

Применение высокоселективного β -адреноблокатора небиволола у больных метаболическим синдромом

В.И. Маколкин

ММА им. И.М. Сеченова, Москва

Частое сочетание сердечно-сосудистых заболеваний (в частности, артериальной гипертензии, а также ишемической болезни сердца) и различных метаболических расстройств давно привлекало внимание клиницистов. Так, еще в 1923 г. Kylin [1] описал сочетание АГ, гипергликемии и гиперурикемии. В последующем клиницисты не раз обращались к этой проблеме, описывая сочетание АГ и тех или иных расстройств метаболизма, однако термина, обозначающего подобное сочетание, не было. В 1980 г. два восточногерманских ученых М. Henefeld и W. Leonhardt [2] предложили термин «метаболический синдром», однако подобное обозначение не сразу приобрело «права гражданства». В последующем, в 1988 г., в своей Бантингской лекции G. Reaven [3] говорил о синдроме «Х», имея в виду сочетание ожирения, АГ, изменений липидного и углеводного обмена, а в 1989 г. N. Caplan [4] выдвинул понятие о «смертельном квартете» (сочетание ожирения, АГ, гипертриглицеридемии и сахарного диабета 2 типа). В настоящее время термин «метаболический синдром» используется повсеместно, и нет попыток изменить терминологию применительно к упоминаемой патологии.

Критерии метаболического синдрома (МС) неоднократно менялись. Достаточно упомянуть критерии ВОЗ 1999 г., критерии Европейской группы по изучению инсулинорезистентности (EGIR 1999 г.), критерии АТР III 2001 г. (Adult Treatment Panel III), модифицированные критерии АТР III (ГНИЦ профилактической кардиологии, Москва). В 2005 г. Международная диабетическая федерация (IDF) предложила критерии, принятые в настоящее время повсеместно, согласно которым диагноз МС может ставиться, если имеется абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин более 94 см, у женщин – более 80 см) и любые два из четырех перечисленных ниже признаков:

- триглицериды выше 155 мг/дл (1,7 ммоль/л), или же проводится гиполипидемическая терапия;
- холестерин липопротеидов высокой плотности ниже 39/50 мг/дл (1,03/1,29 ммоль/л) для мужчин/женщин соответственно;
- САД выше 130 и/или ДАД выше 85 мм рт. ст.;
- уровень глюкозы в плазме более 101 мг/дл (5,6 ммоль/л).

Связь МС и СД 2 типа несомненна: при прогрессировании нарушения толерантности к глюкозе (что является составной частью МС) развивается СД 2 типа. Однако имеется некое различие между этими состояниями: МС при соответствующих лечебных мероприятиях может претерпеть

обратное развитие, тогда как СД является необратимым состоянием. СД 2 типа, как правило, сопровождается нарушением жирового обмена, с другой стороны, выделяется «европейский вариант» МС, протекающий без ожирения (и как будто бы не укладывающийся в принятые критерии МС, но, тем не менее, существующий). Не следует забывать и о нарушениях липидного обмена у больных СД, а также то, что 80 % больных СД страдает АГ. В работе [5] приводятся подробные данные о взаимоотношениях МС и СД и делается вывод, что МС не только повышает риск развития СД, но и при наличии АГ, нарушений углеводного, липидного обмена и нарушений гемостаза приводит к повышению риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. В этой связи вполне уместно предлагается новый термин – «кардиометаболический континуум» [6] по аналогии с «сердечно-сосудистым континуумом», уже получившим «права гражданства».

Метаболический синдром в популяции встречается в 10–24 % случаев, однако при его выявлении АГ присутствует более чем в половине случаев. В то же время вероятность развития АГ у лиц с избыточной массой тела на 50 % выше, нежели у лиц с нормальной массой тела (данные Фремингемского исследования). Сочетание АГ и метаболических нарушений несет в себе угрозу преждевременной инвалидизации и смерти от сердечно-сосудистых осложнений. Так, если при СД 2 типа без сопутствующей АГ риск развития ИБС и мозгового инсульта (МИ) повышается в два-три раза, хронической почечной недостаточности – в 15–20 раз, полной потере зрения – в 10–20 раз, то в случае присоединения АГ риск этих осложнений возрастает еще в два-три раза. Таким образом, коррекция АД становится первостепенной задачей в лечении больных МС и СД 2 типа.

Согласно современным представлениям в основе МС лежит инсулинорезистентность с последующим компенсаторным увеличением инсулина в крови (гиперинсулинемия), что вызывает повышение уровня АД посредством нескольких механизмов:

- инсулин активирует симпатическую нервную систему (СНС);
- повышает реабсорбцию натрия и воды в проксимальных канальцах почек, что приводит к гипervолемии;
- усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов (будучи митогенным фактором), что сужает их просвет и приводит к повышению ОПСС;
- блокирует активность Na-K-АТФазы и Ca-Mg-АТФазы, тем самым увеличивая внутриклеточное содержание Na⁺ и Ca²⁺ и повышая чувствительность сосудов к действию вазоконстрикторов, что в еще большей степени приводит к росту ОПСС.

Возрастание ОПСС приводит к снижению почечного кровотока, что вызывает активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). РААС, по существу, играет исключительно важную роль в следующей цепи событий: «повреждающие факторы $\Rightarrow$ оксидативный стресс $\Rightarrow$ эндотелиальная дисфункция $\Rightarrow$ активация РААС $\Rightarrow$ нарушение баланса оксид азота/АТ II $\Rightarrow$ усиление оксидативных реакций $\Rightarrow$ дальнейшее усугубление дисфункции эндотелия $\Rightarrow$ патологические процессы в органах-мишенях».

Связь гиперинсулинемии и повышения АД доказывалась еще и фактом большой вероятности развития АГ у здоровых лиц, имеющих гиперинсулинемию [7, 8].

Несомненное участие в прогрессировании АГ при МС вносит дисфункция эндотелия (ДЭ), раз-

вивающаяся в условиях инсулинорезистентности и выражающаяся в снижении секреции оксида азота (NO) и повышении секреции мощнейшего вазоконстриктора – эндотелина-1. Придается также значение лептину – гормону, синтезируемому адипоцитами висцеральной жировой ткани. В настоящее время хорошо известно, что уровень лептина тесно коррелирует с величиной индекса массы тела, АД, содержанием ангиотензина и норадреналина плазмы крови.

АГ у больных МС имеет ряд особенностей, которые следует учитывать при назначении антигипертензивной терапии: отсутствие ночного снижения АД (non dippers); высокий уровень пульсового АД; АГ сопровождается тахикардией в покое; гипертрофия миокарда сопровождается концентрическим ремоделированием левого желудочка сердца; высокое ОПСС сочетается с нормальным сердечным выбросом. У больных МС с более выраженными изменениями углеводного обмена (вплоть до развития СД 2 типа) часто отмечаются поражения органов-мишеней в виде уже упоминавшегося ремоделирования левого желудочка, а также микроальбуминурии, поражения сосудов глазного дна, сниженной эластичности и увеличенной жесткости сосудов.

Нормализация АД при МС оправдана не только в связи с неблагоприятным воздействием АГ на органы-мишени, но еще и потому, что АГ, возможно, имеет прямое отношение к формированию МС (а возможно, и СД 2 типа), являясь пусковым моментом в развитии этих состояний. Антигипертензивная терапия, таким образом, может рассматриваться как патогенетическая терапия МС.

АГ у больных МС имеет ряд особенностей, которые следует учитывать при назначении антигипертензивной терапии:

- отсутствует ночное снижение АД (non dippers);
- уровень пульсового АД – высокий;
- АГ сопровождается тахикардией в покое;
- гипертрофия миокарда сопровождается концентрическим ремоделированием левого желудочка сердца;
- высокое ОПСС сочетается с нормальным сердечным выбросом.

При развитии СД 2 типа часто отмечаются поражения органов-мишеней в виде уже упоминавшегося ремоделирования левого желудочка, а также микроальбуминурией, поражением сосудов глазного дна, сниженной эластичностью и увеличенной жесткостью сосудов. Целый ряд многоцентровых исследований с большой убедительностью демонстрирует целесообразность активной антигипертензивной терапии у таких больных. Было показано, что интенсивный контроль АД позво-

ляет снизить частоту неблагоприятных исходов. Так, в исследовании SHEP [7] было показано, при лечении 583 больных СД 2 типа диуретиками (хлорталидон) и β-адреноблокаторами (атенолол) или резерпином по сравнению с плацебо количество неблагоприятных исходов со стороны сердечно-сосудистой системы значительно снизилось. Аналогичные данные были получены при использовании антагонистов кальция в исследовании Syst-Eur [8]. Так, в подгруппе пожилых лиц с СД терапия нитрендипином достоверно снижала не только риск смерти, зависящей от сердечно-сосудистых осложнений, но и вероятность развития нефатальных «событий». В исследовании HOPE [9] у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (38 %) имелся СД; ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) рамиприл достоверно уменьшал число неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо, достоверно снижал общую смертность и частоту микрососудистых осложнений. В исследовании HOT [10] было показано, что наиболее низкое количество сердечно-сосудистых осложнений в группе больных, страдающих СД, было получено при наибольшем снижении АД. В исследовании ABCD [11] в группе с интенсивным снижением АД (ДАД – 75 мм рт. ст.) по сравнению с группой умеренного снижения АД (ДАД – 80–89 мм рт. ст.) общая смертность пациентов была ниже. Точно так же в исследовании UKPDS [12] у больных с более «жестким» контролем АД (в среднем 144/82 мм рт. ст.) было достоверно меньше инсультов (на 44 %) и сердечной недостаточности (на 66 %), а также микрососудистых осложнений (на 37 %), нежели в группе больных, где снижение АД было менее интенсивным (в среднем 154/87 мм рт. ст.). Все это привело к тому, что в современных международных и отечественных Рекомендациях по диагностике, профилактике и лечению артериальной гипертонии целевыми уровнями АД для больных СД считают значения АД не более 130/80 мм рт. ст., а при наличии протеинурии более 1 г/сут – не выше 125/75 мм рт. ст.

Представляются весьма значимыми требования к антигипертензивному препарату у больных с МС и СД. Антигипертензивный препарат для таких больных должен отвечать следующим требованиям:

- механизм действия должен:
 - уменьшать реабсорбцию Na⁺ и воды;
 - не усиливать дисфункцию эндотелия;
 - не активировать СНС;
- эффективно контролировать АД в течение суток, улучшая профиль АД;
- обеспечивать защиту органов-мишеней;
- не влиять отрицательно на липидный, углевод-

Информация о препарате

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

Кардиоселективный β1-адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами.

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 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 (Berlin-Chemie AG/Menarini Group)

Небиволол
Таблетки 5 мг № 14

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, синусовая брадикардия (менее 45–50 уд./мин), артериальная гипотензия, кардиогенный шок, синдром слабости синусового узла; АВ-блокада II–III степени, рефрактерная к лечению тяжелая сердечная недостаточность; нарушение периферического кровообращения, синоатриальная блокада, 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.

ный, пуриновый обмена (быть метаболически нейтральным).

Учитывая большое участие в патогенезе АГ при МС и СД повышенной активности СНС, следует рассмотреть вопрос о возможности применения в лечении данной категории больных β -адреноблокаторов. Целесообразность применения этой группы препаратов вполне очевидна, так как β -адреноблокаторы у таких больных:

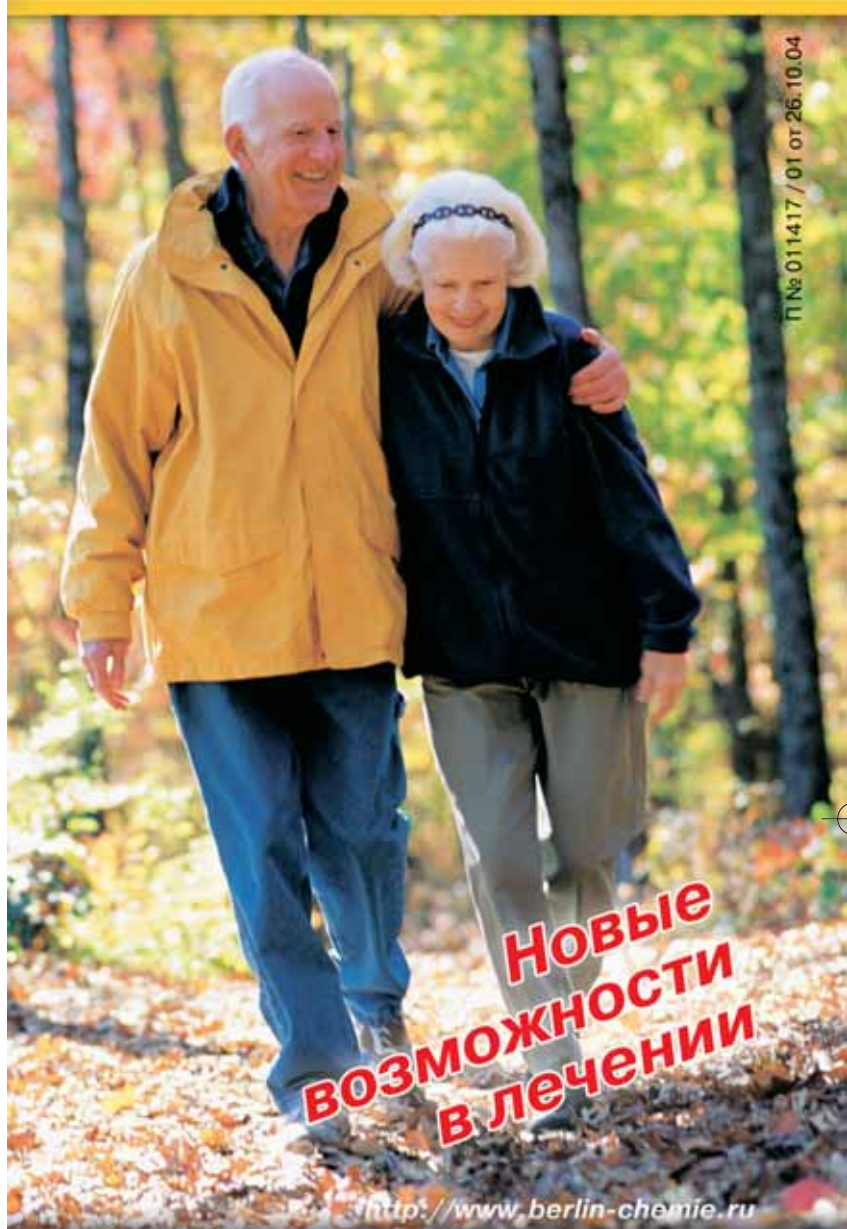
- осуществляют профилактику жизнеопасных аритмий и внезапной смерти;
- препятствуют развитию эпизодов ишемии миокарда;
- снижают риск развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта.

Имеющиеся в литературе данные убеждают в этом с очевидностью. Так, в шести крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях изучено влияние β -адреноблокаторов на прогноз больных СД, имеющих ХСН [13]. Выявлено достоверное снижение риска смертности у таких больных (ОР 0,84). Имеющийся опыт (уже упоминавшееся ранее исследование UKPDS) также свидетельствует о благоприятном действии атенолола при СД 2 типа. Однако следует учесть, что атенолол не является метаболически нейтральным препаратом, поэтому было бы весьма перспективным использование у больных МС и СД метаболически нейтральных β -адреноблокаторов (о чем уже говорилось выше). Совершенствование этой группы препаратов (препараты III поколения) привело к созданию неселективного β -адреноблокатора карведилола и высокоселективного препарата – небиволола, обладающих вазодилатирующими свойствами и, возможно в связи с этим, по-иному влияющих на чувствительность тканей к инсулину. Действительно, в работах [14, 15] указывается, что карведилол увеличивает чувствительность тканей к инсулину (т. е. снижает инсулинорезистентность). Эту способность карведилола связывают с β_1 -адреноблокирующей активностью, которая может быть особенно выражена в сочетании с блокадой β_2 -адренорецепторов [14]. Несколько иной механизм снижения инсулинорезистентности у небиволола. Индукция небивололом оксида азота обуславливает периферическую вазодилатацию и повышение утилизации глюкозы периферическими мышцами. Антигипертензивный эффект небиволола и его метаболическая нейтральность у больных МС и СД 2 типа убедительно продемонстрирована в ряде исследований. В весьма обстоятельной работе [16] у больных СД 2 типа до и после назначения небиволола проводилось определение инсулинорезистентности с помощью клемп-теста. Было показано, что улучшение чувствительности к инсулину происходит у 78,6 % больных, получавших небиволол. Отмечено также, что при сочетании СД 2 типа с ИБС после лечения небивололом происходит достоверное снижение индекса нарушения секторальной сократимости левого желудочка сердца. Достоверность связи между уменьшением нарушений сократимости и применением атенолола подтверждается тем, что отмена небиволола и возвращение к применению атенолола сопровождается возвратом исходного уровня нарушений секторальной сократимости. Делается вывод о возможности применения β -адреноблокаторов не менее чем у 80 % больных СД 2 типа (известно, что у стольких больных СД 2 типа продолжительность жизни определяется наличием ИБС), при этом подобный препарат должен иметь свойства селективного β_1 -адреноблокатора и обладать вазодилатирующими свойствами, не связанными с внутренней симпатомиметической активностью. В другой работе [17] назначение больным

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 obstructивными заболеваниями легких**



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

МС небиволола в дозе 5 мг в течение 24 недель привело к достоверному снижению среднего, максимального и минимального САД и ДАД в дневные часы и максимального САД и ДАД в ночные часы. Монотерапия небивололом привела к достоверному снижению вариабельности САД и ДАД в дневные и ночные часы. Назначение лишь одного небиволола в качестве антигипертензивного средства позволило достичь целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст.) у 70 % больных, что следует признать весьма удовлетворительным результатом. На фоне приема небиволола уровень глюкозы, определяемый натощак, практически не менялся по сравнению с исходным уровнем, в то же время постпрандиальный уровень глюкозы достоверно уменьшился. Отмечено также достоверное снижение уровня инсулина, уровень С-пептида также снизился (но не достоверно). Липидный спектр не претерпел каких-либо сдвигов, за исключением достоверного снижения триглицеридов. Точно так же не изменился уровень мочевой кислоты. Все это свидетельствует о метаболической нейтральности небиволола при назначении больным СД 2 типа. В исследовании [18, 19] проводилось сравнительное изучение антигипертензивной и антиишемической эффективности небиволола и метопролола-тарtrate у больных СД 2 типа, сочетавшимся с ИБС и АГ. Оба препарата эффективно снижали АД, причем по числу респондеров небиволол превосходил метопролол (78,4 % против 66,5 %). Небиволол в суточной дозе 5–7,5 мг более выраженно, чем метопролол в суточной дозе 75–100 мг, по данным СМАД уменьшал средние показатели САД и ДАД в дневной, ночной период и за сутки в целом. Оба препарата в равной мере уменьшали вариабельность АД, в большей степени влияя на вариабельность САД за день. Гемодинамические эффекты метопролола были обусловлены снижением сердечного индекса (на 12 %) и незначительного повышения ОПСС (на 8,7 %), тогда как небиволол не изменял сердечный индекс, но уменьшал ОПСС (на 11,2 %). Оба препарата отличались метаболической нейтральностью, однако небиволол достоверно снижал уровень триглицеридов (на 19,2 %). Метаболическая нейтральность небиволола была также подтверждена в работе [20]: так, эффективная терапия небивололом больных с 1–2 степенью повышения АД не изменила исходные уровни глюкозы и холестерина. Исследование GEMINI (The Glicemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives), проведенное G. Bakris и соавт. [21], еще раз подтвердило правомерность применения β-адреноблокаторов при лечении АГ у больных СД 2 типа и соответственно МС. Следует четко представлять, что β-адреноблокаторы, не имеющие сосудорасширяющей активности, повышают риск развития СД и ухудшают течение МС вследствие усиления инсулинорезистентности периферических тканей и развития дислипидемии, поэтому их следует избегать при лечении АГ и ИБС у такой категории больных. Селективные β-адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами (небиволол), наряду с эффективным антигипертензивным действием, способны улучшать показатели угле-

водного и липидного обмена и повышать чувствительность тканей к инсулину. Таким образом, широко распространенное мнение, что β-адреноблокаторы противопоказаны при МС и СД 2, глубоко ошибочно, так как различные препараты этой большой группы слишком разнятся.

Литература

1. Kylin E. Studien uber das Hypertonie-Hyperglykamie-Hyperurikamie syndrom. Zentralbl Inn Med 1923;44:105–127.
2. Henefeld V, Leonhardt W. Das metabolische Syndrome. Deutsch Ges Wes 1980;36:545–51.
3. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595–1607.
4. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. Arch Intern Med 1989;149:1514–1520.
5. Бритов А.Н., Уметов М.А. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме. Возможности антигипертензивной терапии // РМЖ. 2005. № 26. С. 1713–1720.
6. Артериальная гипертензия: проблемы и решения // Международный медицинский бюллетень. 2003. № 15.
7. Skarfors ET, Litbell HO, Selinus I. Risk factors for the development of hypertension: a 10-year longitudinal study in middle-aged men. J Hypertens 1991;9:217–23.
8. Lissner I, Bengtsson C, Lapidus L et al. Fasting insulin in relation to subsequent blood pressure changes and hypertension in women. Hypertension 1992;20:797–801.
9. Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and Micro-Hope substudy. Lancet 2000;355:253–9.
10. Hansson L, Zanchetty A, Carruthers Sg et al. Effect of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351:1755–62.
11. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Diabetes Care 2000;23 (suppl.2):54–64.
12. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ 1998; 317:703–13.
13. Haas SL, Vos T, Gilbert RE et al. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. Am Heart J 2003 Nov;146 (5):848–53.
14. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: Do we have to redefine the role of β-blocking agents? Amer J Card. 1998;11:1258–65.
15. Чихладзе Н.М., Чазова И.Е. Возможности применения бета-адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами у больных с артериальной гипертензией // Consilium medicum. 2004. № 2. С. 39–41.
16. Александров А.А. β-блокаторы и сахарный диабет: август 2004 // РМЖ. 2004. № 15. С. 953–956.
17. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. Media medica. 2004.
18. Ахмедова О.О., Маколкин В.И., Петрий В.В. Клинические и метаболические эффекты кардиоселективных бета-адреноблокаторов небиволола и метопролола у больных артериальной гипертензией и ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Кардиология. 2003. № 2. С. 40–43.
19. Ахмедова О.О., Гаврилов Ю.В., Маколкин В.И. и соавт. Антигипертензивная эффективность бета-блокаторов метопролола и небиволола при монотерапии у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Российский кардиологический журнал. 2003. № 2. С. 43–47.
20. Кириченко А.А., Миронова Е.В. Антигипертензивная эффективность и переносимость небиволола // Кардиология. 2002. № 12. С. 35–37.
21. Bakris G. Metaboliiceffects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. JAMA 2004;292:2227–36.