

УДК 615.217.03:616-005.4-06:616.379-008-64

**В.Н. Горюцкий, А.Т. Тепляков, А.В. Лукинов,
А.В. Кузнецова, В.А. Улятовский**

E-mail: gorvis@mail.ru

**КЛИНИЧЕСКИЕ, ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ
И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ,
ВЛИЯНИЕ НА МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ
КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ
НЕБИВОЛОЛА С ИНДАПАМИДОМ
У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ
ДИСФУНКЦИЕЙ СЕРДЦА, ОТЯГОЩЕННОЙ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА**ГУ НИИ кардиологии Томского научного центра
СО РАМН**ВВЕДЕНИЕ**

Сахарный диабет (СД) признан экспертами ВОЗ неинфекционной 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-го типа [1]. Артериальная гипертензия (АГ) встречается примерно у 80% больных СД 2-го типа. Сочетание этих двух взаимосвязанных патологий ассоциируется со значительным увеличением процента преждевременной инвалидизации и смерти больных от сердечно-сосудистых осложнений. При СД 2-го типа без сопутствующей АГ риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта повышается в 2-3 раза. 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 первостепенной задачей в лечении больных СД. В последние годы при изучении пато-

генеза ангиопатий при СД и АГ инициирующая роль в нарушении тонуса и развитии последующих атеросклеротических изменений сосудов принадлежит дисфункции эндотелия, а именно дефициту эндотелийзависимого 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, а также молекул адгезии, которые привлекают моноциты к эндотелиальной поверхности и облегчают их проникновение в сосудистую стенку, инициируя атеросклеротический процесс. NO тормозит агрегацию и адгезию тромбоцитов [10]. Таким образом, лечение и эффективная вторичная профилактика больных ИБС в сочетании с АГ на фоне СД 2-го типа должны быть направлены не только на адекватное снижение АД, но и по возможности на коррекцию дисфункции эндотелия (ангиопротекцию) с целью предотвращения отдаленных сердечно-сосудистых осложнений, улучшения качества жизни и снижения риска летальности.

В то же время монотерапия у данной категории пациентов не всегда позволяет достигнуть целевых значений АД, адекватного антиишемического эф-

фекта. Как правило, таким пациентам требуется комбинированная терапия с применением препаратов, являющихся «метаболически нейтральными» [11]. Одним из основных механизмов развития АГ при МС и СД является гиперволемиа, возникающая вследствие повышенной реабсорбции натрия и воды в проксимальных отделах почечных канальцев на фоне гиперинсулинемии. Поэтому применение диуретиков нового поколения с нейтральными метаболическими эффектами является патогенетически обоснованным [12]. В этом отношении большой интерес представляет диуретический препарат индапамид.

Целью нашего исследования была оценка клинических, гемодинамических и метаболических эффектов длительного (12 недель) применения нового кардиоселективного β_1 -блокатора третьего поколения небиволола с NO-модулирующей активностью в комбинации с индапамидом у больных ИБС, отягощенной СД 2-го типа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено открытое клинически контролируемое исследование антиишемической и антигипертензивной эффективности, безопасности суперселективного β_1 -адреноблокатора небиволола (небилет, «Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ», Германия) в комбинации с нейтральным диуретиком индапамидом (фирма «МАКИЗ-ФАРМА», Москва) у больных ИБС, отягощенной СД 2-го типа.

В исследование включено 38 пациентов с СД 2-го типа (28 мужчин, 10 женщин) в среднем возрасте $57,6 \pm 8,1$ лет. К моменту обследования в 9 (23,7%) случаях диагностировалась стабильная стенокардия напряжения II ФК, у 24 (63,2%) – III ФК, у 5 (13,2%) – прогрессирующая стенокардия. В среднем стаж ИБС составил $5,3 \pm 2,7$ лет. Почти у половины – 18 (47,4%) обследованных регистрировались рубцовые изменения на ЭКГ как следствие перенесенного крупноочагового ИМ давностью более 6 мес. По поводу стенозирующего коронарного атеросклероза в 8 (21,1%) случаях выполнена хирургическая реваскуляризация сердца давностью $27,4 \pm 3,2$ мес и у 7 (18,4%) больных – эндоваскулярная реваскуляризация давностью $16,3 \pm 5,8$ мес. У всех больных ИБС регистрировалась АГ I-II степени длительностью $15,3 \pm 10,7$ года.

Все пациенты, включенные в исследование, имели повышенную массу тела (ИМТ $31,2 \pm 4,9$ кг/м²). Избыточная масса тела диагностировалась у 17 (44,7%) больных, ожирение I степени – у 12 (31,6%), II степени – у 7 (18,4%), III степени – у 2 (5,3%) больных. Объем талии (ОТ) – $104 \pm 13,7$ см; ОТ/ОБ у женщин составил $0,87 \pm 0,1$, у мужчин – $0,97 \pm 0,3$, что отражало преобладание абдоминального типа ожирения у отобранной группы.

Показатели углеводного обмена (в частности базальная гипергликемия в пределах $6,9 \pm 0,4$ ммоль/л и постпрандиальная гипергликемия – $10,5 \pm 0,8$ ммоль/л)

в группе исследованных пациентов свидетельствовали об умеренной декомпенсации СД. Для коррекции гипергликемии пациенты принимали пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) из группы сульфаниламидов или комбинации сульфаниламидов и бигуанидов. Дозы ПССП корректировались эндокринологом на старте и оставались неизменными в течение всего исследования при отсутствии гипогликемических реакций.

Показатели артериального давления соответствовали умеренной форме АГ. Средний уровень систолического АД исходно достигал $158,2 \pm 8,1$ мм рт. ст., диастолического АД – $93,8 \pm 3,8$ мм рт. ст.

У больных имела место гиперхолестеринемия – исходный уровень общего холестерина (ОХ) составлял $6,2 \pm 1,1$ ммоль/л, гипертриглицеридемия – $2,9 \pm 0,35$ ммоль/л. Уровень антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) соответствовал нижней границе нормы $0,96 \pm 0,05$ ммоль/л. Отмечалось увеличение уровня атерогенных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) $4,05 \pm 0,8$ ммоль/л.

По результатам стратификации сердечно-сосудистого риска по шкале «SCORE» отобранные в исследование пациенты характеризовались высокой (21% больных) и очень высокой (79% больных) степенью риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

В соответствии с протоколом исследования в проспективное наблюдение не включали больных с мозговыми сосудистыми осложнениями (ишемическими атаками, мозговыми инсультами) АГ давностью менее 12 мес или крупноочаговым инфарктом миокарда (ИМ) давностью менее 6 мес, тяжелой ХСН (IV ФК по NYHA), с брадиаритмиями, нарушениями АВ-проводимости более II степени, бронхиальной астмой, периферическим атеросклерозом с синдромом Лериша, а также пациентов, имевших противопоказания к назначению β -адреноблокаторов и индапамида.

Все пациенты дали свое письменное информированное согласие на участие в исследовании. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Препараты назначались после отмены предшествующего лечения (включавшего β -адреноблокаторы, антиаритмические средства, периферические вазодилататоры, антагонисты кальция, иАПФ) после 5-дневного периода «отмывания». Допускался сублингвальный прием короткодействующих форм нитроглицерина. При подъемах АД допускался прием коринфара в дозе 10 мг.

После выполнения предусмотренных протоколом исследований всем больным путем индивидуального титрования дозы назначался небиволол в сочетании с индапамидом. Начальная суточная доза небиволола составляла 2,5 мг с последующим увеличением до 5 мг и при необходимости (для достижения целевого гипотензивного эффекта) до 10 мг/сут.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика больных

Критерии	Количество пациентов	% отношение
Всего больных	38	100
Пол: – мужчины – женщины	28 10	73,7 26,3
Возраст, годы	57,6±8,1	
Стаж ИБС, годы	5,3±2,7	
Стенокардия напряжения:		
II ФК	9	23,7
III ФК	24	63,2
ФК ХСН (по NYHA):		
I-II ФК	33	86,8
III ФК	5	13,2
Нестабильная стенокардия	5	13,2
Перенесенный инфаркт миокарда, в т.ч. Q-ИМ	18	47,4
Перенесенный повторный ИМ	7	18,4
Постинфарктная аневризма ЛЖ	3	7,9
Коронарография:	30	78,9
Гемодинамически значимые стенозы (≥50% диаметра) КА		
стеноз 1 КА	8	21,1
стеноз 2 КА	7	18,4
стеноз 3 КА	15	39,4
Артериальная гипертензия I-II степени	38	100
Стаж ГБ, годы	15,3±10,7	
ЖЭС высоких градаций (по Lown B. и Wolff W.)	8	21,1
Пароксизмальная форма ФП	5	13,2
Сахарный диабет 2-го типа легкой и средней степени тяжести	38	100
Стаж СД 2-го типа, годы	7,4±3,8	
Гиперхолестеринемия > 5,6 ммоль/л	38	100
Курение	9	23,7
Стаж курения, годы	27,6±7,3	
Абдоминальное ожирение:	38	100
Избыточная масса тела	17	44,7
I степени	12	31,6
II степени	7	18,4
III степени	2	5,3
АКШ+МКШ	8	21,1
Стентирование КА	7	18,4
Предшествующая терапия:		
аспирин	38	100
пролонгированные нитраты	7	18,4
ингибиторы АПФ	16	42,1
β-адреноблокаторы	12	31,6
антагонисты кальция	11	28,9

Примечание. ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМ – инфаркт миокарда; КА – коронарные артерии; ФП – фибрилляция предсердий; СД – сахарный диабет; АКШ и МКШ – аорто- и маммарокоронарное шунтирование; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

Независимо от дозы небиволола все пациенты получали индапамид в суточной дозе 1,5 мг/сут. Продолжительность курсовой терапии составила 12 недель.

На контрольных визитах (один раз в месяц) проводился комплексный клинический осмотр больных с определением АД, ЧСС, веса, объема талии и бедер, уровня базальной и постпрандиальной гликемии, фиксировались возможные эпизоды 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.

Влияние на антиишемические кардиопротективные, гемодинамические и метаболические эффекты, а также на клиническое течение ИБС и безопасность 12-недельной курсовой комбинированной терапии небивололом с индапамидом оценивали по динамике клинических проявлений коронарной недостаточности, регрессу суточной частоты и тяжести стенокардии, суточной потребности в нитроглицерине, динамики увеличения физической толерантности (ТФН), тесту 6-минутной ходьбы. Качество жизни оценивали посредством Миннесотского опросника «Жизнь с сердечной недостаточностью» (Minnesota Living Heart Failure Questionnaire – MLHFQ) [13].

Антигипертензивная эффективность проводимой терапии изучалась на основании данных суточного мониторирования АД (аппарат Astrocord, Санкт-Петербург). Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили по стандартной методике в течение 24 часов [14]. 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, превышавшего 140/90 мм рт. ст. в период бодрствования, и 120/80 мм рт. ст. в период сна). Результаты считали статистически значимыми, 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 его 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-peaker» – СИ с отрицательными значениями.

Верхними границами нормы вариабельности считали САД_д – 15,5 мм рт. ст., ДАД_д – 13,3 мм рт. ст., САД_н – 14,8 мм рт. ст., ДАД_н – 11,3 мм рт. ст. Вариабельность считали повышенной, если она превышала хотя бы одно из указанных значений.

Влияние проводимой курсовой терапии на структуру левого желудочка (ЛЖ) и состояние внутрисердечной гемодинамики оценивали методом эхокардиографии (ЭхоКГ) с доплеровским анализом трансмитрального кровотока на аппарате «Aloka SSD-5500 SV» (Япония), Ultramark. 9 (ATL, США). 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. Оценивалась масса миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ, г), индекс ММ ЛЖ (ИММ ЛЖ, г/м²). О гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) судили по критерию ИММ ЛЖ более 120 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.

Метаболическую эффективность препарата оценивали по динамике в крови значений липидного спектра, уровня глюкозы натощак и постпрандиальной гликемии.

Физическая толерантность оценивалась исходно в контрольном периоде, затем по окончании 12-недельной курсовой терапии. Велоэргометрия проводилась на эргометре «Siemens-Elema». Использовалась непрерывно ступенчато возрастающая пороговая нагрузка. Пробу начинали с нагрузки 25 Вт, которую увеличивали на 25 Вт каждые 5 минут.

Микроциркуляция исследовалась посредством лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на аппарате фирмы «Transonic System Inc.» (США). Исследование проводилось в положении сидя с расположением предплечья на уровне сердца. Датчик располагался в области наружной поверхности правого предплечья в точке, находящейся по срединной линии на 3-4 см выше основания шиловидных отростков локтевой и лучевой костей. Температура воздуха в помещении при проведении измерений варьировала в пределах 20-22°C. В исследовании анализировались данные исходной регистрации ЛДФ, показатели окклюзионной и дыхательной проб. При выполнении окклюзионной пробы оценивался показатель микроциркуляции (ПМ) до окклюзии плечевой артерии, показатели максимального постокклюзионного кровотока (МПК), резерва капиллярного кровотока (РКК), прироста капиллярного кровотока (ПКК) и время восстановления (ВВ) значений до исходных значений [15, 16]. По результатам исследования РКК и ПМ распределяли пациентов по гемодинамическим типам микроциркуляции (ГТМ) с выделением нормального, гиперемического, спастического и застойно-стазического вариантов [17].

Безопасность препаратов оценивали по клиническим признакам проявления побочных эффектов, а также по показателям клинических и биохимических анализов крови с регистрацией степени их выраженности и времени возникновения.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 с представлением данных в виде средней величины и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Для сравнения показателей до и после курсового лечения использовался непараметрический критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования отмечалась хорошая переносимость препарата и высокая приверженность пациентов к лечению, все пациенты закончили лечение (12 недель). Переносимость оцениваемой комбинации препаратов была хорошей и не требовала отмены терапии. Масса тела и ИМТ существенно не изменялись. В ходе исследования не было зафиксировано ни одного случая гипогликемии.

В результате 12-недельной курсовой комбинированной терапии небивололом с индапамидом в индивидуально подобранных дозах частота стенокардии уменьшилась на 52,6% ($p < 0,01$). Недельная потребность в нитроглицерине также статистически значимо ($p < 0,01$) сократилась на 61,1%. При этом физическая толерантность по результатам велоэргометрии существенно возросла на 26% (с $60,3 \pm 6,1$ Вт до $76,0 \pm 6,7$ Вт). Данные изменения сопровождались уменьшением ($p < 0,05$) объемов транзитных ише-

Таблица 2

Влияние 12-недельной курсовой комбинированной терапии β_1 -адреноблокатором небивололом в дозе $5,9 \pm 0,3$ мг/сут с индапамидом в дозе $1,5$ мг/сут на регресс симптомов ХСН и качество жизни у больных с ишемической дисфункцией ЛЖ, ассоциированной с СД 2-го типа ($M \pm m$)

Показатель	Исход (n=38)	Курс (n=38)	$\Delta, \%$
Частота стенокардии, сут	$1,9 \pm 0,3$	$0,9 \pm 0,1^{**}$	-52,6
Потребность в НТГ, таб/сут	$1,8 \pm 0,3$	$0,7 \pm 0,1^{**}$	-61,1
Мощность ВЭМ нагрузки, Вт	$60,3 \pm 6,1$	$76,0 \pm 6,7^*$	26,0
L, м	$361,8 \pm 13,1$	$405,7 \pm 11,4^*$	12,1
Качество жизни, баллы	$23,5 \pm 8,1$	$16,8 \pm 4,2^*$	-28,5
Стабильный ДП, %	$21,0 \pm 2,6$	$18,6 \pm 2,0$	-11,4
Преходящий ДП, %	$14,4 \pm 5,1$	$12,3 \pm 1,6^*$	-14,6

Примечание. НТГ – табл. нитроглицерина; ВЭМ – велоэргометрический тест; L – тест 6-минутной ходьбы; КЖ – качество жизни. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, различия с исходными данными.

мических дефектов перфузии миокарда на 14,6% и улучшением качества жизни на 28,5% (табл. 2).

Результаты СМАД при комбинированной терапии небивололом с индапамидом представлены в табл. 3.

Согласно результатам СМАД исходный средний уровень артериального давления у отобранной группы больных соответствовал 2-й степени артериальной гипертензии. Отмечалось повышение таких независимых маркеров сердечно-сосудистых осложнений, как пульсовое АД, нагрузка давлением и вариабельность САД и ДАД в дневные и ночные часы. В зависимости от величины суточного индекса выделены следующие группы больных: «Dipper» – 8 человек, «Non-dipper» – 19 человек, «Over-dipper» – 3 пациентов, «Night-peaker» – 4 человека.

Через 12 недель терапии у большинства больных – 24 (63,2%), включенных в исследование, отмечался «очень хороший» гипотензивный эффект терапии, у 14 (36,8%) – «хороший». Средний уровень САД составил $132,5 \pm 3,8$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), ДАД – $86,7 \pm 2,9$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). У 3 (8%) больных гипотензивный эффект небиволола проявился на дозе 2,5 мг, у 26 (68,4%) больных – на дозе 5 мг, у 9 (23,6%) больных потребовалось увеличение дозы препарата до 10 мг/сут на фоне фиксированной дозы индапамида 1,5 мг/сут. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности комбинированной терапии небиволола с индапамидом.

Таблица 3

Динамика параметров суточного профиля АД у больных ИБС с СД 2-го типа при комбинированной терапии небивололом в средней дозе $5,9 \pm 0,3$ мг/сут и индапамидом в дозе $1,5$ мг/сут ($M \pm m$)

Показатели	До лечения (n=34)	После лечения (n=34)	$\Delta(\%)$
Среднесуточные			
САД, мм рт. ст.	$158,2 \pm 8,1$	$132,5 \pm 3,8^*$	-16,2
ДАД, мм рт. ст.	$93,8 \pm 3,8$	$86,7 \pm 2,9^*$	-7,6
Пульсовое АД, мм рт. ст.	$64,4 \pm 4,4$	$45,8 \pm 3,2^{**}$	-28,8
ЧСС, в 1 мин	$81,3 \pm 3,7$	$65,4 \pm 3,6^*$	-19,5
Дневные			
САД среднее, мм рт. ст.	$162,4 \pm 7,1$	$136,7 \pm 5,4^*$	-15,8
ДАД среднее, мм рт. ст.	$97,3 \pm 6,7$	$87,3 \pm 5,5^*$	-10,3
Пульсовое АД, мм рт. ст.	$65,1 \pm 5,2$	$49,4 \pm 4,3^{**}$	-24,1
Вариабельность САД, мм рт. ст.	$19,2 \pm 1,6$	$14,8 \pm 1,7^{**}$	-22,9
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	$15,7 \pm 1,5$	$10,7 \pm 1,6^{**}$	-31,8
Индекс времени САД, %	$67,5 \pm 6,5$	$37,6 \pm 5,1^{**}$	-44,3
Индекс времени ДАД, %	$56,1 \pm 7,7$	$35,2 \pm 6,6^{**}$	-37,2
ЧСС, в 1 мин	$85,2 \pm 4,6$	$70,4 \pm 4,7^*$	-17,4
Ночные			
САД среднее, мм рт. ст.	$149,5 \pm 4,5$	$126,3 \pm 3,9^*$	-15,5
ДАД среднее, мм рт. ст.	$86,4 \pm 6,7$	$72,6 \pm 2,6^*$	-15,9
Пульсовое АД, мм рт. ст.	$63,1 \pm 4,7$	$53,7 \pm 2,8^*$	-14,9
Вариабельность САД, мм рт. ст.	$16,4 \pm 1,2$	$11,3 \pm 1,3^{**}$	-31,1
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	$13,6 \pm 1,9$	$10,9 \pm 1,9^*$	-19,9
Индекс времени САД, %	$77,2 \pm 5,4$	$46,8 \pm 5,4^{**}$	-39,4
Индекс времени ДАД, %	$52,7 \pm 8,9$	$35,7 \pm 5,5^{**}$	-32,2
ЧСС, в 1 мин	$76,7 \pm 3,4$	$60,9 \pm 3,7^{**}$	-20,6
Суточный индекс			
САД, %	$9,8 \pm 1,4$	$12,8 \pm 2,9^{**}$	30,6
ДАД, %	$9,1 \pm 1,7$	$13,1 \pm 2,5^{**}$	43,9

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

По данным СМАД у исследуемой группы пациентов произошла нормализация средних величин САД и ДАД в дневное время. Достижение целевого уровня артериального давления произошло у 30 (78,9%) человек. У 23 (60,5%) больных целевой уровень АД достигался уже на 8-й-9-й неделе терапии. Обращала на себя внимание высокая гипотензивная эффективность комбинации препаратов как в отношении систолического, так и диастолического АД, обусловленная потенцированием адреноблолирующих и прямых вазодилатирующих свойств небиволола и диуретика индапамида.

Кроме того, в результате курсового 12-недельного лечения уменьшилась степень нагрузки давлением (табл. 3), которая, по современным представлениям, является предиктором раннего развития ИБС [18]. Также отмечалась нормализация вариабельности САД и ДАД как в дневные, так и в ночные часы ($p < 0,01$). В настоящее время высокую вариабельность АД рассматривают как независимый фактор риска поражения органов-мишеней, определяющий неблагоприятный прогноз сердечно-сосудистой патологии.

На фоне курсовой терапии нормализовались показатели пульсового давления в дневные часы – $49,4 \pm 4,3$ мм рт. ст. ($p < 0,01$) и в ночные часы – $53,7 \pm 2,8$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Повышение пульсового АД связано с увеличением жесткости магистральных артерий и является другим важным независимым маркером повышенного риска сердечно-сосудистой смертности [14].

Комбинированная терапия небивололом с индапамидом благоприятно повлияла и на показатели суточного ритма АД, нарушение которого у больных с СД 2-го типа по данным литературы [19] ассоциируется с более чем 20-кратным увеличением риска сердечно-сосудистой смерти по сравнению с пациентами с сохраненным суточным ритмом АД. К концу проспективного наблюдения увеличилось число пациентов в группе «Dipper» – до 23 (67,6%) человек, уменьшилось число пациентов в группе с преимущественно ночным повышением АД – «Night-peaker» – до 2 (5,8%) человек. В группу «Non-dipper» вошло 6 (17,6%) человек. Количество пациентов с чрезмерным снижением АД – «Over-dipper» осталось прежним 3 (8,8%) человека (рис. 1).

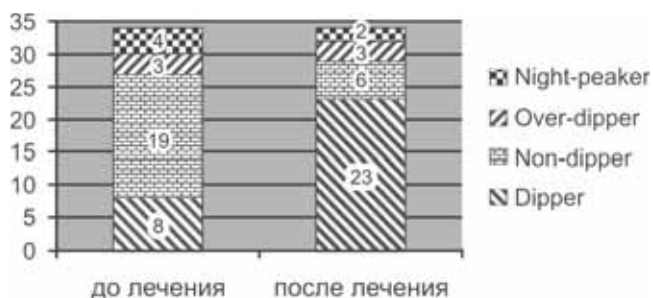


Рис. 1. Динамика распределения больных по показателю суточного индекса АД до и после 12-недельной курсовой комбинированной терапии небивололом с индапамидом

По данным ЭхоКГ гипертрофия миокарда диагностировалась у 32 (84,2%) больных. В среднем по группе толщина ЗС ЛЖ составила $11,1 \pm 1,0$ мм, МЖП – $12,3 \pm 1,7$ мм, масса миокарда – $250,9 \pm 19,5$ г, ИММ ЛЖ – $144,9 \pm 25,3$ г/м² (при норме менее 120 г/м²). Выраженная гипертрофия миокарда отмечалась у 4 (10,5%) больных, включенных в исследование. По данным литературы [20], ГЛЖ у больных АГ является независимым фактором повышенного риска негативных сердечно-сосудистых событий. Доказано, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ с ГЛЖ по данным эхокардиографии увеличен в 2-6 раз по сравнению с пациентами, имеющими нормальную ММ ЛЖ. Увеличение ИММ ЛЖ на 50 г/м² сопровождается нарастанием 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.

У 100% больных, участвовавших в исследовании, выявлены признаки диастолической дисфункции ЛЖ по I типу, в связи с чем соотношение Е/А составило $0,83 \pm 0,05$ у.е. Именно диастолические свойства миокарда определяют функциональный резерв сердца и уровень толерантности к физическим нагрузкам.

Таблица 4

Влияние 12-недельной комбинированной терапии небивололом с индапамидом на ремоделирование сердца у больных с ишемической дисфункцией ЛЖ, ассоциированной с СД 2-го типа (М $\pm$ м)

Показатель	Исход (n=38)	Курс (n=38)	Δ (%)
ЛП, мм	$45,3 \pm 5,2$	$44,5 \pm 4,9$	-1,8
ФВ(М), %	$61,3 \pm 1,8$	$61,7 \pm 2,1$	0,7
КДО, мл	$133,8 \pm 8,4$	$131,3 \pm 9,7$	-1,9
КСО, мл	$60,7 \pm 7,4$	$58,8 \pm 9,1$	-3,1
ФВ(В), %	$57,8 \pm 1,8$	$61,5 \pm 2,1$	6,4
МЖП, мм	$12,3 \pm 2,9$	$10,8 \pm 1,9^*$	-12,1
ЗС ЛЖ, мм	$10,7 \pm 1,1$	$9,9 \pm 1,2^*$	-7,2
ММЛЖ, г	$250,9 \pm 19,5$	$225,6 \pm 14,4^*$	-10,1
ИММЛЖ, г/м ²	$144,9 \pm 25,3$	$131,8 \pm 22,2^*$	-9,0
УО, мл	$73,2 \pm 2,4$	$76,2 \pm 2,7$	4,1
СИ, л/мин/м ²	$2,2 \pm 0,5$	$2,3 \pm 0,6$	4,5
Е/А	$0,83 \pm 0,05$	$0,99 \pm 0,07^*$	19,3
ВИР, с	$130,9 \pm 5,4$	$112,9 \pm 5,3^*$	-13,8

Примечание. ЛП – левое предсердие; КСО – конечный систолический объем; ФВ – фракция выброса; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; Е/А – отношение быстрого наполнения левого желудочка к ускорению трансмитрального кровотока вследствие сокращения левого предсердия; ВИР – время изоволюметрического расслабления; СИ – сердечный индекс; * – $p < 0,05$ – различия с исходными данными.

кам. Диастолическая дисфункция ЛЖ у больных артериальной гипертензией является наиболее ранним маркером миокардиального фиброза, обуславливающего повышенную ригидность стенки ЛЖ и повышенный риск развития сердечной недостаточности [21]. КДО, КСО, УО соответствовали норме. Фракция выброса (ФВ) колебалась в пределах физиологических значений (табл. 4).

К концу 12-недельной курсовой терапии в среднем по группе статистически значимо ($p < 0,05$) уменьшились размер задней стенки ЛЖ – на 7,2%, МЖП – на 12,1%, ММ ЛЖ – на 10,1%, и ИММ ЛЖ – на 9%, причем исходно повышенные показатели МЖП, ММ ЛЖ достигли нормы. У 8 (21%) больных наблюдалась нормализация диастолической функции ЛЖ: Е/А достигло $1,2 \pm 0,4$ и еще у 7 (18,4%) больных она улучшилась – Е/А составило $0,9 \pm 0,06$ у.е. Полученные данные свидетельствуют об улучшении структурно-функционального состояния кардиомиоцитарного и интерстициального компонентов сердца, что отразилось на снижении степени риска прогрессирования сердечной недостаточности и кардиоваскулярных осложнений.

На протяжении многих лет применение β -блокаторов у больных СД 2-го типа было ограничено вследствие неблагоприятного влияния на углеводный и липидный обмен. Неблагоприятные метаболические последствия применения, главным образом неселективных β -адреноблокаторов первого поколения, связывали с блокадой β_2 -адренорецепторов в поджелудочной железе, что приводило к замедлению высвобождения инсулина и усугублению гипергликемии. Поэтому неселективные β -блокаторы первых поколений не нашли широкого применения у больных СД. За последние годы был создан целый ряд высокоселективных β_1 -блокаторов третьего поколения (с дополнительными положительными фармакодинамическими свойствами, например, НО-модулирующими эффектами и благоприятной фармакокинетикой – небиволол), способных контролировать в терапевтических дозах только β_1 -адренорецепторы. Одним из таких прекрасных современных кардиоселективных препаратов и является небиволол, у которого соотношение p_i к p_g активности составляет 293 (в то время как у бисопролола аналогичный показатель составляет 26, метопролола – 25, целипролола – 48) [3]. Данные нашего исследования продемонстрировали статистически значимое улучшение показателей углеводного и липидного обмена на фоне 12-недельной курсовой терапии небивололом (и совпадают с данными Van Nueten L. и соавт. [22]). Это подтверждает не только метаболическую безопасность, но и хорошую антиишемическую и антигипертензивную эффективность небиволола у больных ИБС, отягощенной СД 2-го типа.

На фоне комбинированной терапии небивололом с индапамидом установлено статистически значимое уменьшение на 25,7% ($p < 0,05$) уровня постпран-

Влияние 12-недельной комбинированной терапии небивололом дозе $5,9 \pm 0,3$ мг/сут и индапамидом в дозе $1,5$ мг/сут на постпрандиальную гликемию и липидный спектр крови у больных с ишемической дисфункцией ЛЖ, ассоциированной с СД 2-го типа ($M \pm m$)

Показатель	Исход ($n=30$)	Курс ($n=30$)	Δ , %
ОХС, ммоль/л	$6,2 \pm 1,1$	$5,4 \pm 0,9^*$	-12,9
ТГ, ммоль/л	$2,9 \pm 0,35$	$2,6 \pm 0,2$	-10,3
ЛПНП, ммоль/л	$4,05 \pm 0,8$	$3,2 \pm 0,8^*$	-20,9
ЛПВП, ммоль/л	$0,96 \pm 0,05$	$1,06 \pm 0,06^*$	10,4
ИА	$4,9 \pm 0,5$	$3,1 \pm 0,3^*$	-36,7
Глюкоза натощак, ммоль/л	$6,9 \pm 0,4$	$6,5 \pm 0,3$	-5,8
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	$10,5 \pm 0,8$	$7,8 \pm 0,5^*$	-25,7
Нб А1 _c , %	$8,1 \pm 0,4$	$7,5 \pm 0,3$	-7,4

Примечание. ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ИА – индекс атерогенности; Нб А1_c – гликозилированный гемоглобин; * – $p < 0,05$ – различия с исходными данными.

диальной гликемии с $10,5 \pm 0,8$ до $7,8 \pm 0,5$ ммоль/л и значение этого показателя приблизилось к целевому уровню.

Также наблюдалось улучшение показателей липидного обмена. В связи с этим статистически значимо снизился в крови ОХС с $6,2 \pm 1,1$ до $5,4 \pm 0,9$ ммоль/л ($p < 0,05$), уровень атерогенного ЛПНП уменьшился с $4,05 \pm 0,8$ до $3,2 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,05$). Антиатерогенный холестерин ЛПВП статистически значимо повысился с $0,96 \pm 0,05$ до $1,06 \pm 0,06$ ммоль/л, достигнув целевых значений. Следует особо отметить то, что наблюдаемые в ходе нашего исследования изменения липидного спектра сыворотки крови повлекли за собой явное ($p < 0,05$) уменьшение индекса атерогенности, достигнувшего $3,1 \pm 0,3$ у.е. (табл. 5).

Состояние МЦ, оценивалось методом лазерной доплеровской флоуметрии у 20 практически здоровых лиц (контрольная группа) и у 36 больных ИБС с СД 2-го типа. Анализировались гемодинамические типы микроциркуляции (ГТМ). В группе больных ИБС, отягощенной СД 2-го типа, установлены следующие ГТМ: гиперемический – у 5 (14,3%) пациентов, застойно-стазический – у 11 (28,6%) пациентов и спастический – у 20 (57,1%) пациентов. Особенности МЦ у данной категории проявились соответствующими микроциркуляторными изменениями: увеличением тонуса прекапиллярных сфинктеров, интенсификацией шунтового кровотока и нарастанием замедления венозного кровотока, создававшим

Таблица 6

Влияние 12-недельной комбинированной терапии небивололом с индапамидом на состояние микроциркуляции у больных с ишемической дисфункцией ЛЖ, ассоциированной с СД 2-го типа ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые лица (n=20)	Исход (n=36)	Курс (n=36)	$\Delta, \%$
ПМ, перф. ед.	3,8 $\pm$ 0,3	2,6 $\pm$ 0,4	2,9 $\pm$ 0,5*	11,5
Окклюзионная проба				
МПК, перф. ед.	10,1 $\pm$ 2,8	9,4 $\pm$ 1,2	8,7 $\pm$ 1,6	-8,1
РКК, %	265,8 $\pm$ 18,7	358,1 $\pm$ 34,0	322,5 $\pm$ 33,2*	-11,0
ПКК, перф. ед.	6,2 $\pm$ 0,8	6,7 $\pm$ 0,8	5,8 $\pm$ 1,2*	-15,5
ВВ, с	96,4 $\pm$ 23,2	175,6 $\pm$ 36,9	141,4 $\pm$ 11,4*	-19,5

Примечание. ПМ – показатель микроциркуляции; МПК – максимальный постокклюзионный кровоток; РКК – резерв капиллярного кровотока; ПКК – прирост капиллярного кровотока; ВВ – время восстановления; * – $p < 0,05$.

условия для внутрисосудистых нарушений, на фоне выраженных явлений редификации органической природы вследствие микроваскулярного склерозирования. Подобные нарушения функционирования микроциркуляторного русла у больных ИБС описывают и другие исследователи [15, 16, 23].

К окончанию курсовой комбинированной терапии небивололом с индапамидом регистрировалась тенденция прироста на 11,5% показателя МЦ в покое. По данным окклюзионной пробы регистрировалось статистически значимое ($p < 0,05$) снижение РКК на 11% и ПКК на 15,5% (табл. 6). В результате отмечались положительные изменения структуры гемодинамических типов микроциркуляции. Так, доля больных с нормальным ГТМ составила 14 (38,8%) пациентов, с гиперемическим – 3 (8,3%) пациента, со спастическим – 13 (36,1%) пациентов, с застойно-стазическим – у 6 (16,6%) пациентов за счет уменьшения доли больных с гиперемическим и застойно-стазическим типами микроциркуляции (рис. 2).

Время восстановления тканевой гемоперфузии до исходного уровня уменьшилось на 19,5% ($p < 0,05$). Эти изменения были обусловлены улучшением сосудистой реактивности на фоне проводимой курсовой терапии небивололом с индапамидом за счет

снижения активности симпатической нервной системы, обусловленной суперселективной блокадой β_1 -адренорецепторов с дополнительной NO-модулирующей активностью небиволола у данной категории больных.

В то же время улучшение показателей микроциркуляции с сопутствующим гипотензивным эффектом терапии, возможно, обусловлено не только положительным влиянием β_1 -адреноблокады небивололом, но и вазодилаторным действием индапамида, а также его непосредственным салуретическим эффектом с устранением избыточного содержания натрия в сосудистой стенке и прямым действием на трансмембранный ток кальция в

гладкомышечные клетки сосудов [24]. Кроме того, обнаружено, что индапамид способен усиливать синтез простагландина E_2 и простаглицлина эндотелиоцитами сосудов, ингибируя вазоконстрикторные влияния тромбоксана II [25].

Таким образом, 12-недельная курсовая комбинированная терапия небивололом в дозе 5,9 $\pm$ 0,3 мг/сут с индапамидом в дозе 1,5 мг/сут обеспечивает существенные антигипертензивный и антиишемический эффекты, предотвращает процессы ишемического и постинфарктного ремоделирования сердца и сосудов, уменьшает выраженность метаболических нарушений, что значительно снижает степень риска развития коронарной и сердечной недостаточности, улучшая качество жизни пациентов. Положительное влияние такой комбинации обусловлено потенцирующим эффектом обоих препаратов.

ВЫВОДЫ

1. Курсовая 12-недельная комбинированная терапия кардиоселективным β_1 -блокатором третьего поколения с NO-модулирующей активностью небивололом в дозе 5,9 $\pm$ 0,3 мг/сут в комбинации с нейтральным диуретиком индапамидом в дозе 1,5 мг/сут у больных ИБС с постинфарктной дисфункцией ЛЖ, отягощенной СД 2-го типа, обеспечивает снижение частоты стенокардии на 52,6%, повышение физической толерантности на 26%, улучшает миокардиальную перфузию на 14,6% и КЖ на 28,5%.
2. Курсовая терапия небивололом в индивидуально подобранной дозе у 78,9% пациентов обеспечивает достижение целевых уровней САД и ДАД уже на 8-й-9-й дни проспективного наблюдения.
3. Комбинированная терапия небивололом с индапамидом сопровождалась уменьшением на 25,7% уровня постпрандиальной гликемии, повышением на 10,4% антиатерогенного холестерина

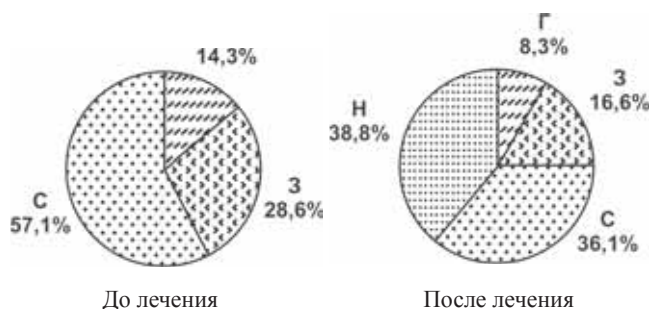


Рис. 2. Структура гемодинамических типов микроциркуляции до и после лечения: Н – нормальный, Г – гиперемический, С – спастический, З – застойно-стазический ГТМ

ЛПВП, существенным уменьшением на 20,9% уровня холестерина ЛПНП.

4. К концу 12-недельной курсовой терапии небивололом отмечались его кардио- и вазопротективные эффекты, проявившиеся снижением индекса массы миокарда ЛЖ и толщины задней стенки ЛЖ на 9 и 7,2% соответственно. У 39,4% больных наблюдалась явное улучшение диастолической функции ЛЖ, а также регресс нарушений микроциркуляции.

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 СВ., 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 Cardiovasc 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. Шляхто Е.В., Конради А.О. Комбинированная антигипертензивная терапия – современный взгляд на проблему. Кардиоваск. Тер. и профилактика. 2004; 3 (4): 12-18.
12. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Обосновано ли назначение диуретиков в качестве антигипертензивной терапии у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом? // Consilium medicum. 2004. № 5.
13. Борзов Н.В., Горбаченков А.А. Регресс гипертрофии и улучшение диастолической функции левого желудочка у больных артериальной гипертензией под влиянием антигипертензивной терапии. Кардиология, 6, 2008.
14. Кобалава Ж.Д., Терещенко С.Н., Калинин А.Л. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М., 1997.
15. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Москва «Медицина», 2005.
16. Тепляков А.Т., Гарганеева А.А. Расстройства микроциркуляции при ишемической болезни сердца. Томск, 2001.
17. Маколкин В.И. Микроциркуляция в кардиологии. Москва 2004.
18. 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.
19. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group/ Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998.
20. Abergel E, Tase M, Bohlader J. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy? // Am J Cardiol. 1995;75:489-503.
21. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Рязанцева Н.В., Вечерский Ю.Ю., Хлапов А.П., Колесников Р.Н. Диастола сердца. Физиология и клиническая патофизиология. Томск. 2007.
22. Van Nueten L., Lacourciere Y., Vyssoulis J. et al. // Amer. J. Therapeutics. 1998. Vol. 5. P. 237-243.
23. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А., Савчук Т.Е. Функциональное состояние микроциркуляции у больных артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом и сахарным диабетом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2008; 7(5).
24. Mironneau J. Indapamide-induced inhibition of calcium movement in smooth muscles. Amer J of Hypertens 1988; 84 (Suppl.1B):P.10-14.
25. Delbarre B., Delbarre G. Role of prostaglandins in the antihypertensive mechanism of indapamid. Clin Exp Hypertens 1990; 12: 130.

CLINICAL, HEMODYNAMIC AND METABOLIC EFFECTS, INFLUENCE OF MICRO-CIRCULATION ON COMBINED THERAPY OF NEBIVOLOL WITH INDAPAMID IN PATIENTS HAVING CARDIAC ISCHEMIC DYSFUNCTION ASSOCIATED WITH THE 2-ND TYPE DIABETES MELLITUS

V.N. Goryutski, A.T. Teplyakov, A.V. Loukinov, A.V. Kouznetsova, V.A. Oulyatovski

SUMMARY

Clinical-hemodynamic and anti-ischemic activity of combined therapy of cardioselective β_1 -blocker of the third generation nebivolol (Berlin-Chemie/Menarini Pharma GmbH) having NO-modulating activity with neutral diuretics indapamid (Firm «Makiz-Pharma», Moscow) and influence of carbohydrate and lipid exchange were assessed in 38 CAD patients associated with the diabetes mellitus of the 2-nd type. Significant hypertensive and anti-ischemic effects of the combined drugs were noted 12 weeks after. Decreased level of postprandial glycemia and atherogenous dislipidaemia was observed. Marked cardiac-and vasoprotective effects were noted. In the setting of improved microcirculation indices and myocardial mass index regress, left ventricular diastolic function was improved.

Key words: CAD, DM of the 2-nd type, nebivolo, indapamid, anti-ischemic effects, microcirculation.