

Оправдано ли применение β -адреноблокаторов при артериальной гипертензии в сочетании с сахарным диабетом?

В.И. Маколкин

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. Москва, Россия

Is the usage of β -blockers in arterial hypertension with concomitant diabetes mellitus justified?

V.I. Makolkin

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russia

Артериальная гипертензия (АГ) и инсулин-независимый сахарный диабет (ИНСД) или сахарный диабет 2-го типа (СД-2) — часто встречающиеся заболевания, причем их распространенность постоянно растет. Сочетание ИНСД и АГ наблюдается в клинической практике достоверно чаще, чем это можно было бы предположить, исходя из распространенности каждого из них. АГ выявляется в 2 раза чаще у больных ИНСД, нежели у лиц без нарушений углеводного обмена. С другой стороны, у больных АГ выше риск развития ИНСД. Подобное сочетание достоверно коррелирует с избыточной массой тела (МТ) и дислипидемией. Комбинация этих нарушений получила название “метаболического синдрома” (МС). Хорошо известно, что при МС повышен не только риск сердечно-сосудистых заболеваний, но и смерти. Все эти нарушения метаболизма создают дополнительные трудности при лечении АГ. Дело в том, что у таких больных значимо часто развивается ишемическая болезнь сердца (ИБС) во всех ее проявлениях, что требует либо назначения дополнительных антиангинальных препаратов, либо препаратов, обладающих двойным действием (антигипертензивным и антиангинальным). Несомненно, подобными свойствами обладают β -адреноблокаторы.

Эти препараты (в особенности первая их генерация — неселективные β -адреноблокаторы) имели свойства, неблагоприятно влияю-

щие на метаболические нарушения при СД-2. Они скрывали и удлинляли гипогликемию, усугубляли инсулинорезистентность (ИР), способствовали повышению МТ, увеличению содержания триглицеридов (ТГ) и снижению липопротеидов высокой плотности (ЛВП). Неселективные β -адреноблокаторы (в частности, пропранолол) способны также усугублять гипергликемию путем ингибирования высвобождения инсулина, регулируемого через β_2 -рецепторы, и уменьшения влияния инсулина на периферические ткани.

Появление кардиоселективных β -адреноблокаторов (атенолол, метопролол, бисопролол и др.) существенно изменило ситуацию. В исследовании UKPDS 39 (UK Prospective Diabetes Study), где сравнивалось влияние каптоприла (25–50 мг) и атенолола (50–100 мг) на частоту макро- и микрососудистых нарушений у больных АГ в сочетании с ИНСД, было обнаружено отсутствие различия в их влиянии на конечные точки: общую смертность (ОС), частоту инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ). При этом было отмечено, что “жесткий” контроль артериального давления (АД) (АД < 150/85 мм рт.ст.) значительно снижал частоту макрососудистых нарушений, нежели менее строгий контроль (АД < 180/105 мм рт.ст.).

В исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) сравнивалась эффективность лозартана и атенолола у 1195 больных СД-2. Результаты антигипертензивного лечения были сходными, однако при лечении лозартаном суммарный риск сердечно-

сосудистой смерти, МИ и ИМ был на 24% ниже, чем при лечении атенололом. В исследовании STOP Hypertension-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2) у 719 больных СД-2 не выявлено различий сердечно-сосудистой смертности при лечении стандартными средствами (диуретиками или β -адреноблокаторами), антагонистами кальция или ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). Таким образом, вопрос о возможности использования β -адреноблокаторов у больных СД-2 не был решен определенно.

Попытка лечения АГ и ИБС на фоне МС и СД-2 β -адреноблокаторами с внутренней симпатомиметической активностью (пиндолол, целипролол, бусиндолол и пр.) привела к небольшому улучшению показателей метаболического профиля у больных с гиперлипидемией и нарушением углеводного обмена. Тем не менее, ни в одном из проведенных исследований не обнаружено их положительное влияние на конечные точки: снижение смертности, частоты МИ, ИМ, частоты госпитализаций. Как “старые” и не прошедшие проверку, эти препараты не рекомендованы к широкому применению в связи с низким пульс-урежающим эффектом, риском проаритмического и проишемического действий. В настоящее время обсуждается вопрос об их изъятии из клинической практики.

Ситуация значительно изменилась с появлением β -адреноблокаторов III поколения, обладающих вазодилатирующими свойствами. Это позволило снять любые возражения в отношении применения β -адреноблокаторов при АГ в сочетании с ИНСД.

Небиволол (Небилет®) остается единственным высокоселективным β -блокатором (индекс блокирования β_1/β_2 рецепторов на принятых стандартных тест-системах составляет 293, что в 10-20 раз превышает аналогичные показатели для других кардиоселективных β -адреноблокаторов), модулирующим синтез оксида азота (NO) в эндотелии сосудов, что приводит к эндотелий-зависимой вазодилатации и оказывает выраженный ангиопротективный эффект. Невиволол имеет ряд особенностей антигипертензивного действия:

- ✓ высокая частота ответа при монотерапии (70-80%);
- ✓ физиологическое плавное снижение систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД)

и частоты сердечных сокращений (ЧСС);

- ✓ индекс “пиковый/остаточный эффект” составляет 90%;
- ✓ отсутствует “синдром отмены” и ортостатическая гипотензия;
- ✓ улучшается мозговой кровоток;
- ✓ при длительном применении не развивается толерантность;
- ✓ не требуется титрование дозы;
- ✓ эффективность не зависит от пола и возраста.

Небиволол обладает антиангинальным действием благодаря тому, что препятствует ишемическому повреждению кардиомиоцитов, индуцируя NO-зависимую дилатацию коронарных сосудов. В условиях ишемического повреждения препарат оказывает также антифибрилляторное действие.

Наконец, небиволол обладает благоприятным гемодинамическим эффектом:

- ✓ повышает сердечный выброс;
- ✓ снижает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС);
- ✓ снижает конечно-диастолическое давление и напряжение стенки левого желудочка;
- ✓ улучшает показатели диастолического наполнения (скорость и объем наполнения).

Под наблюдением находились 55 больных АГ в сочетании с ИНСД и ИБС (стенокардия напряжения II-III функционального класса (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов). Методом рандомизации больные были разделены на две группы. Характеристика больных представлена в таблице 1.

В течение 14 недель больным 1-й группы назначался метопролол (Корвитол® Берлин Хеми/Группа Менарини, Германия/Италия) в суточной дозе 50-100 мг в 2 приема, больным 2-й группы — небиволол (Небилет®, Берлин Хеми/Группа Менарини, Германия/Италия) в дозе 5-7,5 мг/сут однократно. Начальная доза метопролола составила 50 мг, небиволола — 5 мг. Лечение проводили в режиме монотерапии. Эффективность терапии оценивалась на 28-е, 56-е сутки и через 14 недель лечения. В эти сроки проводились: обычное клиническое исследование, суточное мониторирование АД (СМАД); велоэргометрия; эхокардиография; биохимическое исследование, включающее липидный спектр, уровень глюкозы натощак и после сахарной нагрузки, гликолизированный гемоглобин (HbA1c). Также больные заполняли анкету опросника качества жизни SF-36.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Исходные данные	1-я группа	2-я группа
Мужчины	16	18
Женщины	11	10
Средний возраст	55,3 $\pm$ 2,4	51,4 $\pm$ 3,4
Систолическое АД	165,8 $\pm$ 5,26	163,4 $\pm$ 5,27
Диастолическое АД	100,2 $\pm$ 2,98	102,5 $\pm$ 2,96
Стенокардия II ФК	9	12
Стенокардия III ФК	18	16
ИМ в анамнезе с наличием зубца Q (Q-ИМ)	7	4
Давность заболевания СД-2	4,5 $\pm$ 1,3	5,2 $\pm$ 1,6
Базальный уровень глюкозы ммоль/л	7,82 $\pm$ 0,42	8,11 $\pm$ 0,38
ИМТ, кг/м ²	27,18 $\pm$ 1,8	26,12 $\pm$ 2,1
Микроальбуминурия, мг/сут	22,4 $\pm$ 2,3	26,8 $\pm$ 3,1

Примечание: ИМТ – индекс МТ.

На таблице 2 представлена динамика АД и ЧСС на фоне терапии β -адреноблокаторами спустя 14 недель.

По данным СМАД небиволол более выражено, чем метопролол, уменьшает средние величины САД и ДАД в период бодрствования (-18,5%, -14,3% против -11,2% и -10,0% соответственно), в период сна (-16,0% и -12,7% против -10,8% и -9,2% соответственно). Оба препарата в равной мере уменьшают вариабельность АД, в большей степени влияя на вариабельность САД в течение дня: -14,6% – небиволол и -11,5% – метопролол. Метопролол практически не влиял на степень ночного снижения ДАД, тог-

да как небиволол приводил к улучшению значений суточного индекса ДАД (исходно 9,7%, на фоне лечения – 10,5%).

Метопролол оказывал более выраженный отрицательный хронотропный эффект, в равной степени урежая ЧСС в период бодрствования на 15% и в период сна на 14,2%. Небиволол в меньшей степени влияет на ЧСС, не вызывая избыточной брадикардии, урежая ЧСС в период активности на 9,5%, в состоянии покоя на 11,5%.

На фоне терапии метопрололом сердечный индекс снизился на 12%, а ОППС увеличилось на 8,7% (недостоверно), тогда как у больных, получавших небиволол, ОПСС достоверно сни-

Таблица 2

Динамика АД (мм рт.ст.) и ЧСС (уд/мин) на фоне терапии β -адреноблокаторами через 14 недель

Показатель	Метопролол		Небиволол	
	Исходно	Через 14 недель	Исходно	Через 14 недель
САД	165,8 $\pm$ 5,26	143,3 $\pm$ 6,24	163,4 $\pm$ 5,27	136,6 $\pm$ 6,54
% снижения		-13,6%		-16,4%
ДАД	100,2 $\pm$ 2,98	89,6 $\pm$ 3,42	102,5 $\pm$ 2,96	87,8 $\pm$ 3,14
% снижения		-10,6%		-14,4%
ЧСС	81,4 $\pm$ 3,42	68,7 $\pm$ 4,12	82,2 $\pm$ 3,41	72,0 $\pm$ 4,18
% снижения		-15,7%		-12,4%

Таблица 3

Влияние метопролола и небиволола на показатели липидного обмена

Показатель	Метопролол		Небиволол	
	Исходно	Через 14 недель	Исходно	Через 14 недель
Общий холестерин (ммоль/л)	5,58±0,21	5,61±0,23	5,62±0,18	5,56±0,21
ХС ЛНП, ммоль/л	3,18±0,14	3,32±0,12	3,20±0,13	3,16±0,12
ХС ЛВП, ммоль/л	1,21±0,07	1,18±0,09	1,19±0,08	1,21±0,08
ТГ, ммоль/л	2,32±0,18	2,81±0,21	2,28±0,20	1,82±0,21*

Примечание: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин ЛВП, * $p < 0,05$.

зилось на 11,2%, а сердечный индекс достоверно увеличился на 5,6%.

Через 14 недель небиволол более выраженно снизил количество приступов стенокардии и потребность в нитроглицерине. У больных, принимавших метопролол, среднее количество приступов стенокардии в неделю уменьшилось с $14,2 \pm 1,44$ до $9,9 \pm 0,62$ (на 30%), и потребность в приеме таблеток нитроглицерина снизилась с $12,8 \pm 1,12$ до $8,3 \pm 0,86$. У больных, принимавших небиволол, среднее количество приступов стенокардии за неделю уменьшилась с $13,9 \pm 1,52$ до $8,3 \pm 0,76$ (на 40%), и потребность в таблетках нитроглицерина снизилась с $12,0 \pm 1,22$ до $6,9 \pm 0,88$. По количеству респондеров небиволол достоверно превосходил метопролол (78,4% против 66,5%).

Селективные β_1 -адреноблокаторы не вызывают существенных изменений липидного спектра и даже оказывают (небиволол) антиатерогенный эффект, снижая концентрацию ТГ. В таблице 3 представлены результаты влияния ме-

топролола и небиволола на показатели липидного обмена.

Метопролол и небиволол не ухудшали компенсацию углеводного обмена, но следует отметить, что на фоне приема метопролола наметилась тенденция к увеличению: уровня глюкозы в плазме натощак (на 2,8%); уровня глюкозы в капиллярной крови натощак (на 3,9%); постпрандиального уровня глюкозы на 6%; HbA_{1c} – на 2,7% (статистически недостоверно). В таблице 4 представлены данные влияния метопролола и небиволола на показатели углеводного обмена.

Переносимость обоих препаратов была хорошей, ни один больной не выбыл из исследования из-за побочных действий.

Таким образом, можно утверждать, что небиволол – эффективный и безопасный антигипертензивный препарат у больных АГ и ИБС и является средством выбора при лечении больных АГ, ИБС в сочетании с СД-2.

Таблица 4

Влияние метопролола и небиволола на показатели углеводного обмена

Показатель	Метопролол		Небиволол	
	Исходно	Через 14 недель	Исходно	Через 14 недель
Глюкоза в плазме натощак, ммоль/л	7,82±0,42	8,02±0,48	8,11±0,38	8,02±0,42
Глюкоза (капиллярная кровь), ммоль/л	6,33±0,33	6,58±0,26	6,56±0,31	6,38±0,26
Постпрандиальный уровень глюкозы, ммоль/л	10,24±1,22	10,86±1,26	10,44±1,14	10,36±1,26
HbA _{1c}	6,66±0,62	6,82±0,68	6,84±0,60	6,58±0,61

С литературой можно ознакомиться в редакции журнала

Поступила март-апрель 2003г.