

ВЛИЯНИЕ КАРВЕДИЛОЛА НА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ КАК ФАКТОР, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ КЛИНИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Олейников В.Э.^{*}, Матросова И.Б., Елисеева И.В., Томашевская Ю.А.

Медицинский институт Пензенского государственного университета, Пенза

Резюме

У 62 пациентов с АГ 1–2 степени и метаболическим синдромом проведена оценка клинической эффективности и влияния на инсулинорезистентность неселективного α, β -блокатора карветренда в виде 16-недельного курса монотерапии и совместно с коринфаром УНО или комбинации указанных препаратов с форминном и зорстатом.

Показано, что карветренд как в виде монотерапии, так и при совместном применении с коринфаром-уно высокоэффективно снижал АД по данным офисных значений и результатам СМАД независимо от количества факторов риска. Установлена способность карветренда повышать чувствительность периферических тканей к инсулину, отсутствие его негативного влияния на углеводный и липидный обмен.

Ключевые слова: метаболический синдром, карветренд, суточное мониторирование АД, инсулинорезистентность, симпатическая нервная система.

По оценкам различных авторов, распространенность метаболического синдрома (МС) среди лиц старше 30 лет составляет 10–30% [4]. МС – это кластер компонентов, усугубляющий тяжесть течения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [7]. Установлено, что МС увеличивает риск смерти от ИБС, ССЗ и всех причин в большей степени, чем отдельные его составляющие [4].

Общепризнана роль инсулинорезистентности (ИР) как механизма, запускающего каскад метаболически взаимосвязанных нарушений [4]. Результаты Фрамингемского исследования показали, что ИР часто сочетается с артериальной гипертензией (АГ) [4]. У больных гипертензией при МС наблюдается двойной дефект действия инсулина: ИР при инсулинзависимом захвате глюкозы тканями на периферии и резистентность к инсулину при индуцированной инсулином вазодилатации [11].

Одним из механизмов развития АГ при МС является стимуляция активности симпато-адреналовой системы (САС), поэтому использование для снижения АД β -адреноблокаторов представляется особенно эффективным. Применение многих препаратов этой группы длительное время было ограничено из-за их неблагоприятного воздействия на углеводный и липидный обмен. Использование блокирующего влияния не только на β -, но и на α -адренорецепторы способствует нивелированию их нежелательных явлений, а периферическая вазодилатация, обусловленная α -блокирующим компонентом, способна, по результатам многоцентровых исследований, улучшать чувствительность рецепторов к инсулину [9].

Целью настоящего исследования явилась оценка клинической эффективности и влияния на тканевую инсулинорезистентность неселективного α, β -адреноблокатора карведилола (карветренд, Pliva, Хорватия) в виде монотерапии и совместно с корин-

фаром УНО или комбинации указанных препаратов с форминном и зорстатом у больных МС.

Материал и методы

В открытое проспективное 16-недельное исследование были включены 62 пациента с АГ 1–2 степени в возрасте от 32 до 60 лет, имеющие 3 и более признака МС. Диагноз МС устанавливали в соответствии с рекомендацией ВНОК 2007 [6], согласно которым обязательно наличие основного критерия – абдоминального ожирения (окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин) и двух любых дополнительных – АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.; увеличение уровня триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л; холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин; холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) $> 3,0$ ммоль/л; гликемия в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л; нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) через 2 часа после приема 75г глюкозы $\geq 7,8$ ммоль/л и $\leq 11,1$ ммоль/л. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись: симптоматическая АГ, АГ III степени, нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда или инсульт, тяжелая хроническая сердечная недостаточность, заболевания печени и почек, диабет, требующий медикаментозной коррекции инсулином.

Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я состояла из больных, имеющих 3 признака МС (абдоминальное ожирение и показатели АД – $140 \leq \text{САД} < 180$ мм рт.ст. и/или $90 \leq \text{ДАД} < 110$ мм рт.ст. как обязательные, а также один из вышеперечисленных). Во 2-ю группу включали пациентов с 4-мя и более признаками МС (абдоминальное ожирение и показатели АД – $140 \leq \text{САД} < 180$ мм рт.ст. и/или $90 \leq \text{ДАД} < 110$ мм рт.ст. как обязательные, а также не менее двух из вышеперечисленных).

Таблица 1

Динамика показателей СМАД на фоне 16-недельной терапии карветрендом

Показатель	1-я группа (n=33)			2-я группа (n=25)		
	0 нед	16 нед	p	0 нед	16 нед	p
24 часа						
Ср. САД, мм рт.ст.	140,19±11,88	127,85±10,14	<0,01	145,94±14,61	128,18±9,26	<0,01
Ср. ДАД, мм рт.ст.	86,7±6,27	79,0±7,41	<0,01	91,06±8,47	79,65±6,57	<0,01
ИВ САД, %	55,25 (28; 82)	27,49 (2,7; 51,7)	<0,01	71,72 (56,9; 92,5)	26,95 (2,4; 46,1)	<0,01
ИВ ДАД, %	52,33 (31,4; 69,1)	28,21 (7,7; 48,4)	<0,01	69,07 (59,1; 85)	25,45 (6; 33,2)	<0,01
ПАД, мм рт. ст.	53,33±12,04	49,3±9,37	<0,01	55,12±11,06	48,47±6,53	<0,01
ЧСС, уд/мин	74,11±8,86	69,41±7,83	<0,01	76,76±8,91	69,76±5,95	нд
День						
Ср. САД, мм рт.ст.	145,41±12,1	131,37±10,27	<0,01	150,77±14,05	131,47±8,0	<0,01
Ср. ДАД, мм рт. ст.	91,04±6,2	81,89±7,23	<0,01	95,06±8,29	82,41±6,71	<0,01
ИВ САД, %	60,31 (37,5; 85)	27,17 (3,8; 56,8)	<0,01	74,61 (64; 96,9)	27,87 (0,1; 38,3)	<0,01
ИВ ДАД, %	57,49 (38,6; 73,8)	26,46 (4,3; 46,8)	<0,01	70,49 (71; 92,1)	26,83 (3,1; 31,6)	<0,01
ПАД, мм рт. ст.	54,07±12,64	49,48±9,06	<0,01	55,65±11,04	49,18±6,29	<0,01
ЧСС, уд/мин	77,59±9,12	72,04±8,08	<0,01	80,47±9,94	71,59±5,79	<0,01
Ночь						
Ср. САД, мм рт. ст.	126,07±12,29	116,67±9,77	<0,01	134,06±15,9	118,47±10,83	<0,01
Ср. ДАД, мм рт. ст.	74,93±8,56	69,33±8,22	<0,01	80,88±9,11	71,06±6,78	<0,01
ИВ САД, %	47,01 (9,6; 86,4)	30,58 (0; 53,8)	<0,01	68,45 (45,3; 99)	34,49 (1,9; 51,4)	<0,01
ИВ ДАД, %	44,47 (18,1; 79,2)	32,67 (3,4; 52,1)	0,04	68,62 (52,2; 95,8)	28,28 (8,3; 45,7)	<0,01
ПАД, мм рт. ст.	50,78±10,45	46,41±7,58	нд	53,24±11,21	47,47±8,0	<0,01
ЧСС, уд/мин	64,7±9,67	62,15±9,03	нд	66,41±6,85	64,71±7,88	<0,01

Примечание: Ср. САД – среднее систолическое АД, Ср. ДАД – среднее диастолическое АД, ИВ – индекс времени, ПАД – пульсовое АД.

Формирование групп учитывало степень нарушения углеводного обмена. При наборе больных были выявлены лица с некомпенсированным диетой сахарным диабетом (СД) 2 типа. Поскольку эти пациенты нуждались в гипогликемической терапии, они были включены во 2-ю группу.

Первая группа состояла из 36 человек (23 женщины и 13 мужчин): средний возраст -49,85±9,35 года, систолическое АД (САД) – 148,8±11,7 мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) – 97,2±5,1 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 73,5±6,1 уд/мин, индекс массы тела (ИМТ) – 31,85±4,69 кг/м², ОТ – 102,69±9,96 см. Во 2-ю группу были включены 26 пациентов (11 женщин и 15 мужчин): средний возраст – 52,82±7,22 года, САД – 151,2±10,1 мм рт.ст., ДАД – 97,0±5,2 мм рт.ст., ЧСС – 71,8±8,9 уд/мин, ИМТ – 33,88±5,22 кг/м², ОТ – 108,91±9,10 см.

Дважды – до лечения (после 2-х недельного отмычного периода) и спустя 16 недель – всем пациентам выполнено клинико-инструментальное и лабораторное обследование. Эффективность терапии оценивали по результатам офисного измерения АД и суточного мониторирования АД (СМАД). Офисное АД измеряли на каждом визите стандартным методом с учетом рекомендаций экспертов ВНОК.

Все пациенты получали карветренд в начальной дозе 12,5 мг/сут. Больным, у которых через 2 недели не достигались целевые значения офисного АД (139 и 89 мм рт. ст. и ниже; 129 и 79 мм рт.ст. и ниже для СД 2 типа), дозу препарата увеличивали до 25 – 37,5 мг/сут с шагом титрования 12,5 мг/сут. Лицам, у которых монотерапия была неэффективна, добавляли коринфар УНО в дозе 20 – 40 мг/сут. 1-я группа пациентов получала только антигипертензивную терапию, 2-я – дополнительно принимала метформин в дозе 850 мг/сут и симвастатин (формин и зорстат, Pliva, Хорватия) в дозе 10 – 20 мг/сут. Продолжительность лечения составила 16 недель.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили до лечения и спустя 16 недель монитором МнСДП-2 («Петр Телегин», Россия). Определяли общепринятые параметры СМАД. В качестве целевого АД принимали уровень 135/85 мм рт.ст. для дневного времени и 120/70 мм рт. ст. – для ночного [2].

Исследование биохимических параметров осуществляли с помощью прибора OLYMPUSAU400 (OLYMPUS CORPORATION, Япония). Изучали уровни общего холестерина (ОХ), ЛПНП, ЛПВП, ТГ, коэффициент атерогенности (КА), который рассчитывали по формуле: КА=(ОХ-ЛПВП)/ОХ. Для оценки безопасности зорстата определяли показатели печеночных фермен-

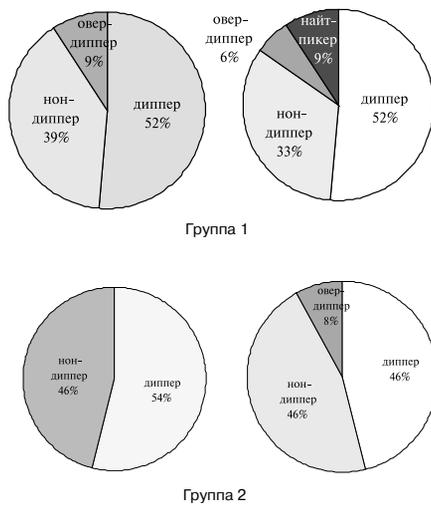


Рис. 1. Динамика суточного профиля по САД в группах сравнения на фоне лечения карветрендом.

тов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспарагинаминотрансферазы (АСТ).

Оценку ИР проводили непрямыми методами: измерением концентрации инсулина в плазме крови натощак иммуноферментным анализом лабораторным набором Insulin ELISA EIA-2935 (DRG Instruments GmbH, Германия) и вычислением модели оценки гомеостаза (Homeostasis Model Assessment – HOMA-IR) как отношение произведения [инсулин натощак (мкЕд/мл)*глюкоза натощак (ммоль/л)] к 22,5 [12]. За норму принимали содержание инсулина в сыворотке крови 2 – 25 мЕД/мл и значение HOMA-IR менее 2,5. Наличие ИР констатировали при уровне HOMA-IR выше 2,5. Уровень глюкозы определяли в цельной капиллярной крови прибором Accutrend GC (Roche, Швейцария).

Статистическую обработку данных проводили, используя пакета прикладных компьютерных программ “Statistika 6”. При правильном распределении для анализа применялись параметрические критерии Стьюдента, при неправильном – непараметрические критерии (Вилкоксона и Манна-Уитни). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm m$ при нормальном распределении; при асимметричном распределении значения представлены медианой (Me) с интерквартильным размахом в виде 25-й и 75-й перцентилей.

Результаты

Через 16 недель лечение по протоколу завершили 58 человек (93,5%): в группе 1 – 33 (91,6%), в группе 2 – 25 человек (96%). В ходе лечения выбыло 4 человека: 2 пациента с впервые выявленным СД 2 типа в связи с нормализацией АД после коррекции гликемии; 1 человек – из-за развития стойкой брадикардии на фоне приема карветренда в дозе 12,5 мг/сут. (ЧСС < 50 уд. в мин) и 1 мужчина в связи с низкой приверженностью к проводимой терапии.

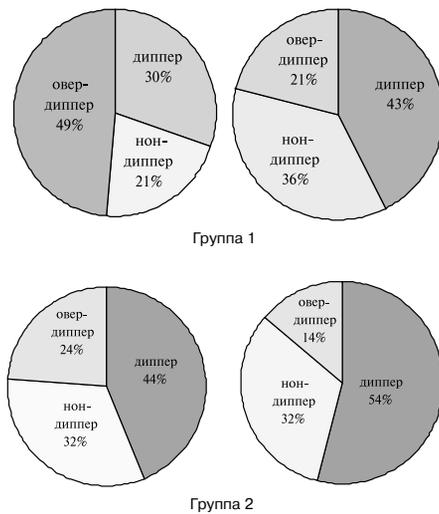


Рис. 2. Динамика суточного профиля по ДАД в группах сравнения на фоне лечения карветрендом.

По данным офисных измерений целевые значения АД на монотерапии карветрендом в группе 1 достигнуты у 17 человек (51,5%), в группе 2 – у 14 (56%). У пациентов 1-й группы средняя суточная доза карветренда составила $27,14 \pm 9,3$ мг/сут, а у лиц 2-й группы – $25 \pm 7,4$ мг/сут.

Отмечено достоверное снижение офисного АД в обеих группах уже ко 2-й неделе лечения. Показатели АД претерпевали дальнейшую положительную динамику и к 16 неделям терапии сохранялся стойкий антигипертензивный эффект: в 1-й группе САД снизилось на $22,1 \pm 5,8$ мм рт.ст. ($p < 0,01$), ДАД – на $17,7 \pm 0,1$ мм рт.ст. ($p < 0,01$); во 2-й – на $24,5 \pm 5,6$ мм рт.ст. ($p < 0,01$), и на $15,0 \pm 2,0$ мм рт.ст. ($p < 0,01$), соответственно.

В ходе проведенного исследования выявлено достоверное снижение ЧСС у пациентов 1-й группы с $73,5 \pm 6,1$ до $65,7 \pm 3,2$ уд. в мин ($p < 0,01$), а у больных во 2-й группе – с $71,8 \pm 8,9$ до $64,3 \pm 4,1$ ($p < 0,01$).

По результатам СМАД в обеих группах определялось исходное умеренное превышение допустимых значений ср.САД и ДАД за сутки, в дневные и ночные часы, ИВ САД и ДАД за соответствующие периоды суток. Необходимо отметить, что во 2-й группе все показатели были выше, чем у пациентов 1-й, но статистически значимо не отличались. Обращает на себя внимание увеличение средних суточных САД и ДАД, преимущественно за счет значений в период бодрствования у больных 1-й группы, в то время как во 2-й высокие средние САД и ДАД наблюдались как в дневные, так и в ночные часы (табл. 1).

На фоне 16-недельного приема карветренда у лиц, получавших только антигипертензивную терапию, отмечено достоверное снижение САД_{24ч} – на 8,8%, САД_{день} – на 9,7%, САД_{ночь} – на 7,5%; ДАД_{24ч} – на 8,9%, ДАД_{день} – на 10,1%, ДАД_{ночь} – на 7,4%. У больных, дополнительно принимавших формин и зорстат, снижение указанных показателей было более

выраженным: САД_{24ч} – на 12,2%, САД_{день} – на 12,8%, САД_{ночь} – на 11,6%; ДАД_{24ч} – на 12,5%, ДАД_{день} – на 13,3% ДАД_{ночь} – на 12%.

Анализ показателей ИВ выявил более существенную динамику во 2-й группе, где ИВСАД и ДАД уменьшились за сутки на 44,7% и 43,6%, в дневные часы – на 46,78% и 43,6%, в ночные – на 33,9% и 40,3%. У пациентов 1-й группы отмечено снижение ИВСАД и ДАД за сутки на 27,8% и 24,1%, днем – на 33,1% и 31% и ночью – на 16,5% и 11,8%.

Результаты Фрамингемского исследования и исследования MRFIT показывают, что пульсовое АД является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [14]. Изначально у обследованных групп больных МС наблюдалось умеренное повышение ПАД за сутки, в дневные и ночные часы. На фоне лечения отмечалось достоверное снижение этого показателя во все временные интервалы, более выраженное в группе 2.

Среди обследованных 1-й группы были выявлены лица с патологическим профилем по САД – 48% и по ДАД – 70%. Из них 33% и 21% относились, соответственно, к типу “non-dipper”, 9% и 49% – к “over-dipper” и 6% имели суточный профиль типа “night-peaker” по САД (рис 1, 2). На фоне лечения количество «dippers» по ДАД увеличилось с 30% до 42,4%; исчезли пациенты с профилем «night-peaker» в связи с их переходом в «non-dippers»; уменьшилось число пациентов с чрезмерным снижением ДАД в ночные часы с 49% до 21,2%.

Во 2-й группе патологический профиль по САД наблюдался у 54% с преобладанием «non-dipper»; по ДАД – у 56% за счет относительно равномерного распределения между “non-dipper” и “over-dipper” (рис 1,2). 16-недельная терапия способствовала увеличению на 8% “dippers” по САД, и на 12% – по ДАД; снижению в 2 раза “over-dippers” по ДАД за счет их перераспределения в группу “non-dipper”. “Over-dippers” по САД в конце исследования не выявлялись (рис. 1,2).

За время наблюдения по данным СМАД отмечалось достоверное снижение ЧСС во все периоды суток у больных 1-й группы, в ночные и дневные часы – у лиц 2-й группы.

Исходные показатели ИР оказались несколько выше у пациентов, которые в последующем получали дополнительно зорстат и формин, однако отличия не достигали статистической значимости. Группы сравнения достоверно различались ($p < 0,01$) по уровню гликемии натощак в цельной капиллярной крови. У пациентов 1-й группы показатели гликемии и инсулинемии до приема пищи находились на верхней границе нормы, а индекс НОМА-IR оказался в 2,4 раза выше нормального значения.

Полученные результаты лечения заслуживают пристального внимания. Закономерной представляется достоверная положительная динамика глюкозы крови

натощак (на 12,1%), инсулина (на 35%) и НОМА-IR (на 43%) у больных 2-й группы, обусловленная влиянием на углеводный обмен метформина. Тем не менее, в группе 1, несмотря на отсутствие изменений показателей глюкозы, снижение инсулина и НОМА-IR было также статистически значимым ($p < 0,01$).

По результатам сравнительной оценки липидного профиля, достоверные различия были выявлены только по уровню ОХ, который был выше во 2-й группе. На фоне лечения у этих пациентов наблюдали достоверное снижение ОХ и ЛПНП, тенденцию к повышению ЛПВП и уменьшению ТГ. У лиц 1-й группы вышеуказанные показатели статистически значимо не менялись.

Обсуждение

В формировании АГ при МС принимает участие целый ряд патогенетических механизмов. Симпатической НС среди них, безусловно, отводится ключевая роль. Триггерами являются ИР и гиперинсулинемия (ГИ). Избыток инсулина вызывает возбуждение центральных отделов САС, что приводит к повышению тонуса СНС на периферии. Стимуляция β -адренорецепторов юкстагломерулярного аппарата (ЮГА) почек, в свою очередь, сопровождается увеличением выработки ренина и запуском каскада реакций ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Задержка натрия и воды с увеличением объема циркулирующей крови, блокирование трансмембранных ионообменных механизмов увеличивает чувствительность сосудистой стенки к прессорным влияниям и приводит к выраженной вазоконстрикции. Сужение сосудов и нарушение микроциркуляции уменьшает число активно кровоснабжаемых миоцитов, которые являются основными «потребителями» глюкозы, что способствует нарастанию ИР. Уменьшение периферического кровотока вызывает активацию липолиза и повышение свободных жирных кислот, приводя к еще большему увеличению ИР. Таким образом, патогенетический порочный круг замыкается [4].

Бетта-адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами – карведилол – доказал свое преимущество перед другими препаратами этой группы у больных СД в ряде крупных исследований [9, 13]. Проводимое в течение 16 недель настоящее наблюдение, по результатам офисных измерений и СМАД, показало значительный достоверный антигипертензивный эффект в обеих группах больных МС. Динамика показателей АД и ЧСС сопоставима с результатами таких исследований, как COMET и GEMINY [9, 13]. Более выраженное снижение всех анализируемых параметров наблюдалось в группе с 4-мя и более признаками МС, что, вероятно, связано с изначально более высокими значениями АД у этих пациентов. Больные 2-й группы получали метформин, одним из механизмов действия которого является снижение ИР. Поскольку в патогенезе АГ при МС потеря чувстви-

Таблица 2

**Динамика показателей липидного обмена, глюкозы
и инсулинорезистентности на фоне 16-недельной фармакотерапии**

Показатель	1-я группа (n=33)			2-я группа (n=25)		
	0 нед	16 нед	p	0 нед	16 нед	p
ОХ, ммоль/л	5,95±0,6	5,9±1,1	нд	6,39 (5,8; 6,8)	5,6 (4,8; 6,3)	p<0,01
ЛПНП, ммоль/л	4,14±0,7	3,99±0,9	нд	4,37±0,8	3,66±0,9	p<0,01
ЛПВП, ммоль/л	1,28 (0,9; 1,5)	1,29 (0,9; 1,5)	нд	1,24±0,3	1,31±0,4	нд
ТГ, ммоль/л	1,89 (1,5; 1,9)	1,87 (1,5; 1,9)	нд	2,12 (1,3; 2,2)	2,0 (1,3; 2,1)	нд
КА	3,89±1,2	3,81±1,5	нд	4,04±1,2	3,65±1,4	нд
Глюкоза, моль/л	5,46±0,7	5,34±0,6	нд	6,57±0,9	5,81±0,7	<0,01
Инсулин, мМЕ/мл	24,16 (17; 18)	18,49 (13,9; 23,4)	<0,01	27,0 (10,5; 32,8)	17,29 (10,9; 28,4)	<0,05
НОМА-IR	5,95 (3,8; 6,9)	4,44 (3,14; 5,1)	<0,01	7,9 (2,9; 9,9)	4,47 (2,8; 7,1)	<0,05

тельности к инсулину имеет большое значение, частичное восстановление этого свойства могло оказать позитивное влияние на АД. Примером тому, в данном исследовании может служить нормализация АД у 2-х пациентов с впервые выявленным СД 2 типа при назначении им формина. Даже небольшая суточная доза карветренда (12,5 мг) вызывала гипотонию при компенсации углеводного обмена.

Тонус СНС при МС может увеличиваться на фоне снижения активности парасимпатической [8], что, по мнению некоторых авторов, приводит к формированию патологического профиля АД “non-dipper” и “night-peaker”. В настоящем исследовании в обеих группах лица с нарушением циркадного ритма АД составили более 50%, среди них преобладали “non-dippers” и “over-dippers”. Терапия карветрендом продемонстрировала гармонизирующее влияние на суточный профиль АД, что, безусловно, является большим достоинством препарата.

Установлено, что значение ПАД более 50 мм рт.ст. – независимый фактор риска развития атеросклероза и ГЛЖ, так как является проявлением феномена раннего отражения волны в аорте, приводящим к увеличению напряжения ЛЖ и потребности миокарда в кислороде с потенциальным нарушением коронарного кровотока. Положительным моментом в лечении карветрендом явилось сопоставимое достоверное снижение ПАД в обеих группах, более выраженное в ночные часы [1].

Назначение многих β-адреноблокаторов ухудшает липидный профиль, может оказывать диабетогенный эффект, а при наличии СД 2 типа маскирует симптомы гипогликемии, что значительно ограничивает их применение [6]. Карведилол выгодно отличает сбалансированное α- и β-блокирующее действие. Неблагоприятное влияние β-блокады нивелируется блокадой α1-рецепторов [5]. По результатам открытого проспективного изучения метаболических эффектов карведилола немецкими учеными, исследования GEMINY и ряда других, этот препарат не только не нарушает углеводный и липидный обмен, но и способствует их улучшению [9]. Согласно представленным данным, у пациентов 1-ой группы, не полу-

чавших зорстат и формин, не выявлено негативных изменений углеводного и липидного профиля, наоборот, наблюдалась положительная тенденция.

В настоящее время знание патогенеза МС предполагает, что для лечения АГ при МС необходимо отдавать предпочтение лекарственным средствам, уменьшающим ИР. Двойное слепое рандомизированное исследование GEMINY продемонстрировало снижение ИР при приеме карведилола по сравнению с метопрололом. Интересными оказались результаты настоящего исследования: достоверное снижение инсулина и НОМА-IR у пациентов, которые не принимали метформин. Это подтверждает способность карветренда повышать чувствительность периферических тканей к инсулину. Степень уменьшения уровня инсулина и НОМА-IR оказалась выше, чем в GEMINY. Это, возможно, связано с тем, что контингент GEMINY состоял только из больных СД 2 типа. Известно, что при СД 2 типа происходит псевдонормализация показателей инсулинового обмена, что отражает не восстановление тканевой чувствительности к инсулину, а говорит о полном истощении функциональных возможностей поджелудочной железы и служит ограничением в использовании вышеуказанных показателей для оценки углеводного обмена [4]. В связи с этим, в настоящем исследовании оценка ИР у таких пациентов не производилась, за исключением лиц с впервые установленным диагнозом СД.

Положительное влияние карветренда на показатели инсулинемии натощак и НОМА-IR связано с наличием α-блокирующей активности, которая ведет к периферической вазодилатации. Расширение сосудов вызывает улучшение доставки инсулина к периферическим тканям, что повышает утилизацию глюкозы и, следовательно, увеличивает чувствительность рецепторов к инсулину. Кроме того, блокада α-адренорецепторов способствует активации липопротеинлипазы [10]. Этим можно объяснить некоторое улучшение показателей липидного профиля.

Основная цель лечения больных МС – снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний и улучшение

качества жизни. Для достижения этой цели требуется комплекс корригирующих немедикаментозных и медикаментозных вмешательств, направленных на снижение ИР, нормализацию углеводного и липидного обмена.

По результатам UKPDS лечение метформином больных СД 2 типа снижает риск смерти от СД на 42%, инфаркта миокарда – на 39% и инсульта – на 41% [15]. Метформин – препарат первого ряда в лечении МС, поскольку способен усиливать чувствительность тканей к инсулину как на периферии, так и на уровне печени. Кроме того, он может оказывать умеренное влияние на снижение содержания атерогенных липидов сыворотки крови [3].

Эффективность разнонаправленного подхода в лечении МС подтверждают результаты настоящего исследования: более выраженное снижение инсулина и НОМА-IR, достоверное уменьшение ОХ, ЛПНП и глюкозы в группе пациентов дополнительно получавших формин и зорстат.

Литература

1. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия и поражение органов-мишеней // М. – 2003. – С.2 – 14.
2. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Хирманов В.Н. Артериальное давление в исследовательской и клинической практике / Под ред. В.С. Моисеева, Р.С. Карпова. – М.: 2004. – 245 с.
3. Кондратьева И.В. Метформин – испытание временем // Русский медицинский журнал. – 2007. – Том 15. – № 27. – С. 42 – 46.
4. Метаболический синдром / Под ред. Г.Е. Ройтберга. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 224 с.
5. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Применение карведилола у больных с метаболическим синдромом // Consilium medicum. – 2005. – том 7. – № 2. – С. 25 – 32.
6. Национальные клинические рекомендации (третий пересмотр). – М.: Издательство “Силиция-Полиграф”, 2008. – 512 с.
7. Чазова И.Е., Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Моксонидин улучшает гликемический контроль у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела в сравнении с метформином: исследование ALMAZ // Обзоры клинической кардиологии. – 2007. – № 9. – С. 36 – 47.
8. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. – М.: Медиа Медика, 2004. – 168 с.
9. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E., et al. Metabolic Effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension// JAMA. – 2004. – № 292. – P. 2227 – 2236.

Выводы

1. Карветренд в виде монотерапии и совместном применении с коринфаром-уно является высокоэффективным средством коррекции АД у больных МС с АГ 1–2 степени по данным офисных значений и результатам СМАД независимо от количества факторов риска. Препарат благоприятно влияет на суточный профиль АД, снижает ИВ, ПАД.

2. Терапия карветрендом повышает чувствительность периферических тканей к инсулину у пациентов с 3-мя компонентами МС, один из которых – АГ – достоверно уменьшает показатели инсулина и НОМА-IR натошак, не ухудшая при этом углеводный и липидный обмен.

3. Комплексное лечение карветрендом, метформином и зорстатом больных МС, имеющих 4 и более факторов риска, включая АГ, способствует значительному уменьшению ИР, достоверному снижению глюкозы, ОХ, ЛПНП.

10. Hauf-Zachariou U., Widmann L., Zulsdorf B. Et al. A double-blind comparison of the effects of carvedilol and captopril on serum lipid concentrations in patients with mild to moderate essential hypertension and dyslipidaemia // Eur J Clin Pharmacol. – 1993. – Vol. 2. – № 45. – P. 95 – 100.
11. Keulen L., Henricksen E.J., Jacob S. et al. Antihypertensive treatment and cardiovascular risk management in patients with the metabolic syndrome – focus on SNS and insulin resistance // J Clin Basic Cardiol. – 2001. – № 4. – P. 193 – 195.
12. Mattheys D.R., Hosker J.R., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // Diabetology. – 1985. – № 28. – P. 412 – 419.
13. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the carvedilol or metoprolol European trial (COMET): randomised controlled trial // Lancet. – 2003. – № 362. – P. 7 – 13.
14. Stalmer J., Stalmer R., Neaton J.D. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risk: US population data // Arch.intern. Med. – 1993. – № 153. – P. 598 – 615.
15. UK Prospective STUDY (UKPDS) Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39 / BMJ. – 1998. – № 353. – P.731 – 720.

Abstract

In 62 patients with Stage I-II arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS), clinical effectiveness and insulin resistance (IR) effects of a non-selective alpha-beta-adrenoblocker carvetrend were investigated, for 16-week carvetrend monotherapy, carvetrend combination with corinfar UNO, or their combination with formin and zorstat.

Carvetrend, as monotherapy or combined with corinfar UNO, effectively reduced office and 24-hour monitoring blood pressure levels, regardless of the risk factor number. Carvetrend increased peripheral tissue insulin sensitivity, without affecting carbohydrate and lipid metabolism.

Key words: Metabolic syndrome, carvetrend, 24-hour blood pressure monitoring, insulin resistance, sympathetic nervous system.

Поступила 10/02-2009

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: kafterpgmi@mail.ru

[Олейников В.Э. (*контактное лицо) – профессор, зав. кафедрой терапии, Матросова И.Б. – доцент кафедры, Елисеева И.В. – аспирант кафедры, Томашевская Ю.А. – доцент кафедры].