

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИСОПРОЛОЛА И МЕТФОРМИНА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

В.А. Невзорова, Н.В. Захарчук, О.В. Настредин, О.Г. Помогалова

Владивостокский государственный медицинский университет

Возможности использования бисопролола и метформина при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме

В.А. Невзорова, Н.В. Захарчук, О.В. Настредин, О.Г. Помогалова

Владивостокский государственный медицинский университет

Цель. Оценка эффективности лечения артериальной гипертензии (АГ) с проявлениями метаболического синдрома (МС) β -блокатором бисопрололом и его комбинацией с метформином.

Материал и методы. В исследование включены 20 больных АГ и МС, которые были разделены на 2 группы по 10 человек. В течение 24-х нед 1-ая группа получала бисопролол 2,5-10 мг/сут, 2-ая группа – бисопролол 2,5-10 мг/сут в комбинации с метформином 850-1700 мг/сут. До, во время и после лечения измеряли артериальное давление (АД), индекс массы тела (ИМТ), исследовали показатели углеводного обмена, липидный спектр, уровень микроальбуминурии (МАУ).

Результаты. Отмечен значимый антигипертензивный эффект терапии и уменьшение ИМТ, наиболее выраженные у пациентов, получающих комбинированную терапию. К окончанию наблюдения концентрация инсулина снизилась у пациентов обеих групп, однако существенное уменьшение произошло у больных, получавших комбинированную терапию. Бисопролол и метформин улучшали липидный спектр крови и снижали уровень МАУ.

Заключение. Терапия бисопрололом оказывает эффективное воздействие на патогенетические процессы при АГ и МС. Назначение метформина дополнительно улучшает показатели углеводного и липидного обмена.

Ключевые слова: бисопролол, метформин, артериальная гипертензия, метаболический синдром

РФК 2007;5:54-57

Bisoprolol and metformin in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome

V.A. Nevzorova, N.V. Zakcharchuk, O.V. Nastradin, O.G. Pomogalova

Vladivostok State Medical University

Aim. To compare efficacy of bisoprolol and bisoprolol+metformin combination in patients with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS).

Material and methods. 20 patients with AH and MS were involved in the study. They were randomized in 2 groups, 10 patients in each group. Patients of the 1st group received bisoprolol. Patients of the 2nd group received combination of bisoprolol and metformin. Blood pressure (BP), body mass index (BMI), carbohydrate metabolism, lipid profile, microalbuminuria (MAU) level was determined before, within and at the end of 24-week treatment.

Results. Both treatments resulted in similar reduction in BP. Reduction of BMI and insulin plasma concentration was more significant in patients received combined therapy. Both treatments improved lipid profile and reduced MAU.

Conclusion. Bisoprolol has positive effect on pathogenic mechanisms of AH and MS. Metformin additionally improves carbohydrate and lipid metabolism.

Key words: bisoprolol, metformin, arterial hypertension, metabolic syndrome

Rational Pharmacother. Card. 2007;5:54-57

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают лидировать среди причин смертности во всем мире. Их распространенность в нашей стране не снижается. Абдоминально-висцеральное ожирение (ИМТ > 30 кг/м² или отношение окружности талии к окружности бедер более 0,9 у мужчин и более 0,85 у женщин) с дислипидемией (повышение ТГ более 1,7 ммоль/л и падением ЛПВП ниже 0,9 ммоль/л) и АГ значительно повышает риск развития ССЗ. Сочетание этих факторов риска при наличии инсулинорезистентности называют метаболическим синдромом (МС). Наиболее значимыми последствиями МС являются сахарный диабет 2-го типа (СД 2) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1,2]. Согласно данным 11-летнего проспективного исследования Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study при МС в 3 раза увеличивается риск ССЗ [3 – 5]. Увеличение относительного риска ССЗ возрастает с 1,79 при одном признаке МС до 3,65 - при 4-х и более признаках [6].

АГ является одним из главных компонентов МС. Висцеральную жировую ткань считают одним из источников ангиотензиногена, что может иметь значение в механизмах развития АГ у пациентов с ожирением [7]. Среди больных СД 2 АГ встречается в 2 раза чаще, чем у лиц без диабета. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия способствуют повышению активности симпатической нервной системы, что ведет к увеличению сердечного выброса, спазму сосудов и повышению периферического сопротивления. Инсулин обладает прямым вазодилататорным эффектом, но в то же время опосредованно, через адренергическую стимуляцию вызывает вазоконстрикцию. Сосудорасширяющее действие инсулина определяется его влиянием на гладкомышечные клетки сосудов или усилением синтеза эндотелиального фактора релаксации – оксида азота. В условиях хронической гиперинсулинемии и инсулинорезистентности происходит нарушение процессов эндотелийзависимой вазодилатации и возникает пара-

доксальная реакция со стороны сосудов из-за преобладания симпатикостимулирующего компонента [8]. При МС возрастает секреция жировой тканью и эндотелием ингибитора активатора плазминогена-1, что обеспечивает прокоагуляционное состояние сосудистой стенки и приводит к ускорению процесса атерогенеза [9].

Главной целью лечения больных с МС является максимальное снижение общего риска ССЗ и смертности. Агрессивный подход к терапии МС заключается в достижении целевых показателей АД ($< 130/80$ мм.рт.ст.), ИМТ, липидного профиля, а также снижении независимых от уровня липидов факторов риска развития ССЗ (С-реактивный белок, инсулинорезистентность, нарушения фибринолиза и эндотелиальной функции) [10, 11].

К одному из основных классов антигипертензивных препаратов относят β -блокаторы, но при МС от них часто отказываются из-за опасений ухудшения метаболического фона. Однако в ряде исследований доказана польза назначения селективных β -блокаторов при СД. По данным исследования Bezafibrate Infarction Prevention Study (BIP), среди пациентов с СД, получавших β -блокаторы, общая смертность уменьшилась на 36%. В исследовании UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) показано, что тщательный контроль АД с использованием селективного β -блокатора атенолола или ингибитора АПФ каптоприла у больных с АГ и СД 2 одинаково эффективно снижает риск смерти и осложнений, связанных с СД, и столь же важен, как и контроль за уровнем глюкозы. Так, при повышении АД на 10 мм рт.ст. количество макрососудистых осложнений возрастало на 15%, а при увеличении уровня гликозилированного гемоглобина на 1% – на 11%.

За последние годы было показано, что селективные β_1 -адреноблокаторы метаболически нейтральны, так как не вызывают нарушений углеводного и липидного обменов. В исследовании BIP больные, получавшие β -блокаторы, имели меньшую концентрацию глюкозы натощак при одинаковой гипогликемической терапии и меньшую смертность, чем пациенты, не принимавшие β -блокаторов. В исследовании UKPDS не было обнаружено разницы в уровне гликозилированного гемоглобина и выраженности эпизодов гликемии среди пациентов, принимавших каптоприл и атенолол.

Таким образом, мнение о том, что СД является противопоказанием к назначению β -блокаторов, не нашло подтверждения. Применение селективных β -блокаторов позволяет снизить частоту ССЗ у больных с АГ и СД; при этом практически отсутствуют нежелательные влияния этих препаратов на углеводный обмен.

Материал и методы

Критериями включения в наше исследование было наличие АГ у лиц с повышенным ИМТ или абдоминаль-

но-висцеральным ожирением и их комбинации с одним из следующих факторов: глюкоза плазмы натощак $6,2 - 6,9$ ммоль/л, ЛПВП < 40 мг% у мужчин и < 50 мг% у женщин, ТГ > 150 мг%.

Критерии исключения были: ЧСС менее 60 уд/мин, значимые изменения ЭКГ, требующие дополнительной терапии, PQ $> 0,18$ мс, удлинённый интервал QT.

Пациенты с АГ не должны были иметь тяжёлых цереброваскулярных заболеваний, острого коронарного синдрома, застойной сердечной недостаточности. Также были исключены больные с лейкоцитозом $> 10 \times 10^9$ /л, деформирующим остеоартрозом, хронической почечной недостаточностью, циррозом печени или активным гепатитом, СД 1 и 2, вторичными АГ, онкологическими заболеваниями и злоупотребляющие алкоголем.

В исследовании участвовало 20 человек (12 женщин и 8 мужчин) в возрасте от 47 до 69 лет (средний возраст $55,3 \pm 2,2$ года).

Показатели АД соответствовали АГ 2-ой степени. Средний уровень систолического АД (САД) составил $151,5 \pm 5,3$ мм рт. ст., диастолического (ДАД) $-93,75 \pm 3,6$ мм рт.ст. Все пациенты имели повышенный ИМТ (в среднем $32,11 \pm 2,7$ кг/м²). Средний уровень глюкозы венозной крови находился в пределах $6,6 \pm 0,8$ ммоль/л. Исходный уровень общего холестерина составил $5,87 \pm 1,7$ ммоль/л. У 70 % пациентов ($n=14$) отмечен отягощённый семейный анамнез по раннему развитию ССЗ. У 55% ($n=11$) пациентов отмечена высокая степень риска развития ССЗ, у 35% ($n=7$) – умеренный риск и у 10% ($n=2$) – низкий.

Перед включением в исследование все пациенты получали рекомендации по самоконтролю АД, режиму питания, физическим нагрузкам.

После выполнения всех исследований, предусмотренных протоколом (офисное измерение АД, расчет ИМТ, окружность талии и бедер, общий анализ крови и мочи, глюкоза натощак, постпрандиальная гликемия, концентрация инсулина натощак, С-реактивный белок, липидный профиль, МАУ, ЭКГ) всем больным была назначена гипотензивная терапия. Пациенты 1-ой группы (10 человек) принимали в качестве монотерапии селективный β -адреноблокатор бисопролол (конкор) в стартовой дозе 2,5 мг в сутки, которую при необходимости титровали до 10 мг/сут. Больные 2-ой группы (10 человек) также получали бисопролол в дозе 2,5 – 10 мг/сут в зависимости от уровня АД, но в комбинации с метформином (глюкофажем), начальная доза которого составляла 850 мг/сут, а через 2 нед. увеличивалась до 850 мг 2 раза в день (суточная доза 1700 мг). Особенностью метформина является отсутствие у него влияния на β -клетки поджелудочной железы, что позволяет применять этот препарат у пациентов и с нормальной гликемией, т.е. использовать его в качестве пре-

Таблица 1. АД и ИМТ на фоне терапии

Показатель	Бисопролол		Бисопролол + метформин	
	Исходные данные	Через 24 нед	Исходные данные	Через 24 нед
САД, мм рт.ст	149,6	124,2*	153,4#	125,1*
ДАД, мм рт.ст.	93,1	80,1*	94,4#	79,0*
ИМТ, кг/м ²	30,2	27,8	34,1#	31,4*

* - $p < 0,05$, до и после лечения. # - $p > 0,05$, между группами до лечения.

Таблица 2. Липидный профиль на фоне терапии

Показатель	Бисопролол		Бисопролол + метформин	
	Исходные данные	Через 24 нед	Исходные данные	Через 24 нед
ТГ, ммоль/л	1,99±0,7	1,44±0,6#	2,15±0,9	1,48±0,6#
ЛПВП, ммоль/л	1,43±0,3	1,59±0,4	1,22±0,4	1,47±0,5#
ЛПНП, ммоль/л	3,57±0,93	2,57±0,96	3,4±0,68	2,67±0,89

ТГ – триглицериды; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности

- $p < 0,05$, до и после лечения.

парата выбора при начальных нарушениях углеводного обмена, в том числе при МС. Продолжительность наблюдения составила 24 нед. На контрольных визитах (через 2, 8, 12 и 24 нед.) проводили комплексный клинический осмотр больных, фиксируя любые побочные эффекты.

Антигипертензивный эффект терапии оценивали на основании данных дневника, который вели пациенты, и значений офисного измерения АД при контрольных визитах.

Такие показатели, как инсулин и глюкоза крови натощак, постпрандиальная гликемия, С-реактивный белок, липидный спектр, МАУ, регистрировали через 24 нед. лечения.

Полученные результаты обрабатывали с помощью программы STATISTICA 6. Результаты представлены в виде $M \pm m$. Характер распределения оценивали при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Так как выборка представлена малым количеством пациентов, использовались непараметрические методы статистического анализа (критерий Вилкоксона или Манна – Уитни). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Достоверных различий между пациентами по всем показателям до начала лечения отмечено не было (табл. 1 и 2).

Титрование доз бисопролола проводилось индивидуально для каждого пациента, и различия между группами в дозах препарата отсутствовали; средняя суточная доза составила 5 мг. Через 24 нед. гипотензивной терапии отмечалось достоверное снижение АД до целевых уровней в обеих группах. САД у лиц, лечив-

шихся только бисопрололом, составило $124,1 \pm 9,8$ мм рт.ст., ДАД – $80,05 \pm 7,3$ мм рт.ст. САД у пациентов с комбинированной терапией достигло $125,1 \pm 8,8$ мм рт.ст., а ДАД – $79,0 \pm 7,4$ мм рт.ст.

К концу исследования у всех больных снизилась масса тела, что, возможно, у пациентов 1-ой группы связано с диетотерапией и режимом дозированных физических нагрузок. Это подтверждает и исследование DPP (Diabetes Prevention Program), в котором в ходе 4-годового наблюдения была продемонстрирована наибольшая эффективность изменения образа жизни для снижения массы тела. Темпы снижения веса у пациентов 2-ой группы были выше. Анализ данных UKPDS показывает, что при монотерапии метформином вес у пациентов снижается на 1,2 – 4 кг.

До лечения содержание инсулина составило $12,34 \pm 2,5$ мкЕ/л и $15,09 \pm 1,8$ мкЕ/л в 1-ой и 2-ой группах, соответственно ($p > 0,05$). К окончанию наблюдения концентрация инсулина снизилась у всех пациентов, достигнув $9,86 \pm 1,7$ мкЕ/л и $9,91 \pm 1,5$ мкЕ/л в 1-ой и 2-ой группах, соответственно (рис. 1). При этом, значимое уменьшение ($p < 0,05$) произошло только у больных, дополнительно принимавших метформин, который снижает резистентность тканей к инсулину и ведет к уменьшению гиперинсулинемии, играющей важную роль в развитии ССЗ. Кроме того, метформин уменьшает продукцию и стимулирует утилизацию глюкозы, не влияя на секрецию инсулина, что исключает риск гипогликемий.

Существует мнение, что β -блокаторы ухудшают липидный спектр. Действительно, неселективные β -блокаторы повышают уровень ЛПНП и уменьшают концентрацию ЛПВП. Однако эти изменения выражены незна-

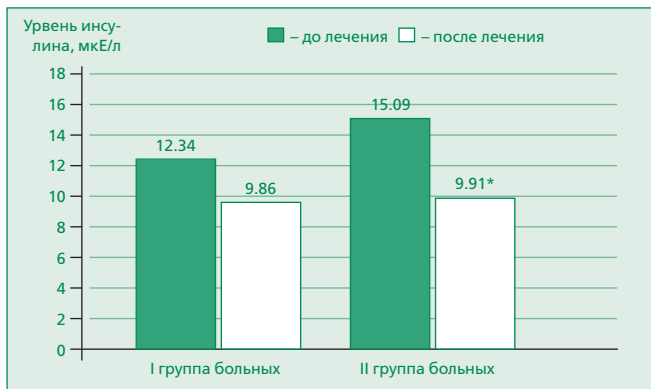


Рисунок 1. Динамика инсулина сыворотки крови

I – группа пациентов, получающая в качестве монотерапии бисопролол; II – группа пациентов, получающая бисопролол и метформин; * - $p < 0,05$, между показателями до и после лечения.

чительно или полностью отсутствуют при применении селективных β -блокаторов. Исходно у больных обеих групп было установлено повышенное содержание ТГ до $1,99 \pm 0,7$ ммоль/л и $2,15 \pm 0,9$ в 1-ой и 2-ой группах, соответственно (см. табл. 2). Через 24 нед. лечения без использования дополнительной липидснижающей терапии отмечено значимое ($p < 0,05$) уменьшение содержания ТГ в обеих группах (до $1,44 \pm 0,6$ и $1,48 \pm 0,6$ ммоль/л в 1-ой и 2-ой группах соответственно). В начале исследования уровень ЛПНП превышал допустимые показатели, составляя $3,57 \pm 0,93$ и $3,4 \pm 0,68$ ммоль/л в 1-ой и 2-ой группах, соответственно. К концу исследования произошло некоторое уменьшение этого показателя до $2,75 \pm 0,96$ в 1-ой и $2,67 \pm 0,89$ ммоль/л во 2-ой группе. Значимое повышение антиатерогенного класса липопротеинов (ЛПВП) наблюдалось только во 2-ой группе (с $1,22 \pm 0,4$ до $1,47 \pm 0,5$ ммоль/л). Возможно, это связано с влиянием метформина на липидный обмен (снижением уровня общего холестерина, ТГ и повышением ЛПВП). Так, в некоторых исследованиях на фоне приема метформина продемонстрировано значимое снижение уровня ТГ – более чем на 30%.

Полагают, что прогностическая значимость МАУ при оценке риска ССЗ обусловлена её связью с состоянием функции эндотелия. Прогрессирование МАУ является значимым фактором риска заболеваемости и смертности от ССЗ, и особенно у больных с СД 2 [8]. На рис. 2 представлена динамика МАУ, которая в последнее время также рассматривается как компонент МС. Прогностически значимого повышения МАУ до начала терапии отмечено не было. К моменту контрольного исследования содержание альбумина в моче снизилось у больных обеих групп.

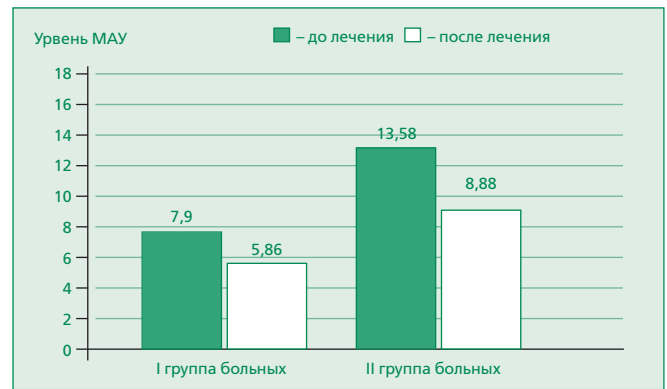


Рисунок 2. Динамика микроальбуминурии (МАУ)

Обозначения как на рис. 1.

Выводы

1. Гипотензивная терапия бисопрололом в течение 24 нед. и её комбинация с метформином приводят к достоверному антигипертензивному эффекту и уменьшению ИМТ, наиболее выраженному у пациентов, получающих комбинированную терапию.

2. Значимое снижение концентрации инсулина в сыворотке крови наблюдается только у пациентов, получающих бисопролол в комбинации с метформином.

3. Бисопролол и метформин благоприятно влияют на липидный обмен, уменьшая содержание ТГ и ЛПНП в сыворотке крови. Дополнительное включение метформина в схему лечения значимо повышает уровень ЛПВП.

Литература

- Hansen B.C. The metabolic syndrome X. *Ann N Y Acad Sci* 1999;892:1-24.
- Isomaa B., Almgren P., Tuomi T., et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
- Beck-Nielsen H. General characteristics of the insulin resistance syndrome: prevalence and heritability European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR). *Drugs* 1999;58:5-7.
- Vanhala M.G., Pitkajarvi T.K., Kumpusalo E.J., Takala J.K. Metabolic syndrome in middle-aged Finnish population. *J Cardiovasc Risk* 1997; 4: 291-5.
- Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A., et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged Swedish men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
- Sattar N., Gaw A., Scherbakova O., et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003;108:414-9.
- Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. *РМЖ* 2001;(2): 56-60.
- Соколов Е.И., редактор. Метаболический синдром. Пособие для терапевтов и кардиологов. М.: ПКИ Соверо Пресс; 2005.
- Fudjii S., Goto D., Zaman T., et al. Diminished fibrinolysis and thrombolysis: clinical implication for accelerated atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 1998;28:100-3.
- Juhan-Vague I., Alessi M.S., Vague P. Thrombogenic and fibrinolytic factors and cardiovascular risk in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1996;28:371-80.
- King D.E., Mainous A.G., Buchanan T.A., Pearson W.S. C-reactive protein and glycemic control in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1535-9.