

Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ,  
Р.Г. КУЛИЕВА,  
В.Д. САРГСЯН,  
Н.Л. ВИННИЦКАЯ  
ГНИЦПМ  
Росмедтехнологий,  
Москва

# Применение $\beta$ -адреноблокаторов при метаболических нарушениях и СД типа 2

*Начиная с 60-х гг. XX в.  $\beta$ -адреноблокаторы (БАБ) широко применяются в клинической практике при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ). Кроме антигипертензивного действия, БАБ оказывают антиангинальный и кардиопротективный эффект за счет уменьшения потребности миокарда в кислороде и снижают риск внезапной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), от жизнеугрожающих нарушений ритма сердца за счет повышения порога фибрилляции. В качестве аргумента, ограничивающего применение БАБ, приводят характерные для данного класса отрицательные метаболические эффекты. Это актуально для пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом (СД) типа 2.*

**Д**ополнительной нишей применения БАБ стало в последние годы их использование при хронической сердечной недостаточности (ХСН), поскольку была убедительно доказана их способность снижать смертность и замедлять прогрессирование ХСН. Целесообразность использования БАБ при АГ, ИБС, сердечной недостаточности, а также при нарушениях ритма нашла отражение в соответствующих российских рекомендациях (1, 2, 3). Этому способствуют их высокая эффективность, относительная дешевизна и доступность.

БАБ наряду с диуретиками были первыми из антигипертензивных препаратов, доказавших свою эф-

фективность не только в плане адекватного контроля АД, но и в плане снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. В опубликованном в начале 90-х гг. прошлого века мета-анализе исследований было отмечено, что использование БАБ и диуретиков приводит к снижению риска ИБС на 14-16%, а инсультов – на 42% (4). Вместе с тем, в исследовании MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in hypertensives) было установлено, что лечение Метопрололом (средняя доза 174 мг/сут.) больных с ДАД 100-130 мм рт. ст. в течение 5 лет приводило к достоверно более выраженному снижению общей смертности, смертности от ССЗ, ИБС и инсульта, чем лечение диуретиками (5).

Вместе с тем, несмотря на доказанную эффективность БАБ, во многих клинических ситуациях в реальной практике они назначаются не так часто. Даже в странах Запада у пациентов, перенесших ИМ, эти препараты назначаются 58% больных, причем только 11% получают их в эффективных дозах (6). Во многом это связано с опасением врачей развития побочных эффектов – брадикардии, развитие бронхоспазма, отрицательных метаболических эффектов. В последние годы в качестве аргумента, ограничивающего применение БАБ, приводят отрицательные метаболические эффекты, характерные для данного класса препаратов. Особенно это актуально для пациентов с метаболическим синдромом и СД типа 2.

Еще в ранних исследованиях было показано, что БАБ нарушают

толерантность к глюкозе вследствие ухудшения чувствительности тканей к инсулину и нарушения его секреции поджелудочной железой. Так, в результате 6 месяцев лечения как неселективными БАБ, так и кардиоселективными БАБ достоверно снижалась чувствительность тканей к инсулину у больных с АГ (7, 8). Однако Пропранолол, неселективный БАБ, в большей степени влияет на чувствительность к инсулину, чем селективные БАБ, такие, как Атенолол или Метопролол. В двойном слепом сравнительном исследовании длительностью 48 недель атенолол приводил к снижению чувствительности тканей к инсулину на 23%, в то время как ИАПФ трандолаприл оказался метаболически нейтральным (9). При этом было показано, что отрицательное влияние БАБ на чувствительность тканей к инсулину сохраняется на протяжении длительного времени лечения.

Выраженное отрицательное влияние неселективных БАБ на толерантность к глюкозе обусловлено ухудшением чувствительности к инсулину и нарушением его образования в поджелудочной железе, опосредованными через  $\beta_2$ -рецепторы (10, 11). Однако селективные БАБ также могут оказывать отрицательное влияние на углеводный обмен при использовании высоких доз.

В ряде исследований показано, что БАБ, особенно неселективные, могут оказать негативное влияние на липидный профиль, повышая уровень ТГ и снижая уровень ХС ЛПВП (12, 13). Отрицательное влияние БАБ, в основном неселек-

тивных, на толерантность к глюкозе и липидный профиль ограничивает их применение при СД. Кроме того, многие селективные БАБ утрачивают свою селективность при использовании в больших дозах, поскольку начинают блокировать и  $\beta_2$ -рецепторы. В этом случае снижается секреция инсулина и развивается гипергликемия. Опасения по поводу использования  $\beta$ -блокаторов при метаболических нарушениях и СД усилились в свете недавно завершенных крупномасштабных исследований, показавших, что в группах пациентов, принимавших БАБ, частота развития СД была достоверно выше, чем при лечении антагонистами кальция, ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов к ангиотензину II (АРА) (14, 15, 16). В этих исследованиях в качестве БАБ использовался Атенолол.

Тема отрицательных метаболических эффектов некоторых  $\beta$ -блокаторов (в основном атенолола) в настоящее время используется некоторыми авторами для вытеснения БАБ вообще из арсенала лечения пациентов с неосложненной АГ, оставляя этот класс препаратов только в целях вторичной профилактики (17). При этом почему-то забывают, что существуют высоко-селективные БАБ, которые значительно расширили возможность их использования, в том числе и у больных с метаболическими нарушениями и СД.

Одним из таких препаратов является бисопролол (название оригинального препарата – **Конкор**<sup>®</sup>, Никомед, Норвегия). Этот препарат имеет солидную доказательную базу в различных клинических ситуациях. Антиангинальное действие Конкора было продемонстрировано в исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) (18). Было показано, что назначение бисопролола более эффективно в устранении эпизодов ишемии миокарда, чем использование нифедипина пролонгированного действия.

В исследовании CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) было показано, что добавление

бисопролола к стандартному лечению больных с тяжелой СН (III или функционального класса, согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) значительно снижало общую смертность больных; она составила 11,8% при добавлении бисопролола и 17,3% при добавлении плацебо, причем положительный эффект бисопролола не зависел от выраженности СН и ее этиологии (19). Что касается метаболических эффектов Конкора, то, как свидетельствуют многие исследования, этот препарат как минимум метаболически нейтрален, не оказывая влияния на липидный и углеводный профиль (20, 21). Более того, в сравнительном рандомизированном исследовании 92 пациентов с АГ и компенсированным СД типа 2 бисопролол и каптоприл оказывали одинаковое нейтральное влияние на гликированный гемоглобин, сахар натощак и через 2 часа после ГТТ (22).

Чем же можно объяснить различия в метаболических эффектах селективных и неселективных БАБ? Неселективные БАБ по определению вызывают периферическую вазоконстрикцию, снижение кровотока в мышцах и ухудшение микроциркуляции. Снижение кровотока в мышцах в свою очередь приводит к неадекватной утилизации глюкозы, развитию инсулинорезистентности и связанному с ней ухудшению липидного профиля. Селективные БАБ, по крайней мере, не ухудшают кровоток в мышцах и должны быть как минимум метаболически нейтральными. Более того, данные собственного исследования, в котором изучали микроциркуляторные эффекты Конкора (5-10 мг), свидетельствуют об улучшении микроциркуляции на фоне применения Конкора у 25 пациентов с мягкой и умеренной АГ. Исследование микроциркуляции проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на аппарате ЛАКК-01 НПО «Лазма», Россия. ЛДФ является простым и безопасным методом изучения микроциркуляции и косвенной оценки эндотелиальной функции. Метод позволяет исследовать изменения потока

крови в микроциркуляторном русле при помощи лазерного излучения, используя эффект Допплера. Метод ЛДФ является объективным, точным и дает воспроизводимые результаты (23).

Важнейшими показателями оценки состояния микроциркуляции являются показатель микроциркуляции (ПМ) и резерв капиллярного кровотока (РКК). ПМ формируется в результате отражения лазерного сигнала от эритроцитов, движущихся с различной скоростью в артериолярном, капиллярном и веноулярном звеньях микроциркуляторного русла. Снижение ПМ происходит при спазме приносящих сосудов, снижении числа функционирующих капилляров и запуске артериолярного звена микроциркуляции (МЦ) либо при уменьшении скорости движения эритроцитов, т.е. при явлениях стаза. Увеличение ПМ происходит при снижении тонуса артериол и повышении кровенаполнения в системе микроциркуляции. ПМ рассчитывается в перфузионных единицах (перф. ед.). РКК рассчитывается по отношению ПМ максимального к ПМ исходному, выраженному в процентах. РКК отражает реактивность микрососудов. Снижение РКК наблюдается как при увеличении притока в артериолы и повышении числа функционирующих капилляров, так и при явлениях стаза и застоя. Увеличение РКК отмечается при спастических явлениях, когда исходно большая часть микрососудов находится в нефункционирующем состоянии, но сохраняет способность к расширению в ответ на стресс. По показателям ПМ и РКК определяется гемодинамический тип микроциркуляции, который является интегральным показателем для оценки функционирования системы микроциркуляции. Выделяют нормоциркуляторный, спастический, гиперемический и застойно-стазический гемодинамические типы микроциркуляции.

В группе пациентов со спастическим типом МЦ (14 чел.) после терапии Конкором отмечалось выраженное повышение показателя микроциркуляции. ПМ до лечения



составил  $3,6 \pm 0,3$ , после лечения –  $6,8 \pm 0,8$  перф. ед.,  $p < 0,05$ . Это свидетельствует об улучшении притока крови в системе микроциркуляции. Об этом же свидетельствует и динамика РКК. В результате лечения исходно повышенный РКК снизился на 28,6% ( $p < 0,001$ ). Эти изменения свидетельствуют об уменьшении спастических явлений, повышении числа функционирующих капилляров и улучшении перфузии тканей.

У пациентов с гиперемическим типом МЦ (8 чел.) на фоне приема Конкора отмечалось снижение ПМ от  $7,6 \pm 1,1$  перф. ед. до  $4,2 \pm 0,6$  перф. ед.  $p < 0,05$ . В данном случае снижение ПМ можно расценивать как положительный момент, поскольку это свидетельствует об уменьшении явлений гиперемии. Кроме того, в этой группе пациентов отмечалось повышение исходно сниженного РКК на 32,8% ( $p < 0,001$ ). Это может быть связано с уменьшением избыточного кровенаполнения в арте-

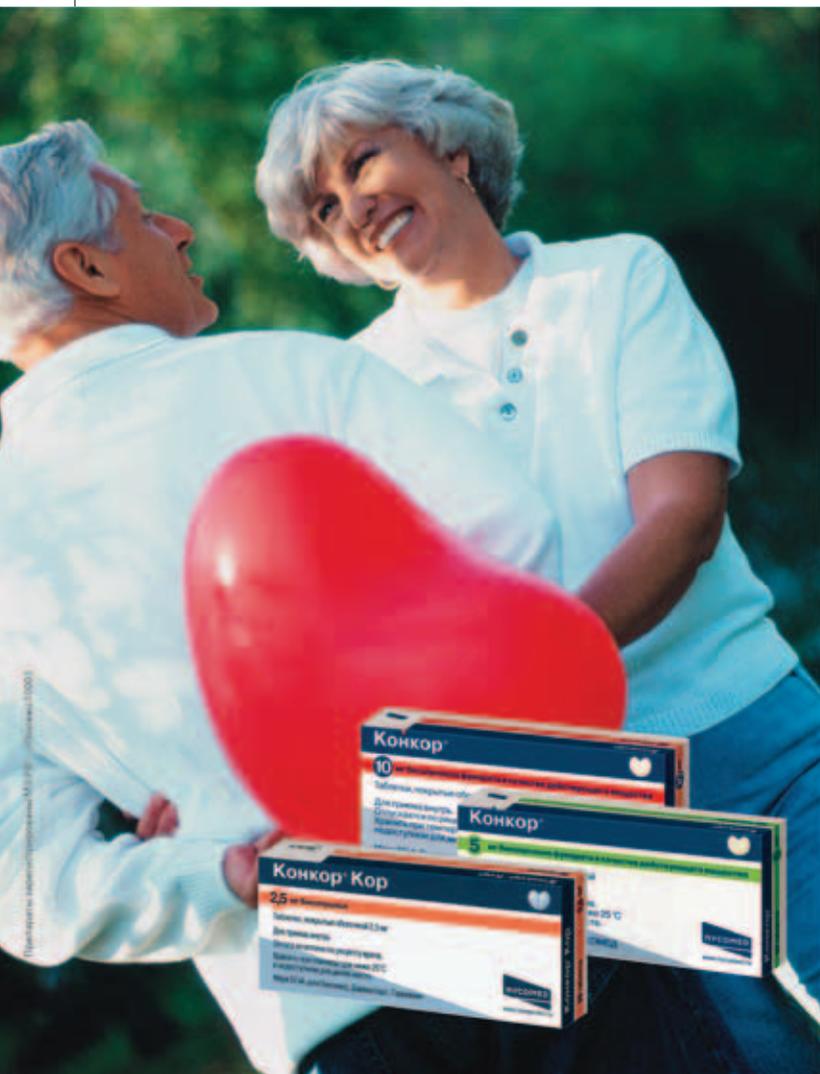
риолярном звене МЦР. Таким образом, применение Конкора привело в целом к улучшению в системе микроциркуляции у пациентов с АГ. Поэтому, улучшая микроциркуляцию, Конкор приводит, по крайней мере, к нейтральным метаболическим эффектам, и его назначение оправдано не только в ситуациях, связанных с АГ, ИБС и ХСН, но и у пациентов с метаболическим синдромом и СД 2 типа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современную кардиологическую практику невозможно представить без  $\beta$ -блокаторов. Этот класс препаратов обладает большими возможностями и используется во многих клинических ситуациях – АГ, ИБС, сердечная недостаточность, тахикардии. Появляющаяся в последнее время критика  $\beta$ -блокаторов отдельными исследователями не должна вводить в заблуждение практического врача, который всег-

да должен задавать себе вопрос – о каких  $\beta$ -блокаторах идет речь. Действительно, ряд  $\beta$ -блокаторов, особенно неселективных, обладают отрицательными эффектами и в ряде клинических ситуаций не могут быть использованы (метаболические нарушения, ХОБЛ, периферический атеросклероз). Вместе с тем, современные суперселективные  $\beta$ -блокаторы (к которым безусловно относится Конкор) не обладают указанными отрицательными эффектами и могут широко использоваться в клинической практике, в том числе и при метаболическом синдроме и СД. Таким образом, появление суперселективных  $\beta$ -блокаторов значительно расширило границы их применения и практическому врачу необходимо смелее назначать их в различных клинических ситуациях. **EI**

*Список литературы находится в редакции*



# КОНКОР®

Покоряет сердца!

1 таблетка в день для лечения артериальной гипертензии, ИБС и ХСН

- Первый бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН
- Безопасность применения у больных с СД, дислипидемиями, нетяжелыми облитерирующими заболеваниями сосудов
- Не требует коррекции дозы у больных с нетяжелой почечной и печеночной недостаточностью
- Улучшает некоторые параметры сексуальной функции пациентов с АГ

**Конкор® Кор**  
– специальная форма для лечения хронической сердечной недостаточности



www.bisoprolol.ru  
www.nycomed.ru