели сопутствующую ИБС: стенокардию напряжения I функционального класса – два человека (6 %), II функционального класса – 22 (74 %).

По стратификации сердечно-сосудистого риска отобранные в исследование пациенты характеризовались высокой (20 % больных) и очень высокой (80 % больных) степенью риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Дизайн исследования

Перед включением в исследование все больные получали необходимые сведения по самоконтролю гликемии, АД, режиму питания и физических нагрузок – обучение в школе контроля диабета. За 14 дней до включения в исследование на добровольной основе пациентам отменялись гипотензивные препараты. После выполнения предусмотренных протоколом исследований все больные получали Небилет (небиволол) производства «Берлин Хеми/Менарини Фарма ГмбХ». Начальная суточная доза небиволола составляла 2,5 мг с последующим увеличением до 5 мг при необходимости (до дости-

жения целевого гипотензивного эффекта). Продолжительность терапии составила 16 недель.

На контрольных визитах (один раз в месяц) проводился комплексный клинический осмотр больных с определением АД, ЧСС, веса, объема талии и бедер, уровня гликемии натощак, фиксировались возможные гипогликемии, а также любые побочные медицинские события и изменения в сопутствующей медикаментозной терапии. Индивидуальную переносимость препарата оценивали по результатам опроса больного о развитии побочных явлений, их характере и времени возникновения в процессе лечения. Переносимость препарата расценивали как хорошую при отсутствии побочных эффектов, как удовлетворительную – при возникновении преходящих побочных эффектов, не требовавших отмены препарата, как неудовлетворительную – при появлении побочных эффектов, потребовавших отмены препарата.

Гипотензивная и противоишемическая эффективность проводимой терапии изучалась на основании данных суточного мониторирования ЭКГ (по методу Холтера) и АД (аппарат Кардиотехника-4000АД – ИНКАРТ, Санкт-Петербург). За эпизоды ишемии миокарда принимались периоды депрессии сегмента ST по ишемическому типу (снижение на 0,1 мВ и более длительностью не менее одной минуты). Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили по стандартной методике в течение 24–26 часов [12]. Анализировали следующие показатели: средние дневные (д) и ночные (н) значения систолического и диастолического артериального давления, их вариабельность (стандартное отклонение от средней величины), суточный индекс САД и ДАД (разница между средним дневным АД и средним ночным АД, отнесенная к среднему дневному АД и выраженная в процентах), индекс времени дневной и ночной систолической и диастолической гипертензии (процент измерения АД, превышающего 140/90 мм рт. ст. в период бодрствования и 120/80 мм рт. ст. в период сна). Результаты считали достоверными, если при автоматической обработке было исключено не более 20 % измерений. Использовали следующие критерии антигипертензивной эффективности: «очень хорошая» – снижение среднего АД (АД_{ср}) более чем на 15 % от исходного; «хорошая» – при снижении более чем на 10 %, но менее 15 %; «удовлетворительная» – менее чем на 10 %, но более чем на 5 %; «малоэффективная» – снижение АД_{ср} менее чем на 5 %.

В зависимости от величины суточного индекса выделяли следующие группы больных: «Dipper» (СИ составляет 10–22 %), «Non-dipper» (СИ менее 10 %), «Over-dipper» (СИ более 22 %), «Night-peak-er» (СИ имеет отрицательное значение).

Верхними границами нормы вариабельности считали САД_д – 15,7 мм рт. ст., ДАД_д – 13,1 мм рт. ст., САД_н – 15 мм рт. ст., ДАД_н – 12,7 мм рт. ст. Вариабельность считали повышенной, если она превышала хотя бы одно из указанных значений.

У всех больных оценивалось влияние проводимой терапии на состояние органов-мишеней. С этой целью выполнялась прямая и обратная офтальмоскопия при расширенном зрачке. Определяли уровень микроальбуминурии (МАУ) как среднее трех измерений в течение двух недель (при условии положительного анализа как минимум в двух измерениях). Для диагностики МАУ использовали тест-полоски «Микраль-тест» (фирмы «ROCH») для полуколичественного определения альбумина в моче. Влияние проводимой терапии на структуру левого желудочка (ЛЖ) и состояние внутрисердечной гемодинамики изучали методом эхокардиографии (ЭхоКГ) с доплеровским анализом трансмита-

рального кровотока на аппарате «Aspen» (Acuson, USA). Определяли следующие морфометрические параметры ЛЖ: конечные диастолический и систолический объемы, ударный объем, толщину задней стенки ЛЖ (ЗС ЛЖ, мм) и межжелудочковой перегородки (МЖП ЛЖ, мм) в диастолу. Массу миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ, г) определяли методом дисков. Индекс ММ ЛЖ (ИММ ЛЖ, г/мВ) рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{ИММ ЛЖ} = \text{ММ ЛЖ} / S,$$

где S – площадь поверхности тела (г/мВ) [13].

О гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) судили по критерию ИММ ЛЖ более 134 г/м². Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по соотношению трансмитральных потоков Е/А, где Е – максимальная скорость раннего диастолического потока, А – максимальная скорость потока предсердной систолы. Диастолическое наполнение считали нормальным при значениях Е/А более 1; диастолической дисфункции по типу нарушения релаксации соответствовало Е/А менее 1; рестриктивному типу – Е/А более 2.

Концентрацию глюкозы в капиллярной крови определяли глюкозооксидазным методом. Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) определяли методом жидкостной катионообменной хроматографии под низким давлением на автоматическом анализаторе «Diastat» фирмы «Bio-Rad» (США).

Липиды крови (общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), ЛПВП) определялись прямым методом. Уровень ЛПНП и ЛПОНП определяли по формуле Фридвальда:

$$\text{ЛПОНП} = \text{ТГ} / 2,2;$$

$$\text{ЛПНП} = \text{ОХ} - \text{ЛПВП} - \text{ЛПОНП}.$$

Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле Н.А. Климова:

$$\text{ИА} = \text{ОХ} - \text{ЛПВП} / \text{ЛПВП}.$$

Риск ИБС рассчитывали по соотношениям ОХ/ЛПВП и ЛПНП/ЛПВП.

Интенсивность свободно-радикального окисления липидов определяли по уровню малонового диальдегида (МДА) в плазме. Исследование проводили спектрофлуориметрическим методом на приборе «Spectrofluorometer-320». Уровень МДА рассчитывали в нмоль на 1 мг белка (метод Лоури).

О базальном уровне оксида азота судили по суммарному содержанию стабильных метаболитов NO – нитритов и нитратов в плазме. Их концентрацию определяли спектрофотометрическим методом с использованием реакции Грисса после стандартной 4-дневной подготовки пациента.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась в соответствии с правилами вариационной статистики. Для сравнения данных использовали парный критерий Стьюдента. Критический уровень значимости (p) при проверке полученных статистических данных принимали меньше 0,05.

Результаты и обсуждение

Из 30 пациентов, начавших лечение небивололом, полный курс (16 недель) прошли 28 (94 %) пациентов; двое (6 %) больных прекратили лечение досрочно (в среднем через 4,5 ± 0,5 недель) – один вследствие развития аллергической реакции в виде кожной сыпи, другой – по семейным обстоятельствам. В ходе исследования отмечалась хорошая переносимость препарата и высокая приверженность пациентов к лечению. Масса тела и ИМТ существенно не изменялись. В ходе исследования не было зафиксировано ни одного случая гипогликемии.

Результаты СМАД при гипотензивной и противоишемической терапии небивололом представлены в таблице.

Таблица. Усредненные показатели АД по данным СМАД на фоне терапии небивололом (n = 30)

Показатели	Результаты		Разность средних величин	Вероятность ошибки (p)
	до лечения	после		
Дневные				
САД среднее, мм рт. ст.	158 ± 12,96	134,6 ± 9,7	23,4	< 0,001
ДАД среднее, мм рт. ст.	95,83 ± 4,89	86,1 ± 4,6	9,73	< 0,001
Пульсовое АД, мм рт. ст.	62,17 ± 8,93	48,5 ± 7,15	13,67	< 0,001
Вариабельность САД, %	19,52 ± 8,46	16,71 ± 6,06	2,81	> 0,05
Вариабельность ДАД, %	10,77 ± 5,55	9,75 ± 5,35	1,02	> 0,05
Индекс времени САД, %	82,4 ± 10,3	63 ± 7,1	19,4	< 0,001
Индекс времени ДАД, %	67,5 ± 7,7	48,9 ± 10,2	18,6	< 0,001
Ночные				
САД среднее, мм рт. ст.	146 ± 8,35	124,8 ± 5,71	21,2	< 0,001
ДАД среднее, мм рт. ст.	87,5 ± 6,86	78,6 ± 7,3	8,9	< 0,001
Пульсовое АД, мм рт. ст.	58,5 ± 7,61	46,2 ± 6,51	12,3	< 0,001
Вариабельность САД, %	16,58 ± 7,21	11,12 ± 5,65	5,46	< 0,001
Вариабельность ДАД, %	8,26 ± 6,45	7,4 ± 4,89	0,86	> 0,05
Индекс времени САД, %	79,3 ± 6,1	52,7 ± 8,3	26,6	< 0,001
Индекс времени ДАД, %	89,1 ± 8,8	71,4 6,9	17,7	< 0,001

Статистически достоверные изменения.

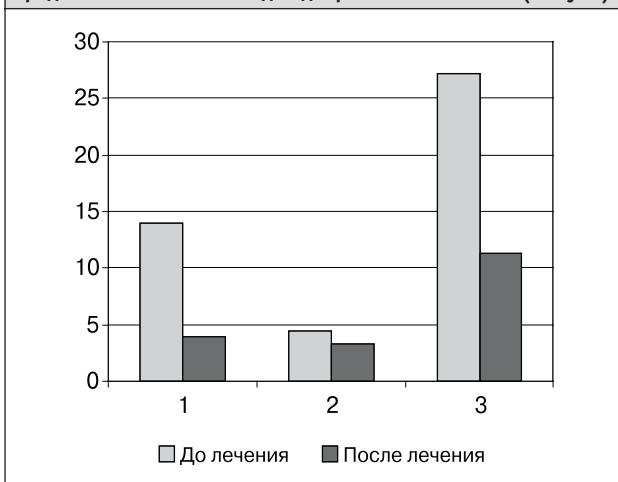
Согласно результатам СМАД исходный средний уровень артериального давления у отобранной группы больных соответствовал 2 степени артериальной гипертензии. Отмечалось повышение таких независимых маркеров сердечно-сосудистых осложнений, как пульсовое АД и вариабельность САД в дневные и ночные часы.

В зависимости от величины суточного индекса были выделены следующие группы больных: «Dipper» – 7 человек (СИ составляет 10–22 %), «Non-dipper» – 17 человек (СИ менее 10 %), «Over-dipper» – 3 пациентов (СИ более 22 %), «Night-reaker» – 3 человека (СИ имеет отрицательное значение). Важно отметить, что недостаточное снижение АД в ночные часы в настоящее время является хорошо документированным фактором риска развития сердечно-сосудистых и cerebro-васкулярных осложнений.

Через 16 недель терапии у 24 (80 %) включенных в исследование больных отмечался «очень хороший» гипотензивный эффект препарата, у 4 (14 %) пациентов – «хороший». Средний уровень САД (офисного) составил 134,75 ± 8,56 мм рт. ст. (37,25; p < 0,001), ДАД (офисного) – 79,82 ± 4,89 мм рт. ст. (16,01; p < 0,001). У 7 % (2 больных) гипотензивный эффект препарата проявился на дозе 2,5 мг, у 66 % (20 больных) – на дозе 5 мг, у 27 % (8 больных) потребовалось увеличение дозы препарата до 10 мг. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности монотерапии препарата в средних терапевтических дозах.

По данным СМАД у исследуемой группы пациентов произошла нормализация средних величин САД и ДАД в дневное и ночное время. Достижение целевых цифр давления наблюдалось у 24 (80 %) человек. У 15 больных (64 %) целевые цифры АД были достигнуты уже на 8–9-й неделе терапии. Важно отметить высокую гипотензивную

Рис. 1. Динамика показателей холтеровского мониторирования ЭКГ на фоне 16 недель терапии небивололом: 1 – количество пациентов с эпизодами безболевого ишемии миокарда; 2 – количество эпизодов депрессии сегмента ST; 3 – суммарная продолжительность эпизодов депрессии сегмента ST (минуты)



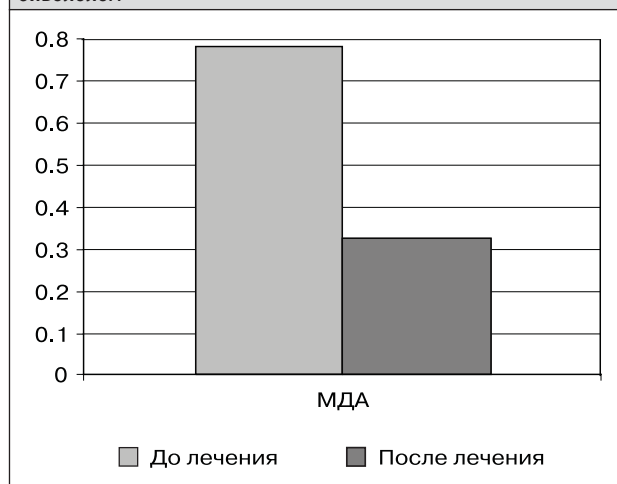
эффективность препарата как в отношении систолического, так и в отношении диастолического АД вследствие сочетания β -блокирующих и прямых вазодилатирующих свойств препарата.

Кроме того, в результате лечения уменьшилась степень нагрузки давлением (см. таблицу), которая является предиктором раннего развития ИБС [12]. Также отмечалось достоверное уменьшение вариабельности САД в ночные часы, показатель которой стал соответствовать норме – $11,12 \pm 5,65$ (5,46; $p < 0,001$). В настоящее время высокую вариабельность АД рассматривают как независимый фактор риска поражения органов-мишеней, определяющий неблагоприятный прогноз заболевания. Существует сильная положительная корреляционная связь вариабельности АД с массой миокарда ЛЖ, аномальной геометрией ЛЖ, уровнем креатинина сыворотки, тяжестью ретинопатии.

На фоне терапии нормализовались показатели пульсового давления в дневные ($48,5 \pm 7,15$ мм рт. ст., 13,67; $p < 0,001$) и ночные часы ($46,2 \pm 6,51$ мм рт. ст., 12,3; $p < 0,001$). Повышение пульсового АД связано с увеличением жесткости магистральных артерий и является независимым маркером сердечно-сосудистой смертности [16].

Терапия небивололом благоприятно повлияла и на показатели суточного ритма АД, нарушение которого у больных с СД 2 типа ассоциируется с более чем 20-кратным увеличением риска сердечно-сосудистой смерти по сравнению с пациентами с сохраненным суточным ритмом. Увеличилось число пациентов в группе «Dipper» – количество больных с нормальной величиной суточного ин-

Рис. 2. Динамика уровня МДА на фоне 16 недель терапии небивололом



декса стало составлять 12 человек, уменьшилось число пациентов в группе с преимущественно ночным повышением АД («Night-peaker» – 2 человека), не было зафиксировано ни одного случая чрезмерного снижения АД («Over-dipper»), количество пациентов в группе «Non-dipper» стало составлять 14 человек.

Согласно данным исходного суточного мониторирования ЭКГ безболевые эпизоды ишемической депрессии сегмента ST имели место у 14 пациентов (47 % от общего числа лиц, прошедших курс терапии небивололом). В среднем количество эпизодов депрессии сегмента ST за сутки составило $4,43 \pm 0,5$ эпизода выраженностью $0,179 \pm 0,01$ мВ, средней суммарной длительностью $20 \pm 2,95$ минут. Через 16 недель терапии небивололом отмечался достоверный противоишемический эффект препарата. Безболевые эпизоды ишемической депрессии сегмента ST имели место у 4 пациентов (у 13 % больных при изначальном значении этого показателя 47 %). Достоверно уменьшилось среднее количество эпизодов депрессии сегмента ST за сутки: $3,25 \pm 0,18$ эпизода (1,18; $p < 0,05$), и их суммарная длительность – $11,33 \pm 2,9$ минут (15,82; $p < 0,001$) (см. рис. 1). Наблюдалось физиологическое уменьшение ЧСС – $62 \pm 4,79$ уд/мин.

НО-модулирующий и антиоксидантный эффекты небиволола

Все пациенты, участвующие в исследовании, исходно имели высокую активность ПОЛ, о чем свидетельствовал уровень малонового диальдегида (МДА) в плазме, показатель которого составил $0,78077 \pm 0,2$ нмоль/мг белка, что значительно превышает аналогичный показатель в контрольной группе.

Информация о препарате

ХАРАКТЕРИСТИКА

Кардиоселективный β_1 -адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами, без внутренней симпатомиметической активности.

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия (монотерапия или в сочетании с другими гипотензивными средствами), ИБС, ХСН.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, в одно и то же время суток, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды, во время или после еды – по 2,5–5 мг один раз в сутки. Больным с почечной недостаточностью или пациентам старше 65 лет – 2,5 мг/сут. Максимальная суточная доза – 10 мг.

НЕБИЛЕТ («Берлин-Хеми АГ / Менарини Групп», Германия)

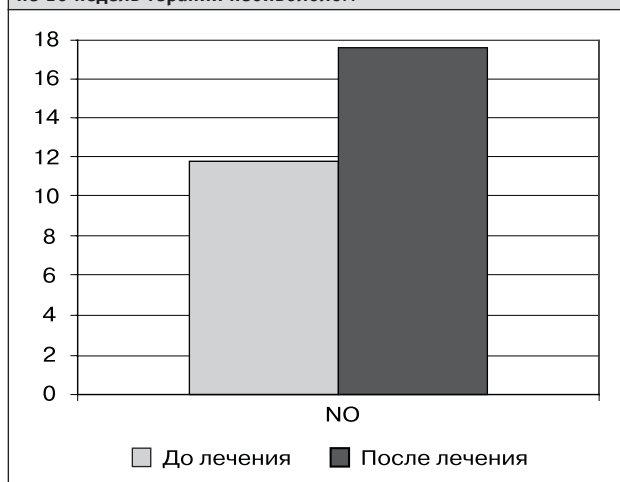
Небиволол
Таблетки 5 мг

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, синусовая брадикардия (менее 45–50 уд./мин), артериальная гипотензия, кардиогенный шок, синдром слабости синусового узла; AV-блокада II–III степени, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; нарушение периферического кровообращения, синоатриальная блокада, тяжелые нарушения функции печени, бронхиальная астма, детский возраст.

Разделы: Фармакологическое действие, Фармакокинетика, Применение при беременности и кормлении грудью, Побочные действия, Передозировка – см. в инструкции по применению препарата.

Рис. 3. Динамика изменения уровня оксида азота (NO) на фоне 16 недель терапии небивололом



Суммарный уровень нитритов и нитратов плазмы составлял $11,83 \pm 5$ МкМ, что в три раза меньше, чем у лиц того же возраста без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

К концу терапии отмечалось достоверное уменьшение выраженности свободно-радикального окисления липидов – уровень МДА в плазме составил $0,32468 \pm 0,13$ нмоль/мг белка ($0,46$; $p < 0,001$) (см. рис. 2).

Отмечалось достоверное увеличение уровня нитритов плазмы $17,63 \pm 4,97$ МкМ ($5,8$; $p < 0,001$) (см. рис. 3).

Следует особо отметить важную роль увеличения секреции NO в уменьшении риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений. Нарушение NO-продуцирующей способности эндотелия тесно коррелирует с развитием ангиопатий и, прежде всего, процессом атерогенеза. Недостаточная продукция NO эндотелием приводит не только к сниженной релаксации сосудов и их спазму, но и к повышенной проницаемости сосудов для белков и липопротеинов, к ускоренной пролиферации гладкомышечных клеток, к беспрепятственной экспрессии адгезивных молекул на поверхности эндотелиальных клеток и повышенному тромбообразованию. Все эти процессы приводят как к повреждению микрососудистого русла с формированием органной патологии, так и к ускоренному формированию атеросклеротических бляшек в магистральных сосудах.

Помимо этого, компенсация дефицита NO привела к глобальной защите организма от повреждающего действия свободных радикалов. Это связано со способностью NO индуцировать синтез антиоксидантных ферментов, предупреждать активацию NFkB, а также индуцировать и стабилизировать эндогенный ингибитор фактора NFkB – IkB-b [3–5].

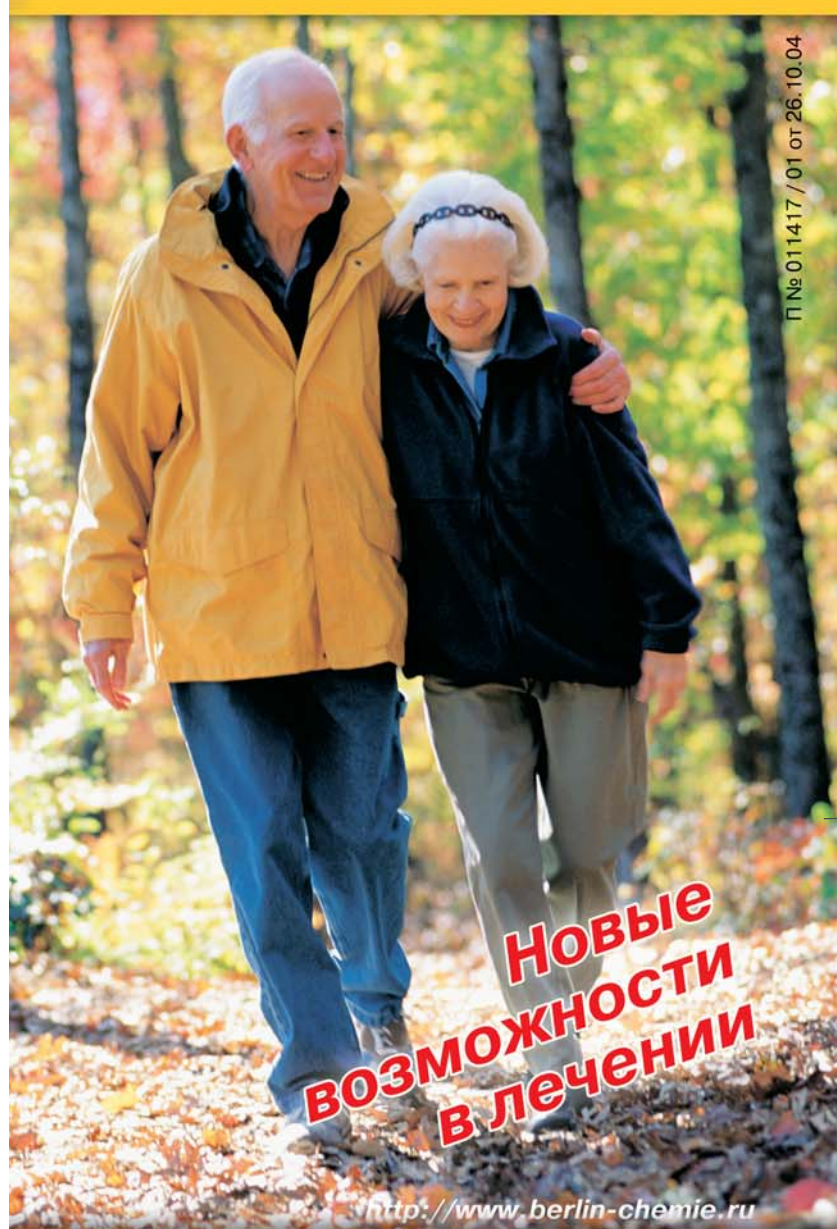
Влияние небиволола на состояние органов-мишеней

Согласно данным прямой и обратной офтальмоскопии у 20 больных (66 %) была диагностирована непролиферативная диабетическая ретинопатия (по ходу сосудов – ретинальные кровоизлияния, по периферии – микроаневризмы, над *fovea* – скопления твердых и мягких экссудатов, локальный отек сетчатки); у троих больных (10 %) – пролиферативная диабетическая ретинопатия (выраженная геморрагическая активность: микроаневризмы, ретинальные, преретинальные и субретинальные кровоизлияния, множественные твердые экссудаты, неоваскуляризация диска зрительного нерва). У 22 больных (73 %) была выявлена гипертоническая ангиопатия (соотношение сосудов 2:1, вены

Небиволол, 5 мг № 14

Небилет

2,5–5 мг 1 раз в сутки



**Новые
возможности
в лечении**

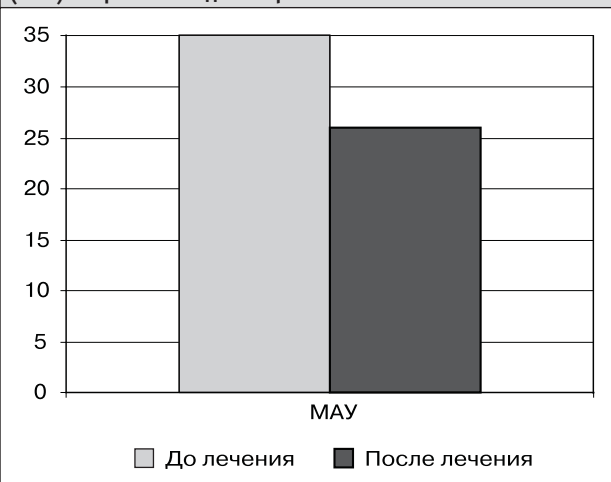
<http://www.berlin-chemie.ru>

- ✦ **Уникальный двойной механизм действия**
- ✦ **Единственный высокоселективный β_1 -адреноблокатор, восстанавливающий функцию эндотелия**
- ✦ **Доказанный ангио- и кардиопротективный эффект**
- ✦ **Непревзойденная безопасность у пациентов с сахарным диабетом и хроническими обструктивными заболеваниями легких**



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Рис. 4. Динамика изменения уровня микроальбуминурии (МАУ) на фоне 16 недель терапии небивололом

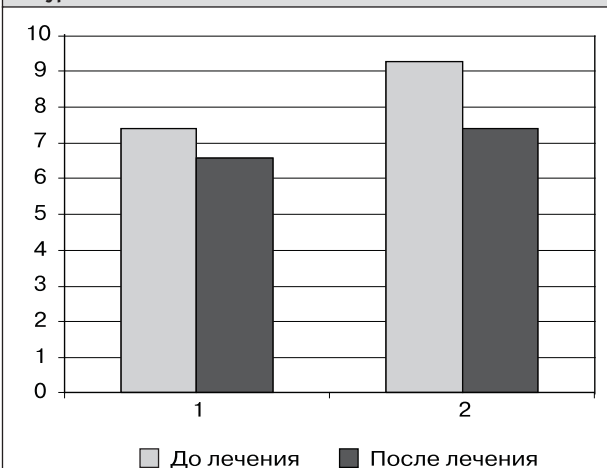


умеренно полнокровны и извиты, артерии незначительно сужены); у 8 больных (27 %) – гипертонический ангиосклероз (вены полнокровны, артерии сужены и уплотнены, Salus I/II). Через 4 месяца терапии при осмотре глазного дна отмечалась клинически значимая положительная динамика у 5 больных с непролиферативной диабетической ретинопатией: уменьшилось количество кровоизлияний, уменьшился отек макулярной области.

У 8 больных (27 %), включенных в исследование, была выявлена микроальбуминурия – $35 \pm 7,33$ мг/л, что соответствует 3 стадии диабетической нефропатии по классификации С.Е. Mogensen. Через 16 недель терапии небивололом произошло достоверное уменьшение микроальбуминурии – $26 \pm 1,36$ мг/л (9; $p < 0,001$) (см. рис. 4).

По данным Эхо-КГ умеренная гипертрофия миокарда была выявлена у 26 (87 %) больных. У данной группы больных толщина ЗС ЛЖ составила $1,34 \pm 0,17$ см, МЖП – $1,36 \pm 0,2$ см, масса миокарда – $272,38 \pm 70,66$ г, ИММ ЛЖ – $135,2 \pm 8,39$. Выраженная гипертрофия миокарда отмечалась у 4 (13 %) больных, включенных в исследование. Толщина ЗС ЛЖ составила $1,55 \pm 0,09$ см, МЖП – $1,45 \pm 0,12$ см, масса миокарда – $305,3 \pm 46,12$ г, ИММ ЛЖ – $229 \pm 7,14$. ГЛЖ у больных АГ является независимым фактором риска негативного прогноза сердечно-сосудистых осложнений [14]. Доказано, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и ГЛЖ по данным эхокардиографии увеличен в 2–6 раз по сравнению с пациентами, имеющими ММ ЛЖ. Увеличение ИММ ЛЖ на 50 г/м² сопровождается нарастанием

Рис. 5. Динамика показателей углеводного обмена на фоне 16 недель терапии небивололом: 1 – уровень гликемии натощак; 2 – уровень HbA1c



риска развития ИБС на 50 %. Относительный риск смерти при увеличении ММ ЛЖ на 100 г возрастает в 2,1 раза, а при увеличении толщины задней стенки ЛЖ на 0,1 см – в 7 раз [15].

У 100 % больных, участвующих в исследовании, были выявлены признаки диастолической дисфункции ЛЖ по I типу, соотношение Е/А составило $0,79 \pm 0,23$. Именно диастолические свойства миокарда определяют функциональный резерв сердца и толерантность к физическим нагрузкам. Диастолическая дисфункция ЛЖ у больных артериальной гипертензией является наиболее ранним маркером миокардиального фиброза, обуславливающего повышение ригидности стенки ЛЖ и развития сердечной недостаточности.

КДО, КСО, УО соответствовали норме. Фракция выброса (ФВ) была удовлетворительной.

К концу 16 недель терапии в среднем по группе достоверно уменьшились размер задней стенки ЛЖ – $1,26 \pm 0,15$ (0,11; $p < 0,02$), ММ ЛЖ – $240,93 \pm 56,72$ г (35,84; $p < 0,05$) и ИММ ЛЖ – $128,76 \pm 9,2$ (17,9; $p < 0,05$). У 40 % (12 больных) наблюдалась нормализация диастолической функции ЛЖ (Е/А стало составлять $1,19 \pm 0,24$) и у еще 40 % (12 больных) она улучшилась (Е/А составило $0,87 \pm 0,06$). Полученные данные свидетельствуют об улучшении структурно-функционального состояния кардиомиоцитарного и интерстициально-компонентов миокарда и значительном снижении риска развития и прогрессирования сердечной недостаточности и кардиоваскулярных осложнений.

Информация о препарате

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Сахароснижающее средство из группы бигуанидов.

ПОКАЗАНИЯ

Сахарный диабет 2 типа (инсулиннезависимый), особенно в сочетании с ожирением при неэффективности диетотерапии.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Метформин – это бигуанид, обладающий сахароснижающим действием и обеспечивающий снижение как базальной, так и постприандальной (после приема пищи) концентрации сахара в крови. Метформин не стимулирует секрецию инсулина и поэтому не приводит к гипогликемии. Действие метформина основывается на следующих механизмах: снижение выработки глюкозы в печени из-за угнетения глюконеогенеза и гликогенолиза; повышение чувствительности мышц к инсулину и, следовательно, улучшение поглощения глюкозы на периферии и

СИОФОР® («Берлин-Хеми АГ / Менарини Групп», Германия)

Метформина гидрохлорид

Таблетки 500 мг; таблетки 850 мг

ее утилизации; угнетение всасывания глюкозы в кишечнике.

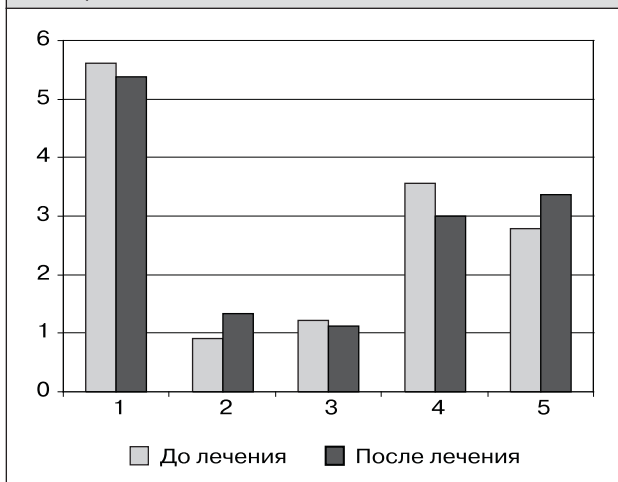
У человека метформин обладает, независимо от его влияния на уровень сахара в крови, благоприятным действием на жировой обмен, приводит к снижению общего холестерина, холестерина низкой плотности и триглицеридов.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь. Начиная с суточной дозы 1–2 таблетки Синофор® 500 или 1 таблетки Синофор® 850 (что соответствует 0,5–1 г или 0,85 г метформина гидрохлорида), затем ее увеличивают с интервалами в несколько дней (Синофор® 500) или от нескольких дней до двух недель (Синофор® 850) до обычной или более высокой суточной дозы – 3–6 таблеток Синофор® 500 или 2–3 таблетки Синофор® 850.

Разделы: Противопоказания, Побочные действия, Взаимодействие, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению препарата.

Рис. 6. Динамика показателей липидного обмена на фоне 16 недель терапии небивололом: 1 – ОХ; 2 – ЛПВП; 3 – ЛПНП; 4 – ЛПНП; 5 – ТГ



Метаболические эффекты небиволола

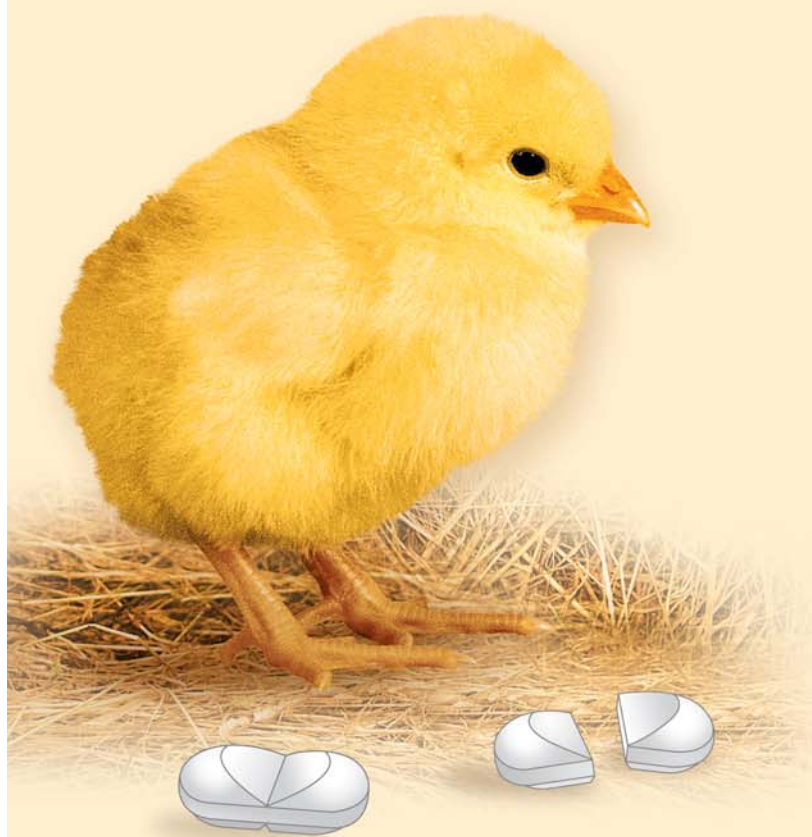
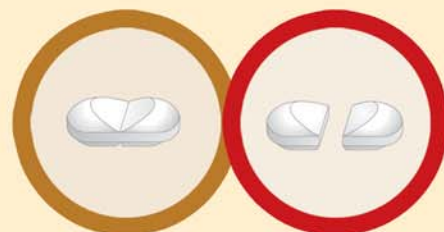
На фоне терапии небивололом отмечалось достоверное уменьшение уровня гликемии натощак ($6,56 \pm 0,21$ ммоль/л, 0,84; $p < 0,05$), что привело к статистически достоверному снижению уровня гликозилированного гемоглобина $7,39 \pm 0,29$ % (1,88; $p < 0,001$). Значение этих показателей приблизилось к целевому уровню (см. рис. 5).

Также наблюдалось улучшение показателей липидного обмена. Достоверно повысились ЛПВП ($1,34 \pm 0,46$ ммоль/л, 0,44; $p < 0,001$). Нормализовался уровень ЛПНП ($2,99 \pm 1,63$ ммоль/л, 0,57; $p < 0,05$) (см. рис. 6). Следует особо отметить, что наблюдаемые в ходе нашего исследования изменения липидного обмена повлекли за собой достоверное уменьшение индекса атерогенности и уменьшение рисков ИБС. ИА по Климову составил $3,25 \pm 1,22$ (2,19; $p < 0,001$); риск ИБС (ХС/ЛПВП) – $4,25 \pm 1,22$ (2,19; $p < 0,001$); риск ИБС (ЛПНП/ЛПВП) – $2,14 \pm 0,96$ (1,69; $p < 0,001$). Данные показатели стали соответствовать норме, что особенно важно для больных СД 2 типа и АГ, характеризующихся высокой и очень высокой степенью риска сердечно-сосудистых осложнений.

На протяжении многих лет применение β -блокаторов у больных СД 2 типа было ограничено вследствие неблагоприятного влияния на углеводный и липидный обмены. Неблагоприятные метаболические последствия применения этой группы препаратов связывали с блокадой β_2 -адренорецепторов в поджелудочной железе, что приводило к замедлению высвобождения инсулина и усугублению гипергликемии. Селективные β -блокаторы первых поколений не нашли широкого применения у больных СД вследствие утраты ими в больших дозах β_1 -селективных свойств и проявления антагонизма и в отношении β_2 -адренорецепторов. За последние годы был создан целый ряд высоко-селективных β -блокаторов третьего поколения, способных блокировать в достаточных терапевтических дозах только β_1 -адренорецепторы. Одним из таких современных кардиоселективных препаратов является небиволол (Небилет), у которого соотношение β_1 к β_2 активности составляет 293 (в то время как у бисопролола аналогичный показатель составляет 26, метопролола – 25, целипролола – 48) [3]. Данные нашего исследования продемонстрировали достоверное улучшение показателей углеводного и липидного обменов на фоне терапии небивололом (полученные результаты совпадают с данными Van Nueten L. и соавт. [17]), что подтверждает не только метаболическую безопасность, но и эффективность небиволола в этом аспекте.

МЕТФОРМИН
Сиофор® 1000

**ПРОСТОЕ ДЕЛЕНИЕ
ТАБЛЕТКИ!**



**Снижение кардиоваскулярного
риска у пациентов с нарушениями
углеводного обмена**



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Таким образом, небиволол является высокоэффективным антигипертензивным и противоишемическим препаратом, предотвращает процессы ремоделирования сердца и сосудов, уменьшает выраженность метаболических нарушений, что значительно снижает степень сердечно-сосудистого риска.

Выводы

1. Терапия в течении 16 недель кардиоселективным β -блокатором третьего поколения небивололом (Небилетом) с NO-модулирующей активностью в группе больных СД 2 типа и АГ привела к улучшению NO-продуцирующей функции эндотелия сосудов, уменьшению выраженности оксидативного стресса и снижению повреждающей роли свободно-радикальных реакций.

2. Через 16 недель терапии небивололом наблюдался достоверный противоишемический эффект препарата, который выражался в уменьшении количества и суммарной длительности эпизодов ишемии миокарда.

3. На фоне 16-недельной терапии небивололом у 80 % пациентов СД 2 типа и АГ были достигнуты целевые цифры АД, а у 64 % больных целевые цифры АД были достигнуты уже на 8–9-й неделе терапии.

4. Через 16 недель терапии небивололом наблюдалось достоверное уменьшение уровня гликемии, HbA_{1c}, повышение ЛПВП, нормализация уровня ЛПНП у исследуемой группы больных. Полученные данные свидетельствуют не только о метаболической безопасности препарата, но и о выраженном положительном влиянии небиволола на важнейшие показатели углеводного и липидного обменов.

5. Терапия небивололом оказала достоверный органопротективный эффект. К концу 16 недели терапии отмечалось улучшение состояния сосудов глазного дна, уменьшение уровня микроальбуминурии, снизились индекс массы миокарда и толщина задней стенки ЛЖ, у 80 % пациентов отмечено улучшение диастолической функции ЛЖ.

Литература

1. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Бета-блокаторы и сахарный диабет типа 2 // Артериальная гипертензия. 2002. № 8(5). С. 160–164.
2. Шестакова М.В. Артериальная гипертония при сахарном диабете: эпидемиология, патогенез и стандарты лечения // Consilium medicum. 2001. № 3(2). С. 83–86.
3. Манухина Е.Б., Лямина Н.П., Долотовская П.В., Машина С.Ю., Лямина С.В., Покидышев Д.А., Малышев И.Ю. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии // Кардиология. 2002. № 11. С. 73–84.
4. Lozano G., Pagliaro P., Gatullo D., Marsh N.A. Control of coronary blood flow by endothelial release of nitric oxide // Clin Exp Pharmacol Physiol. 1994;21:783–789.
5. Levin E.R. Endothelins // N Eng J Med. 1995;323:356–363.
6. Schwarz P., Diem R., Dun N.J., Forstermann U. Endogenous and exogenous nitric oxide inhibits norepinephrine release from rat heart sympathetic nerves // Circulat Res. 1995;77:841–848.
7. Lewis M.J., Shah A.M. Endothelial modulation of myocardial contraction // Endothelium. 1994;1:237–243.
8. Welch G., Loscalzo J. Nitric oxide and cardiovascular system // J Cardio-vasc Surg. 1994;9:361–371.
9. Jeremy J.Y., Rowe D., Emsley A.M., Newby A.C. Nitric oxide and the proliferation of vascular smooth muscle cells // Cardiovasc Res. 1999;43:580–594.
10. Демина Л. Значение окислительного метаболизма лейкоцитов крови. М., 2000.
11. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Сергиенко В.Б., Горностаев В.В., Двоскина И.М., Творогова М.Г., Бувальцев В.И. Возможности применения β -блокаторов у больных метаболическим синдромом // Артериальная гипертензия. 2002. № 8(6). С. 202–205.
12. Кобалава Ж.Д., Терещенко С.Н., Калинин А.Л. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М., 1997.
13. Abergel E., Tase M., Bohlader J. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy? // Am J Cardiol. 1995;75:489–503.
14. Kannel WB. In: Left ventricular hypertrophy and its regression. Eds. Craickshank JM, Messerli FH. London 1992; 1–11.
15. Cooper RS, Simmons B, Castaner A. Left ventricular hypertrophy is associated with worse survival independence of left ventricular function and coronary arteries severe narrowed // Am J Cardiol. 1990; 65: 441–450.
16. Benetos A., Safar M. et al. Pulse pressure. A predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population // Hypertension. 1997;30:1410–1415.
17. Van Nueten L., Lacourciere Y., Vyssoulis J. et al. // Amer. J. Therapeutics. 1998. Vol. 5. P. 237–243.