ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

РОЛЬ ВАЗОДИЛАТИРУЮЩИХ БЕТА-БЛОКАТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И КАРДИО-МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

A. A. Taylor[1], *G.L. Bakris*[2]
Отдел Медицины, Фармакологии и Молекулярной физиологии, Байлор-Колледж[1], Хьюстон, США; Секция заболеваний АГ, Медицинский центр Университета Чикаго[2], Иллинойс, США

Резюме

У значительной части взрослого населения США имеет место кардио-метаболический синдром, а распространенность сахарного диабета 2 типа и ожирения достигает масштабов эпидемии. Гипертензия, патогенетически тесно связанная с нарушениями метаболизма, является важным независимым предиктором риска развития сахарного диабета 2 типа. Кроме того, гипертензия играет ведущую роль в повышении сердечно-сосудистого риска у пациентов с кардио – метаболическим синдромом. Контроль артериального давления у больных с кардио – метаболическим синдромом и диабетом является ведущим компонентом снижения суммарного сердечно-сосудистого риска. Тем не менее, агрессивное лечение гипертензии у этих пациентов зачастую связано с определенными трудностями. Наличие сопутствующих сахарного диабета и кардио-метаболического синдрома, как правило, ассоциируется с неадекватным контролем артериального давления. Возможность терапии β-блокаторами в данной группе больных остается предметом жарких дискуссий в связи с отрицательными метаболическими эффектами, нередко сопровождающими прием традиционных β-блокаторов. В то же время, согласно имеющимся данным, вазодилатирующие β-блокаторы обладают либо метаболической нейтральностью, либо более благоприятными метаболическими и общими эффектами по сравнению с традиционными β-блокаторами без вазодилатирующей активности. Применение вазодилатирующих препаратов делает возможной терапию β-блокаторами даже в тех клинических группах, для которых ранее β-блокаторы не считались препаратами выбора. Это имеет важное клиническое значение, поскольку для успешного лечения гипертензии у пациентов с кардио-метаболическим синдромом или сахарным диабетом 2 типа необходимо дальнейшее расширение диапазона имеющихся антигипертензивных средств.

Ключевые слова: бета-блокаторы, сахарный диабет, гипертензия, кардио-метаболический синдром, небиволол, вазодилатирующие β-блокаторы.

Кардио-метаболический синдром имеет место у значительной части взрослого населения США – от 35% до 39%, по критериям исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) [1]. Кроме того, распространенность сахарного диабета 2 типа и ожирения в США достигает в настоящее время масштабов эпидемии [2]. Поскольку распространенность кардио-метаболического синдрома и диабета увеличивается с возрастом [3], ожидается, что в ближайшие несколько десятилетий число американцев, страдающих этими заболеваниями, будет нарастать в связи с прогрессирующим старением населения.

Гипертензия патогенетически тесно связана с кардио-метаболическим синдромом и диабетом. Как уровень артериального давления, так и его прогрессирующее повышение являются важными независимыми предикторами риска развития сахарного диабета 2 типа [4]. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) частота развития диабета 2 типа у лиц с гипертензией была почти вдвое выше, чем у участников с нормальным артериальным давлением [5]. Высокое артериальное давление, наряду с абдоминальным ожирением, низкими уровнями холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), гипертриглицеридемией, инсулинорезистентностью и гипергликемией, является ключевым компонентом кардио-метаболического синдрома [6]. Кроме того, гипертензия играет ведущую роль в повышении риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с кардио-метаболическим синдромом. По данным исследования ARIC, гипертензия, наряду с гипертриглицеридемией, не только является ведущим независимым фактором риска прогрессирования атеросклероза, но и в наибольшей степени повышает риск ССЗ при наличии других компонентов кардио-метаболического синдрома [7].

Таким образом, снижение повышенного артериального давления у пациентов с кардио-метаболическим синдромом и сахарным диабетом является ключевым компонентом снижения суммарного сердечно-сосудистого риска. В исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study Group) жесткий контроль артериального давления (<150/85 мм рт. ст.) приводил к достоверному снижению частоты осложнений, связанных с диабетической макроангиопатией, по сравнению с менее агрессивным контролем давления (<180/105 мм рт. ст.) [8]. В частности, в группе жесткого контроля артериального давления отмеча-

лось достоверное снижение частоты фатального и нефатального инсульта на 44%, а также недостоверное снижение частоты инфаркта миокарда на 21% [8]. В то же время последние проспективные данные исследования UKPDS свидетельствуют о том, что для сохранения этого благоприятного эффекта необходим длительный, постоянный, жесткий контроль артериального давления [9].

У пациентов с гипертензией и кардио-метаболическим синдромом либо сахарным диабетом жесткий контроль артериального давления представляет собой непростую задачу по ряду причин. Известно, что наличие сопутствующего диабета и кардио-метаболического синдрома ассоциируется с большей частотой неадекватного контроля давления [10]. В исследовании Global Cardiometabolic Risk Profile in Patients with hypertension disease, куда вошли 3370 пациентов с гипертензией, артериальное давление было контролируемым менее чем у 33% участников [10]. Одной из причин неадекватного контроля давления в данной клинической группе является необходимость приема нескольких препаратов. Последняя, в свою очередь, обусловлена выраженным повышением артериального давления либо наличием сопутствующей патологии, что делает невозможным назначение отдельных лекарственных средств или увеличивает риск развития побочных эффектов некоторых препаратов. В исследовании UKPDS для достижения строгого контроля артериального давления требовался прием, в среднем, не менее 3 антигипертензивных средств [8]. Риск развития метаболических нарушений у больных с сахарным диабетом и кардио-метаболическим синдромом достаточно высок при приеме ряда антигипертензивных препаратов. Совместное назначение лекарственных средств может также привести к потенцированию их побочных эффектов. Таким образом, выбор препаратов для стартовой и долгосрочной комбинированной терапии артериальной гипертензии у больных с кардио-метаболическим синдромом и сахарным диабетом представляет собой актуальную клиническую задачу [11].

Метаболические эффекты традиционных β-блокаторов

Согласно данным Седьмого доклада Объединенного Национального Комитета по профилактике, диагностике и лечению повышенного артериального давления (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; JNC-7) [12], пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском и гипертензией рекомендован прием β-блокаторов. В то же время целесообразность назначения β-блокаторов больным с кардио-метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа остается предметом жарких дискуссий [11, 13]. По результатам объединенного анализа данных различных клинических исследований [14-19], прием традиционных β-блокаторов нередко сопровождается отрицательной динамикой со стороны уровней глюкозы, инсулина и различных показателей углеводного и липидного обмена. Так, по данным мета-анализа более 400 клинических исследований, выполненных в 1966-1993 гг., терапия традиционными β-блокаторами ассоциируется с повышением уровней триглицеридов плазмы и снижением плазменной концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [16]. Антигипертензивная терапия такими препаратами, как метопролол, атенолол, пропранолол и пиндолол, способна снижать чувствительность к инсулину [18]. В исследовании метопролола сукцината у пациентов с эссенциальной гипертензией было продемонстрировано, что, по данным метода эугликемического гипергликемического клэмпа – т.н. "золотого стандарта" для оценки чувствительности к инсулину [18], индекс чувствительности к инсулину за время лечения снизился на 22% (p=0,0025) [14].

Вероятность развития диабета у больных с гипертензией достаточно высока даже при приеме плацебо. Тем не менее, хорошо известно, что прием традиционных β-блокаторов может вызывать клинически значимое повышение уровней глюкозы [20] и увеличивать риск развития сахарного диабета [5, 21, 22]. В исследовании ARIC у получавших β-блокаторы пациентов с гипертензией риск развития сахарного диабета был на 28% выше, чем у не принимавших какие-либо лекарственные средства больных с гипертензией (p<0,05), даже после стандартизации по наличию диабета в семейном анамнезе и различным демографическим и клиническим характеристикам (возраст, этническая принадлежность, наличие ожирения, уровень физической активности, сопутствующая патология) [5]. При анализе данных 7998 участников исследования LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension), исходно не страдавших сахарным диабетом, было продемонстрировано, что терапия атенололом ассоциировалась с увеличением риска развития диабета на 25%, по сравнению с приемом лозартана (p<0,001) [21].

Эти данные также подтверждаются результатами двух крупных мета-анализов [23, 24]. Так, в недавно выполненный Elliott & Meyer мета-анализ [23] вошли 22 клинических исследования, включавшие преимущественно пациентов с гипертензией. Было показано, что отношение шансов (ОШ) развития сахарного диабета, по сравнению с приемом плацебо, было максимальным для терапии диуретиками (ОШ 1,30; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,07-1,58; p=0,009) и β-блокаторами (в большинстве исследований назначались атенолол либо метопролол) (ОШ 1,17; 95% ДИ 0,98-1,40; p=0,08). Минимальные значения ОШ отмечались для блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,61-0,91; p=0,003) и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермен-

та (АПФ) (ОШ 0,87; 95% ДИ 0,75-1,01; p=0,064). В выполненный Bangalore и соавторами мета-анализ [24] вошли 12 рандомизированных контролируемых клинических исследований лечения β-блокаторами, как антигипертензивными препаратами первой линии, у 94492 больных с гипертензией. Прием β-блокаторов ассоциировался с увеличением риска развития сахарного диабета на 22% (относительный риск 1,22; 95% ДИ 1,12-1,33) по сравнению с терапией другими антигипертензивными лекарственными средствами (не диуретиками) [24].

По оценкам ряда исследователей, ежегодно в США более 100 000 случаев развития сахарного диабета связано с терапией β-блокаторами и диуретиками [11]. Известно, что при приеме традиционных β-блокаторов риск сердечно-сосудистых осложнений снижается в меньшей степени, чем при приеме ряда других антигипертензивных препаратов. Принято считать, что это обусловлено неблагоприятными метаболическими эффектами β-блокаторов [11]. Согласно результатам крупных рандомизированных клинических испытаний антигипертензивной терапии, таких как LIFE [21] и ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm) [22], прием атенолола сопровождается увеличением риска смерти от ССЗ по сравнению с терапией представителями иных классов лекарственных средств. В связи с тем, что повышение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) ассоциируется с увеличением риска ССЗ, даже небольшое повышение уровней глюкозы крови может иметь клинически значимые отрицательные последствия [25].

Жесткий контроль гипертензии у пациентов с кардио-метаболическим синдромом: роль вазодилатирующих β-блокаторов

Как правило, в исследованиях, включенных в опубликованные мета-анализы, применялись традиционные β-блокаторы. В то же время следует отметить, что β-блокаторы представляют собой разнородный класс лекарственных средств, отличающихся по своим фармакологическим, гемодинамическим и метаболическим эффектам. Так, по данным выполненного Kasiske и соавторами мета-анализа [16], повышение уровня триглицеридов, наблюдавшееся для всего класса β-блокаторов, было менее выраженным для кардиоселективных β-блокаторов и препаратов с внутренней симпатомиметической активностью (ВСА). Кроме того, при терапии кардиоселективными β-блокаторами и β-блокаторами с ВСА отмечалось снижение уровней общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

Данные клинических исследований свидетельствуют в пользу того, что вазодилатирующие β-блокаторы (например, карведилол, β1/β2-антагонист с α1-блокирующим эффектом [26] и небиволол, препарат с высокой β1-селективностью и опосредованной оксидом азота (nitric oxide, NO) вазодилатирующей активностью [26-28]) обладают метаболической нейтральностью либо благоприятным метаболическим действием. Таким образом, эти препараты могут быть эффективны у пациентов с гипертензией в сочетании с высоким риском кардио-метаболического синдрома и сахарного диабета либо наличием этих заболеваний. В исследовании GEMINI (Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives) [19] у 1235 больных с гипертензией и сахарным диабетом 2 типа сравнивалась терапия карведилолом и не обладающим вазодилатирующими свойствами метопрололом. Все участники также получали блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Было продемонстрировано, что добавление карведилола к лечению блокаторами РАС, по сравнению с дополнительным назначением метопролола, сопровождалось благоприятными эффектами в отношении контроля гликемии, чувствительности к инсулину, микроальбуминурии и массы тела [19]. Так, при дополнительном назначении карведилола наблюдалось снижение оценивавшейся с помощью метода HOMA (homeostasis model of assessment) инсулинорезистентности на 9%. Различия уровня инсулинорезистентности между группами дополнительной терапии карведилолом и метопрололом достигали 7% [19]. Важно подчеркнуть, что эти различия регистрировались на фоне одновременного приема ингибиторов АПФ либо БРА – препаратов, обладающих благоприятными метаболическими эффектами. Это позволяет предположить, что метаболическое действие β-блокаторов остается клинически значимым и на фоне блокады РАС, характеризующейся положительными метаболическими эффектами [13]. Таким образом, комбинированная антигипертензивная терапия, даже включающая блокаторы РАС, может сопровождаться как более, так и менее благоприятным метаболическим действием. Одновременный прием блокаторов РАС при сравнении тех или иных β-блокаторов представляется оправданным, поскольку ингибиторы АПФ и БРА назначаются большинству пациентов с сахарным диабетом, нарушением толерантности к глюкозе и кардио-метаболическим синдромом.

Характеризующийся высокой β1-селективностью небиволол также обладает вазодилатирующими свойствами, обусловленными усилением высвобождения NO из эндотелиоцитов [29, 30]. Согласно гемодинамической теории инсулинорезистентности, вазодилатирующее действие небиволола может играть важную роль в отношении метаболических эффектов этого препарата [17]. Данная теория основывается на том, что улучшение артериальной перфузии (иными словами, уменьшение выраженности артериальной вазоконстрикции) скелетной мускулатуры улучшает чувствительность к инсулину, и что обусловленный инсули-

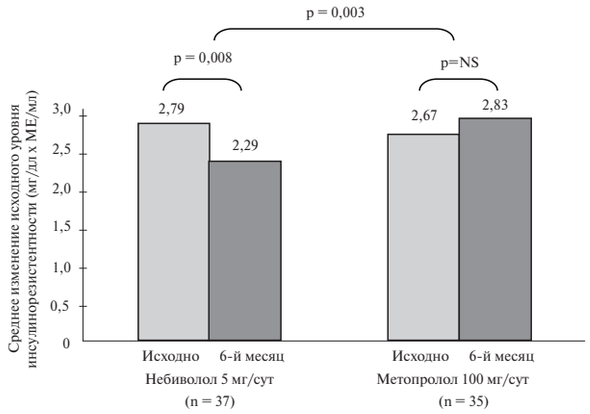

Рис. 1. Сравнительные эффекты небиволола и метопролола на инсулинорезистентность. (Адаптировано из J Hypertens [17].)

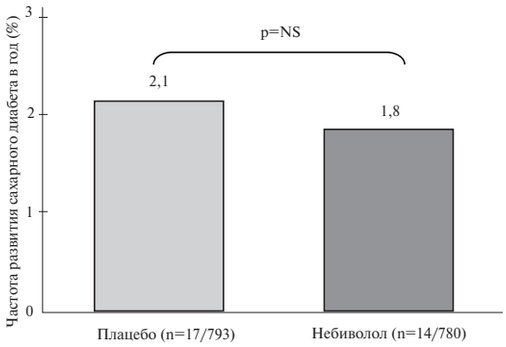

Рис. 2. Частота развития сахарного диабета при приеме плацебо и терапии небивололом в исследовании SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure). (Адаптировано из Drugs [37].)

ном захват глюкозы скелетными мышцами тесно связан с эндотелий-зависимой вазодилатацией [31]. Сравнение влияния небиволола и атенолола на чувствительность к инсулину было выполнено в двух исследованиях. В первое исследование вошли пациенты с гипертензией, нарушением толерантности к глюкозе и увеличением индекса массы тела (ИМТ) [32]. Во второе исследование были включены больные с гипертензией и сахарным диабетом 2 типа [33]. В обоих исследованиях была продемонстрирована нейтральность небиволола в отношении чувствительности к инсулину. В первом исследовании был также показан отрицательный эффект атенолола на этот показатель (снижение чувствительности к инсулину на 20%) [32]. В перекрестном исследовании, куда вошли 10 пациентов с гипертензией и диабетом 2 типа, терапия небивололом (5 мг один раз в сутки) ассоциировалась с некоторым увеличением общей чувствительности к инсулину (+0,02±1,16 мл/мин/м^2/μЕд/мл), в то время как прием эналаприла (10 мг один раз в сутки) приводил к небольшому снижению этого показателя (-0,23±0,73 мл/мин/м^2/μЕд/мл). Уровни общей и сосудистой чувствительности к инсулину при приеме небиволола и эналаприла статистически не различались. Таким образом, было продемонстрировано, что терапия небивололом, в отличие от лечения традиционными β-блокаторами, не оказывает отрицательного влияния на эти показатели [34]. По своему эффекту на чувствительность к инсулину небиволол, по меньшей мере, не уступал ингибитору АПФ эналаприлу. В то же время, с учетом небольшого числа участников, перекрестного дизайна и других ограничений данных исследований (например, назначение относительно низкой дозы атенолола (50 мг/сут) пациентам с гипертензией и сахарным диабетом 2 типа [32]), полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью [35].

В крупное двойное слепое, рандомизированное клиническое исследование, выполненное Celik и соавторами, вошли пациенты с впервые диагностированной гипертензией, нормальными значениями ИМТ и исходным отсутствием инсулинорезистентности [17]. В течение 6 месяцев участники исследования принимали небиволол (5 мг один раз в сутки) либо метопролол (100 мг один раз в сутки). Было продемонстрировано, что терапия небивололом достоверно снижала уровни инсулинорезистентности, оценивавшиеся с помощью метода HOMA (p=0,008), в то время как прием метопролола (P=NS) сопровождался статистически незначимым увеличением резистентности к инсулину. При этом различия между группами терапии достигали статистической достоверности (p=0,003);(рис.1) [17]. Метаболические эффекты небиволола также изучались у пожилых больных в крупном плацебо-контролируемом, двойном слепом, рандомизированном исследовании SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure) [36]. Согласно результатам недавно опубликованного анализа метаболических данных этого исследования, в подгруппе больных с исходно имевшимся сахарным диабетом терапия небивололом и прием плацебо ассоциировались со снижением сывороточных уровней глюкозы натощак на 0,32 ммоль/л и 0,11 ммоль/л соответственно. Среди участников, исходно не страдавших диабетом, уровни глюкозы достоверно не изменились как при лечении небивололом (0,03 ммоль/л), так и при приеме плацебо (0,05 ммоль/л) [37]. Следует отметить, что в группе небиволола, по сравнению с группой плацебо, было зарегистрировано меньше случаев развития сахарного диабета, хотя эти различия и не достигали статистической значимости (рис.2) [37]. В двух крупных плацебо-контролируемых исследованиях III фазы у больных гипертензией и сахарным диабетом (10-14% участников) либо без него было показано, что лечение небивололом как в виде монотерапии (n=909), так и в комбинации с другими антигипертензивными средствами (n=669), а также прием плацебо не сопровождались существенными изменениями уровней глюкозы крови на протя-

жении 12 недель лечения [38]. Длительный прием небиволола у больных с гипертензией, изучавшийся в 9-месячном открытом исследовании продленной терапии (extension study), также обладал метаболической нейтральностью и не сопровождался изменениями уровней глюкозы крови на протяжении всего периода наблюдения [39]. В настоящее время отсутствуют исследования, непосредственно сравнивающие метаболические эффекты небиволола с таковыми для карведилола и лабеталола.

Заключение

Потребность в создании новых антигипертензивных препаратов обусловлена необходимостью расширения имеющегося арсенала антигипертензивных лекарственных средств и предоставления больших возможностей клиницистам, стремящимся обеспечить жесткий контроль давления у пациентов с кардио-метаболическим синдромом либо сахарным диабетом 2 типа. На основании современной доказательной базы можно утверждать, что вазодилатирующие β-блокаторы – такие, как небиволол, карведилол и лабеталол, обладают либо метаболической нейтральностью, либо более благоприятными метаболическими и общими эффектами по сравнению с традиционными β-блокаторами без вазодилатирующей активности. Кроме того, вазодилатирующие β-блокаторы сохраняют метаболическую нейтральность либо благоприятное метаболическое действие в составе комбинированной антигипертензивной терапии (например, в сочетании с блокаторами РАС) у пациентов с гипертензией и сопутствующим сахарным диабетом или без такового.

Литература

1. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. // *Diabetes Care*. 2005;28:2745-2749.
2. Ballantyne CM. Increasing prevalence of obesity and clustered cardiometabolic risk: can treatment of the underlying cause reverse the trends? //*Crit Pathw Cardiol*. 2007;6:41-45.
3. Manrique CM, Lastra G, Palmer J, Stump CS, Sowers JR. Hypertension – a treatable component of the cardiometabolic syndrome: challenges for the primary care physician//*J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006;8(suppl 1):12-20.
4. Conen D, Ridker PM, Mora S, Buring JE, Glynn RJ. Blood pressure and risk of developing type 2 diabetes mellitus: the Women's Health Study//*Eur Heart J*. 2007;28:2937-2943.
5. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus: Atherosclerosis Risk in Communities Study//*N Engl J Med*. 2000;342:905-912.
6. Smith SC Jr. Multiple risk factors for cardiovascular disease and diabetes mellitus// *Am J Med*. 2007;120(suppl 1): S3-S11.
7. Golden SH, Folsom AR, Coresh J, Sharrett AR, Szklo M, Brancati F. Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study// *Diabetes*. 2002;51:3069-3076.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38//*BMJ*. 1998;317;703-713.
9. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes//*N Engl J Med*. 2008;359:1565-1576.
10. Kjeldsen SE, Naditch-Brule L, Perlini S, Zidek W, Farsang C. Increased prevalence of metabolic syndrome in uncontrolled hypertension across Europe: the Global Cardiometabolic Risk Profile in Patients with hypertension disease survey//*J Hypertens*. 2008; 26:2064-2070.
11. Cutler JA, Davis BR. Thiazide-type diuretics and _-adrenergic blockers as first-line drug treatments for hypertension// *Circulation*. 2008; 117:2691-2705.
12. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al, for the National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report// *JAMA*. 2003;289:2560-2572.

С остальными литературными источниками (12-39) можно ознакомиться – cardio.nauka@yandex.ru

Abstract

In the United States, a vast segment of the adult population is classified as having the cardiometabolic syndrome, and currently there are epidemic rates of both type 2 diabetes mellitus and obesity. Hypertension is closely linked with these metabolic disorders and is a strong independent predictor of incident type 2 diabetes. In addition, hypertension is an important contributor to increasing cardiovascular disease risk in patients with the cardiometabolic syndrome. Lowering elevated blood pressure in patients with the cardiometabolic syndrome or diabetes is a critical component of reducing global cardiovascular risk. However, aggressive management of hypertension in these patients is often challenging, and the presence of these conditions is associated with poor blood pressure control. The utility of β-blockers in patients with these conditions continues to be a subject of intense debate, given the adverse metabolic effects associated with conventional β-blockers. Data on vasodilating β-blockers, however, suggest that these agents have favourable or neutral metabolic effects and generally more favourable effects when compared with non-vasodilating members of this class. These agents may expand the utility of β-blockers to patient populations traditionally considered not to be optimal candidates for β-blocker therapy – a fact which has important clinical implications, because more antihypertensive agents are needed to diversify the therapeutic options available for clinicians treating hypertension in patients with the cardiometabolic syndrome or type 2 diabetes.

Key words: Beta-blockers, diabetes mellitus, hypertension, cardiometabolic syndrome, nebivolol, vasodilating beta-blockers.

Поступила 18/04 – 2011

The American Journal of Medicine (2010) 123, S21–S26