

В.Б. Мычка, ... β -адреноблокаторы при метаболическом синдроме...

Применение β -адреноблокаторов у больных с метаболическим синдромом

В.Б. Мычка, Г.Х. Шарипова, Н.В. Флегонтова, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Росмедтехнологии. Москва, Россия

Beta-adrenoblockers in patients with metabolic syndrome

V.B. Mychka, G.Kh. Sharipova, N.V. Flegontova, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

Цель. Изучить влияние монотерапии бисопрололом в течение 16 недель на показатели суточного мониторинга артериального давления (СМАД), углеводного, липидного обменов, чувствительности тканей к инсулину и на перфузию головного мозга (ПГМ) у больных мягкой и умеренной АГ в сочетании с метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. В исследование включены 30 больных АГ I или II степеней и МС. Бисопролол назначали в дозе 5 мг/сут. До начала исследования и через 3 месяца определяли в крови содержания общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности, ХС липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, глюкозы крови натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой, инсулина, проводилось СМ АД и исследование ПГМ.

Результаты. Монотерапия бисопрололом привела к достоверному снижению среднего максимального и минимального систолического и диастолического АД в ночное время. Показатели липидного обмена в результате терапии бисопрололом в среднем достоверно не изменились. Не было отмечено достоверной динамики показателей глюкозы плазмы натощак и ее постпрандиального уровня. Терапия бисопрололом на протяжении 12 недель не вызвала достоверно значимых изменений ПГМ у всех больных по сравнению с исходным состоянием.

Заключение. Метаболически нейтральное действие бисопролола позволяет рекомендовать его больным с сопутствующими нарушениями углеводного и липидного обменов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, перфузия головного мозга, бисопролол.

Aim. To study the effects of 16-week bisoprolol therapy on 24-hour blood pressure monitoring (BPM) data, carbohydrate and lipid metabolism, tissue insulin sensitivity, and cerebral perfusion (CB) in patients with mild to moderate arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS).

Material and methods. The study included 30 patients with I-II AH and MS receiving bisoprolol (5 mg/d). At baseline and after 3 months of the treatment, levels of total cholesterol (CH), high and low-density CH, triglycerides, fasting and postprandial glucose, and insulin were measured; 24-hour BPM and CP assessment were performed.

Results. Bisoprolol monotherapy was associated with substantial reduction in nighttime mean maximal and minimal systolic and diastolic BP, without significant changes in lipid profile, fasting and postprandial glycemia, or CP, comparing to baseline levels.

Conclusion. Due to its metabolically neutral effects, bisoprolol could be recommended in patients with carbohydrate and lipid metabolism disturbances.

Key words: Arterial hypertension, metabolic syndrome, cerebral perfusion, bisoprolol.

Метаболические нарушения

Возможность применения β -адреноблокаторов (β -АБ) у больных с метаболическим синдромом (МС) и сахарным диабетом 2 типа (СД-2) является темой непрекращающейся врачебной дискуссии. Вызывают настороженность сведения о негативных метаболических эффектах этого класса лекарственных препаратов. У больных СД-2 применение β -АБ длительное время было ограничено и даже противопоказано в связи с их неблагоприятным влиянием на углеводный и липидный обмены. В большей степени это относилось к неселективным β -АБ. Однако, как показал опыт, многие селективные β -АБ утрачивают свою селективность в больших дозах, и их антагонизм проявляется в отношении β_2 -адренорецепторов. Это может приводить к удлинению гипогликемических состояний и маскировать симптомы гипогликемии. Блокируя β -адренорецепторы поджелудочной железы и, таким образом тормозя высвобождение инсулина, β -АБ могут вызывать гипергликемию, развитие СД и даже гипергликемическую кому. Негативное влияние β -АБ на липидный обмен проявляется в повышении риска развития атеросклероза.

Однако, без β -АБ в определенных клинических ситуациях не обойтись; это — ишемическая болезнь сердца, инфаркты миокарда (ИМ) в анамнезе, сердечная недостаточность (СН), нарушения ритма сердца (НРС), артериальная гипертензия (АГ) с повышенной активностью симпатической нервной системы (СНС) и др. Результаты многочисленных исследований по изучению применения высокоселективных β -АБ для вторичной профилактики повторных ИМ и постинфарктной стенокардии показали снижение смертности на 25% и на 29% случаев повторных ИМ. У больных СД-2 отмечалось почти в 3 раза большее уменьшение смертности по сравнению с больными без СД (37% vs 13% соответственно) в результате приема селективных β -АБ [1].

Достоверное сокращение смертности среди больных СД, перенесших ИМ, отмечено в исследованиях ISIS-1 (The First International Study of Infarct Survival) [2], MIAM [3] (The Metoprolol In Acute Myocardial Infarction) и The Goteborg Metoprolol Trial [4]. В исследовании BIP (The Bezafibrate Infarction Prevention Study) терапия β -АБ сопровождалась достоверным снижением общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных СД, в первую очередь — у лиц, перенесших ИМ. Назначение бисопролола больным с СН III-IV функциональных классов согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) по данным исследования CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) приводило к снижению общей смертности и внезапной смерти (ВС) [5].

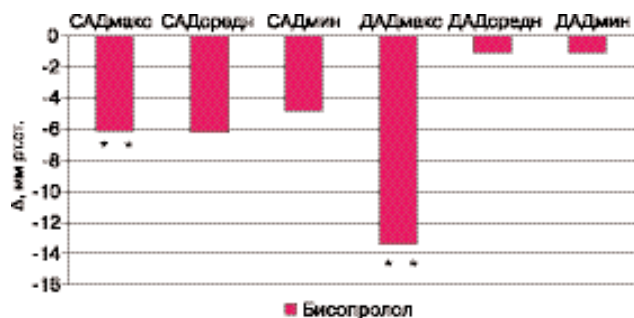
Важную роль в патогенезе АГ при МС и СД-2 играет повышение активности СНС, которое вызвано гиперинсулинемией и гиперлептинемией. И

инсулин и лептин, действуя на уровне гипоталамических ядер, вызывают активацию ряда симпатических нервов (почечных, надпочечниковых, висцеральных) и, таким образом повышение концентрации катехоламинов в плазме. Участие гиперсимпатикотонии в патогенезе АГ при МС и СД-2 диктует необходимость применения β -АБ в лечении АГ у этой категории больных. Тем более что у больных с МС и СД-2 в сочетании с АГ гораздо ранее формируется гипертрофия миокарда левого желудочка, которая является важным фактором риска ВС вследствие асистолии и развития тяжелых НРС. У больных СД-2 НРС встречаются в 37,7%. β -АБ в таком случае могут служить средством не только антиаритмической терапии, но и профилактики развития НРС и асистолии. Результаты исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) показали, что селективные β -АБ и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента были одинаково эффективны как в отношении снижения уровня артериального давления (АД), так и в отношении уменьшения риска развития микро- и макрососудистых осложнений СД, снижения смертности от осложнений СД, препятствуя развитию СН и прогрессированию ретинопатии [6]. Таким образом, высокоселективные β -АБ способствуют снижению риска развития ССО у больных СД-2.

В последние годы в арсенале врачей появился целый ряд современных β -АБ с высокой селективностью, способных блокировать в достаточных терапевтических дозах только β_1 -адренорецепторы. При применении бисопролола у больных СД-2 в плацебо-контролируемом исследовании не были выявлены гипогликемия и достоверные различия в изменении уровня глюкозы по сравнению с группой плацебо [7].

Результаты клинического исследования по изучению действия бисопролола на периферический кровоток показали, что применение максимальных доз препарата не влияло на диаметр брахиоцефальных и каротидных артерий и параметры периферического кровотока [8,9]. Функция почек также не изменялась [10]. Не было отмечено эффекта терапии бисопрололом на показатели углеводного и липидного обменов, кроме содержания триглицеридов (ТГ), уровень которых достоверно снижался. Другое исследование с применением бисопролола у больных, перенесших ИМ, продемонстрировало достоверное улучшение показателей АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и др. характеристик сердечного ритма и параметров ишемии без существенного влияния на метаболические процессы, кроме снижения уровня ТГ [11].

Собственный опыт применения бисопролола (Конкора®, НИКОМЕД) у больных с МС подтверждает его эффективность и безопасность для применения у этой категории больных. В цели исследования входило — оценить антигипертензивный эф-



Примечание: * $p < 0,05$; Δ – изменение показателя.

Рис. 1 Динамика СМАД д. на фоне 12- недельной терапии бисопрололом (n=30).

фект монотерапии бисопрололом, его влияние на показатели углеводного и липидного обменов, инсулинорезистентность и перфузию головного мозга (ПГМ) у больных мягкой АГ с МС.

Исследование ПГМ было предпринято в связи с тем, что литературные данные о влиянии β -АБ на состояние ПГМ у пациентов, страдающих АГ, достаточно противоречивы. В ряде исследований показано, что кратковременная терапия β -АБ вызывала снижение ПГМ с развитием ишемической симптоматики [12,13]. Вероятно, это можно объяснить уменьшением сердечного выброса (СВ). В других исследованиях применение атенолола и пропранолола в течение 2 лет сопровождалось увеличением ПГМ, уменьшением асимметрии и восстановлением реактивности церебральных сосудов [14,15].

Материал и методы

В исследовании приняли участие 30 пациентов: 18 женщин и 12 мужчин, средний возраст которых $39,7 \pm 5,9$ лет, с мягкой АГ и признаками МС. У всех пациентов присутствовали признаки абдоминального ожирения, дислипидемия, с преимущественным повышением ТГ и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и снижением ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) разной степени выраженности. У 22 пациентов имело место нарушение толерантности к глюкозе. 17 пациентов ранее не принимали антигипертензивную терапию, остальные лечились нерегулярно. До начала исследования и через 3 месяца определяли в крови содержание

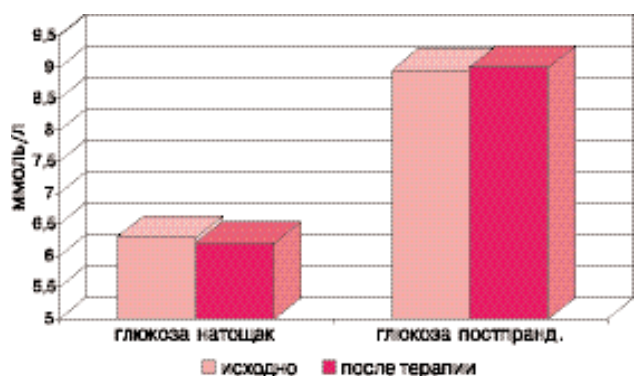
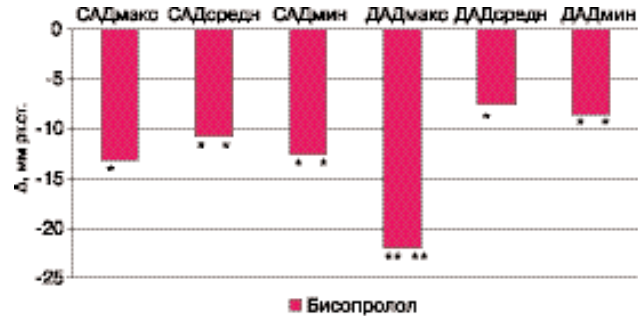


Рис. 3 Влияние 12-недельной терапии бисопрололом на показатели углеводного обмена (n=30).



Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; Δ – изменение показателя.

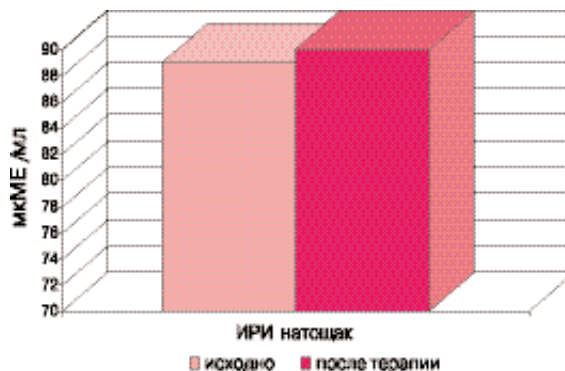
Рис. 2 Динамика СМАД н. на фоне 12-недельной терапии бисопрололом (n=30).

общего ХС (ОХС), ХС ЛВП, ХС ЛНП, ТГ, уровня глюкозы крови натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой, инсулина, проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и исследование ПГМ.

Результаты и обсуждение

Монотерапия бисопрололом привела к достоверному снижению среднего максимального и минимального систолического АД (САД) в ночное время (н.) (рисунки 1, 2): со $116,8 \pm 12$ до $106 \pm 9,3$ мм рт.ст. – $\Delta = -10,8 \pm 3,9$ мм рт.ст. ($p < 0,05$); со $141,8 \pm 12,5$ до $128 \pm 12,3$ мм рт.ст. – $\Delta = -13,2 \pm 0,2$ мм рт.ст. ($p < 0,05$); со $101,2 \pm 12$ до $89,8 \pm 9,5$ мм рт.ст. – $\Delta = -12,6 \pm 3,5$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), соответственно. В дневное время (д.) суток среднее и минимальное САД снизилось, но достоверности не получено, а максимальное САД снизилось достоверно со $163,8 \pm 10,2$ до $157,9 \pm 19,7$ мм рт.ст. – $\Delta = -6,1 \pm 9,3$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). Диастолическое АД (ДАД) также достоверно снижалось в ночные часы: среднее с $67 \pm 11,5$ до $60,6 \pm 6,5$ мм рт.ст. – $\Delta = -7,6 \pm 5,1$ мм рт.ст. ($p < 0,05$); максимальное с $90,6 \pm 16,7$ до $68,6 \pm 6,5$ мм рт.ст. – $\Delta = -22 \pm 10,2$ мм рт.ст. ($p < 0,01$); минимальное с $58,8 \pm 5,8$ до $50,2 \pm 4,1$ мм рт.ст. – $\Delta = -8,6 \pm 1,1$ мм рт.ст. ($p < 0,05$); в дневные только максимальное его значение со $108,4 \pm 15,3$ до $95,8 \pm 8,8$ мм рт.ст. – $\Delta = -13,4 \pm 7,5$ мм рт.ст. ($p < 0,05$).

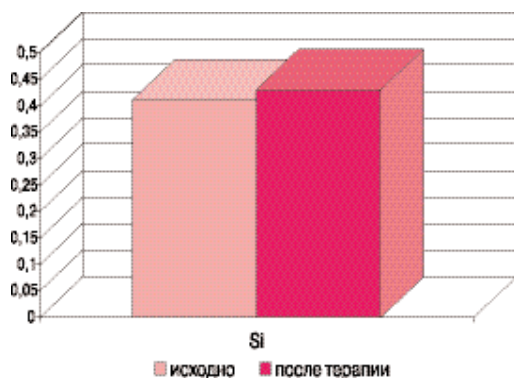
Показатели нагрузки давлением – индекс времени (ИВ) в дневные часы в среднем снизились



Примечание: ИРИ – иммунореактивный инсулин.

Рис. 4 Динамика уровня инсулина натощак на фоне 12-недельной терапии бисопрололом.

Метаболические нарушения



Примечание: Si – гликемический индекс.

Рис. 5 Динамика гликемического индекса на фоне 12-недельной терапии бисопрололом.

достоверно: ИВсрАД – $\Delta = -16,1 \pm 1,2$ ($p < 0,05$), индекс площади (ИП)срАД – $\Delta = -30,1 \pm 5,1$ ($p < 0,05$). Это снижение произошло за счет уменьшения по показателям САД. Достоверно снизились ИВ САД – $\Delta = -17,3 \pm 7,1$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) и ИП САД – $\Delta = -60,7 \pm 6,7$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). А ИВ и ИП ДАД в дневные часы достоверно не изменились. Однако в ночные часы суток достоверно снизились все показатели ИВ и ИП САД и ДАД: ИВ срАД – $\Delta = -28,3 \pm 3,2$ ($p < 0,01$); ИП ср АД – $\Delta = -77,2 \pm 6,2$ ($p < 0,005$); ИВ САД – $\Delta = -22,3 \pm 5,1$ ($p < 0,05$); ИП САД – $\Delta = -62,2 \pm 16,6$ ($p < 0,05$); ИВ ДАД – $\Delta = -8,6 \pm 1,1$ ($p < 0,05$); ИП ДАД – $\Delta = -30,5 \pm 3,3$ ($p < 0,01$).

Показатели вариабельности (Var) суточного ритма САД и ДАД в ночные часы достоверно не менялись, а в дневные часы Var достоверно снизилась как САД, так и ДАД: Var САД – $\Delta = -2,4 \pm 0,3$ ($p < 0,05$); Var ДАД – $\Delta = -2,7 \pm 1,2$ ($p < 0,05$); Var ср АД – $\Delta = -2,2 \pm 0,1$ ($p < 0,05$).

На фоне лечения бисопрололом достоверно увеличилась степень ночного снижения САД и ДАД: суточный индекс (СИ) САД – $\Delta = 10,2 \pm 5$ ($p < 0,05$); СИ ДАД – $\Delta = 9,5 \pm 8,4$ ($p < 0,05$); СИ срАД – $\Delta = 8,1 \pm 4,3$ ($p < 0,05$). И если по САД и ДАД большинство пациентов относились к non-dipper (недоста-

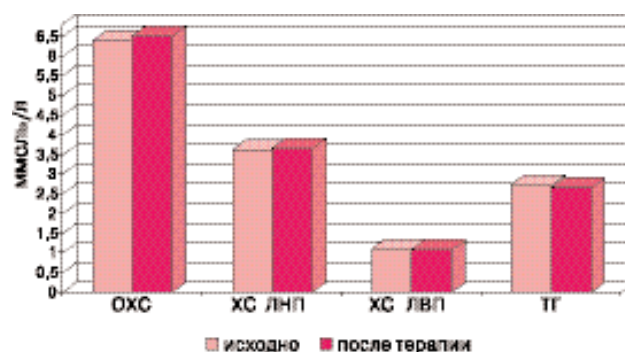


Рис. 6 Динамика показателей липидного обмена на фоне 12-недельной терапии бисопрололом.

точно снижалось АД в ночное время), то на фоне терапии бисопрололом СИ стал соответствовать dipper (степень ночного снижения стала соответствовать норме).

По данным электрокардиограммы не было отмечено нарушения проводимости и резкого снижения ЧСС. Средняя ЧСС достоверно снизилась с $78,4 \pm 7,16$ уд/мин до $63,2 \pm 5,18$ уд/мин ($p < 0,01$).

В результате монотерапии бисопрололом у больных с МС отсутствовала достоверная динамика показателей глюкозы плазмы натощак и ее постпрандиального уровня – $6,3 \pm 0,8$ и $6,21 \pm 0,5$ ммоль/л, $8,9 \pm 1,6$ и $9,1 \pm 1,7$ ммоль/л, соответственно (рисунок 3). Уровень инсулина натощак и показатель чувствительности тканей к инсулину – гликемический индекс, также существенно не менялись: до лечения – $89,45 \pm 6,47$ и $92,37 \pm 5,98$ мкМЕ/мл, после лечения – $0,41 \pm 0,03$ и $0,43 \pm 0,01$, соответственно (рисунки 4, 5).

Параметры липидного обмена, в результате терапии бисопрололом, в среднем по группе достоверно не изменились: ОХС – $6,38 \pm 1,08$ ммоль/л до терапии и $6,59 \pm 1,37$ ммоль/л через 3 месяца на фоне лечения Конкором®; ХС ЛНП до терапии $3,61 \pm 1,25$ и через 3 месяца – $3,65 \pm 0,96$, ТГ – $2,73 \pm 1,12$ ммоль/л и $2,65 \pm 1,37$ ммоль/л; ХС ЛВП –

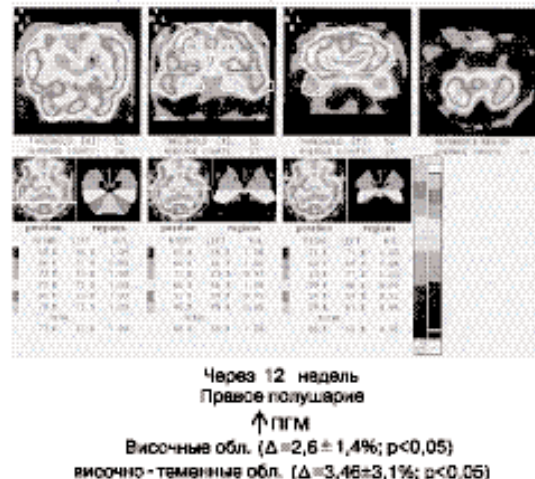
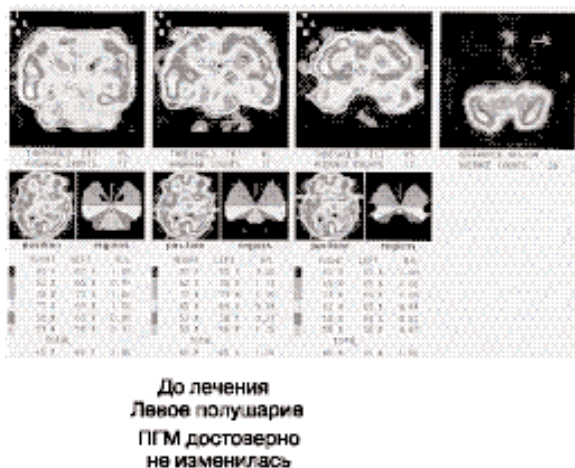


Рис. 7 Динамика состояния ПГМ на фоне 12-недельной терапии бисопрололом.

В.Б. Мычка, ... β -адреноблокаторы при метаболическом синдроме...

1,08 $\pm$ 1,12 и 1,06 $\pm$ 1,37 ммоль/л (рисунок 6).

На фоне приема бисопролола масса тела и окружность талии существенно не менялись. За время наблюдения ни один пациент не выбыл из исследования из-за возникновения каких-либо побочных явлений.

Результаты изучения ПГМ до начала приема бисопролола выявили дефект накопления препарата. В среднем по группе он составлял 23,7 $\pm$ 8% от максимума. Локализация типична для пациентов с АГ — теменные области слева (94% пациентов) и прилегающие к ним отделы: теменно-затылочные слева (4%), лобно-теменные слева (3%), теменные отделы справа — 7%. У 6 (20%) пациентов дефекты ПГМ наблюдались в обоих полушариях головного мозга. Межполушарная асимметрия составляла в среднем — 20,3 $\pm$ 4,7%. Через 12 недель терапии Конкором® произошло некоторое уменьшение дефекта ПГМ до 21,4 $\pm$ 6,9% (рисунок 7). Локализация изменений существенно не изменилась. Межполушарная асимметрия также достоверно не менялась,

составляя — 20,1 $\pm$ 5,2%. Таким образом, терапии Конкором® на протяжении 12 недель не вызвала достоверно значимых изменений в ПГМ у всех больных по сравнению с исходным состоянием. Имеющиеся в литературе сведения о снижении ПГМ получены в результате короткого курса лечения β -АБ. Вероятно, снижение ПГМ происходит вследствие уменьшения СВ, к которому приводит терапия β -АБ. Дальнейшее ее восстановление или даже улучшение, возможно, связаны с уменьшением периферического сосудистого сопротивления на фоне более длительной терапии β -АБ и снижением системного АД. Отсутствие негативного влияния на ПГМ определяет безопасность применения бисопролола у больных с высоким риском развития мозговых инсультов. Как известно из литературных данных, этот риск у лиц с МС и СД-2 повышен в 4-7 раз по сравнению с популяцией.

Метаболически нейтральное действие бисопролола позволяет рекомендовать его назначение больным с сопутствующими нарушениями углевод-

Литература

- Jonas M, Reicher-Reiss H, Royko V, et al. Usefulness of beta-blocker therapy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1273-7.
- ISIS-1. First International Study of Infarct survival Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 2: 57-66.
- The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomized placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985; 6: 199-226.
- Hjalmarson A, Esmefeldt D, Helritz J, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double blind randomized trial. *Lancet* 1981; 2: 823-7.
- CIBIS-II Investigators and Committees The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II: a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *Br Med J* 1998; 317: 713-9.
- Janka HU, Ziegler AG, Disselhoff G, Mehnert H. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria and haemoglobin A1, in non-insulin-dependent diabetics. *J Cardivasc Pharmacol* 1986; 8 (Suppl 11): S96-9.
- Chang PC, van Veen S, Vermeij P, van Brummelen P. Double-blind comparison of the β 1-selectivity of single doses of bisoprolol and atenolol. *J Cardivasc Pharmacol* 1986; 8 (Suppl 11): S58-60.
- Asmar RG, Kerihuel JC, Girerd XJ, Safar ME. Effect of bisoprolol on blood pressure and arterial hemodynamic hypertension. *Am J Cardiol* 1991; 68: 61-4.
- Vulpis V, Antonacci A, Prandi P, et al. The effects of bisoprolol and atenolol on glucose metabolism in hypertensive patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Minerva Med* 1991; 82: 189-93.
- Keck M. Einfluß einer selektiven vs. Nicht-selektiven Betarezeptorblockade auf das Stoffwechselverhalten bei Ausdauer- bzw. Symptomlimitierter Belastung von Patienten mit stabiler Belastungskoronarinsuffizienz und Diabetes mellitus Typ IIa. *Herz/Kreislauf* 1995; 27: 256.
- Bertel O, Marx B, Conen D. Effects of antihypertensive treatment on cerebral perfusion. *Am J Med* 1987; 82(3B): 29-36.
- Meyer JS, Rogers RL, Mortel RF. Prospective analysis of long-term control of mild hypertension in cerebral blood flow. *Stroke* 1985; 16: 6: 985-90.
- Griffith D, James IM, Newbury PA, Woollard ML. The effect of beta-adrenergic receptor blocking drugs on cerebral blood flow. *Br J Clin Pharmacol* 1970; 7: 491-4.
- Troisi E, Attanasio A, Matteis M, et al. Cerebral hemodynamics in young hypertensive subjects and effects of atenolol treatment. *J Neurol Sci* 1998; 15:159: 1: 115-9.

Поступила 11/02-2008