

Небиволол и дислипидемия у больных сахарным диабетом 2 типа

И.И. Дедов, И.З. Бондаренко,
Ю.А. Соляник, Ан.А. Александров

Эндокринологический научный центр
(дир. - акад. РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Гипотензивный эффект β -блокаторов хорошо известен. В ряде исследований [16,17] получены данные о негативном влиянии β -блокаторов на показатели углеводного и липидного метаболизма, что привело к представлению о необходимости ограничения применения данной группы препаратов у больных сахарным диабетом (СД). Необходимо отметить, что в перечисленных работах применялись в основном неселективные β -блокаторы (в меньшей степени селективные). Интерес к использованию β -блокаторов вызван недавно опубликованными результатами Британского проспективного исследования СД [1].

Исследование проводилось в 20 клинических центрах Англии, Шотландии и Северной Ирландии. Оно включало 1148 больных СД 2 типа, страдавших артериальной гипертензией. Десятилетнее наблюдение показало, что снижение АД атенололом оказывает такой же протективный эффект в отношении развития сосудистых осложнений, как и применение каптоприла. Группы больных, в которых применялись β -блокаторы или ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента (АПФ-ингибиторы), не различались по частоте развития инфаркта миокарда и нарушений мозгового кровообращения, а также эволюции альбуминурии и уровня креатинина плазмы крови. У одинакового процента лиц в этих группах потребовалось проведение фотокоагуляции сетчатки, ампутации конечностей.

При лечении β -блокаторами и ингибиторами АПФ одинакового количества пациентов отмечено прогрессирование почечной недостаточности. Группы больных СД не различались по выраженности диабетической нейропатии, уровню HbA_{1c}, частоте развития гипогликемий. На фоне приема как атенолола, так и каптоприла не было выявлено выраженных изменений липидного профиля крови.

Таким образом, это исследование не получило убедительных доказательств того, что упомянутые группы лекарственных средств имеют какие-либо преимущества или недостатки при применении в качестве гипотензивных препаратов у больных СД.

Внедрение в клиническую практику β -блокаторов, обладающих новыми дополнительными свойствами, ставит вопрос о возможности и особенностях их использования у больных диабетом. К таким препаратам относится небиволол ("Небилет", Берлин-Хеми, Германия), суперселективный β -блокатор третьего поколения, обладающий прямым сосудо-

расширяющим эффектом в результате активации эндотелиальной системы монооксида азота (NO).

Целью настоящего исследования была оценка гипотензивных и метаболических последствий применения небиволола с NO-модулирующими свойствами у больных СД 2 типа.

Материалы и методы

В исследование было включено 35 больных СД 2 типа, имеющих мягкую артериальную гипертензию, в генезе которой предварительно исключалась диабетическая нефропатия: показатели суточной микроальбуминурии (МАУ) были в пределах нормы.

Никто из обследованных лиц не получал регулярную гипотензивную терапию. Пациенты принимали пероральные сахароснижающие препараты из группы сульфаниламидов или комбинации сульфаниламидов и бигуанидов, на фоне которых углеводный обмен был компенсирован или субкомпенсирован. Уровень HbA_{1c} не превышал $8,4 \pm 1,6\%$.

Методом рандомизации было выделено 2 группы больных (см. таблицу 1). В 1-ю группу вошли 20 пациентов (12 мужчин и 8 женщин), средний возраст которых составил $56,3 \pm 2,4$ года, с повышенной массой тела (ИМТ — $31,04 \pm 1,7$ кг/м²) и СД 2 типа длительностью в среднем $7,5 \pm 1,3$ года, 2-ю группу составляли 15 пациентов (9 мужчин, 8 женщин, средний возраст $51,4 \pm 3,8$ г), которые по исходным клиническим и лабораторным данным не различались с пациентами 1-й группы (табл. 1); характер

Таблица 1

Клиническая характеристика больных СД 2 типа и гипертонической болезнью II стадии (M $\pm$ SD)

Исходные данные	1-я группа	2-я группа
Число больных	20	15
Пол, м/ж	12/8	9/6
Возраст, лет	$56,3 \pm 2,4$	$51,4 \pm 3,8$
Давность заболевания СД, лет	$7,5 \pm 1,3$	$8,2 \pm 1,8$
Базальный уровень глюкозы, ммоль/л	$8,2 \pm 1,6$	$9,1 \pm 2,4$
HbA _{1c} , %	$8,4 \pm 1,6$	$8,7 \pm 1,4$
ИМТ	$31,04 \pm 1,7$	$30,01 \pm 1,6$
МАУ, мг/сут	$18,9 \pm 2,3$	$26,7 \pm 3,1$
Ретинопатия (n)	18	17
Гипертрофия миокарда ЛЖ (n)	19	20
САД, мм рт. ст.	$158,6 \pm 8,7$	$153,09 \pm 9,9$
ДАД, мм рт. ст.	$101,3 \pm 4,5$	$98,7 \pm 6,8$

и объем сахароснижающей терапии был идентичен коррекции диабета в 1-й группе.

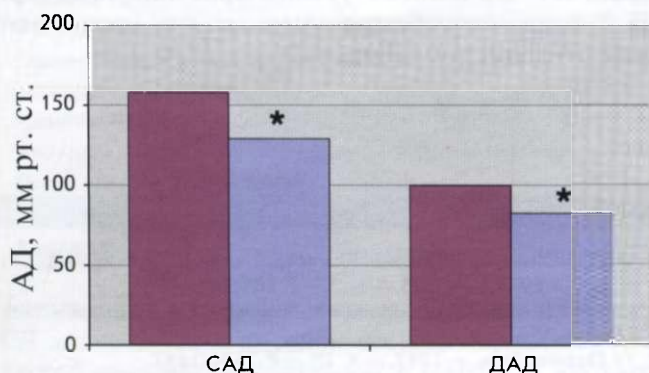
За 2 нед до назначения небиволола всем больным отменялись лекарственные препараты, за исключением сахароснижающих.

В течение 8 нед в 1-й группе проводилась терапия небивололом в качестве гипотензивного средства в средней суточной дозе $5,8 \pm 1,4$ мг. Пациенты 2-й группы продолжали принимать только сахароснижающие препараты. В обеих группах в течение периода наблюдения велась ежедневная запись АД в дневнике самоконтроля и допускались разовые приемы коринфара в дозе 10 мг. В строго фиксированные дни визитов к врачу регистрация уровня АД осуществлялась в индивидуальной карте больного.

Результаты и их обсуждение

У пациентов 1-й группы лечение небивололом привело к снижению систолического артериального давления (САД) с $158,6 \pm 8,7$ до $132,3 \pm 7,4$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) и диастолического (ДАД) с $101,3 \pm 4,5$ до $83,6 \pm 5,4$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) (см. рисунок). Рекомендуемого уровня АД [2] $< 130/85$ мм рт. ст. достигли 86,4% пациентов. В контрольной группе уровень САД и ДАД за тот же период наблюдения достоверно не изменился по сравнению с исходными показателями.

Через 8 нед приема небиволола у больных 1-й группы не отмечено значимых изменений уровней общего ХС и ХС ЛПНП по сравнению с исходными



Гипотензивный эффект небиволола.

Светлые столбики — до лечения небивололом, темные — на фоне лечения.

* Достоверные различия показателей до и на фоне лечения ($p < 0,05$).

значениями, была достоверно снижена концентрация триглицеридов (табл. 2). В контрольной группе существенных изменений уровня триглицеридов за период наблюдения не произошло.

На фоне приема небиволола в обеих группах показатели глюкозы натощак и HbA1c существенно не изменились. Не отмечалось и проявлений гипогликемии ни у одного из пациентов. Сохранились исходные значения массы тела и ИМТ.

Таблица 2

Динамика уровня липидов крови у больных СД на фоне приема небиволола $n=20$ ($M \pm m$)

Показатель, ммоль/л	До лечения	После лечения
ХС общий	$6,8 \pm 1,1$	$6,9 \pm 1,3$
ХС ЛПНП	$4,7 \pm 0,4$	$4,5 \pm 0,6$
ХС ЛПВП	$0,86 \pm 0,2$	$0,84 \pm 0,3$
ТГ	$2,9 \pm 0,7$	$2,3 \pm 0,4^*$

* Достоверные различия показателей до и на фоне лечения ($p < 0,05$).

У больных СД 2 типа, страдающих мягкой артериальной гипертензией, применение в течение 8 нед нового селективного β -блокатора небиволола, обладающего NO-моделирующей активностью, сопровождалось достоверным снижением АД. Из них у 86,4% пациентов был достигнут рекомендуемый уровень АД [2]. Таким образом, монотерапия небивололом оказывает гипотензивное действие у больных с СД, страдающих мягкой артериальной гипертензией, что согласуется с данными других авторов [3].

Использование небиволола не привело к ухудшению компенсации углеводного обмена. Концентрация HbA1c осталась на уровне 8,4%. Такой же уровень компенсации отмечался у больных, длительно леченных β -блокаторами, в исследовании UKPDS [1]. Для сохранения исходного уровня глюкозы натощак и HbA1c не потребовалось увеличивать дозы гипогликемических препаратов.

При анализе изменения уровня липидов в крови у пациентов, получавших небиволол, отмечено достоверное снижение концентрации триглицеридов. Гипертриглицеридемия у этих больных значительно снизилась, а средний уровень триглицеридов стал соответствовать рекомендуемому для лиц без диабета — $2,3$ ммоль/л [4].

Известно, что при СД гипертриглицеридемия является ключевым компонентом диабетической дислипидемии. Последняя включает в себя повышенный уровень мелких плотных частиц ЛПНП и низкий уровень холестерина ЛПВП [5]. Многофакторный мета-анализ исследований 46 000 мужчин и 10 000 женщин показал, что повышение концентрации триглицеридов является независимым фактором риска развития ИБС. Увеличение концентрации триглицеридов на 1 ммоль/л сопровождается достоверным возрастанием риска развития ишемической болезни сердца на 37% у женщин и на 14% у мужчин [6]. Именно у больных СД уменьшение гипертриглицеридемии рассматривается как ключевое звено антиатерогенной терапии [7].

Традиционное мнение о том, что β -блокаторы способствуют повышению уровня триглицеридов [8], в настоящее время правомерно только в отношении неселективных β -блокаторов, не обладающих внутренней симпатической или α -блокирующей активно-

стью. Селективные β -блокаторы, особенно с дополнительными указанными свойствами, не вызывают существенных изменений в липидном составе крови или даже оказывают антиатерогенные эффекты, снижая концентрацию триглицеридов в крови [9].

Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что к антиатерогенным β -блокаторам можно отнести и небиволол с NO-модулирующей активностью.

Механизмы снижения уровня триглицеридов при применении небиволола, вероятно, связаны со следующими процессами. Как и другие β -блокаторы, небиволол тормозит липолиз в жировой ткани и, снижая концентрацию свободных жирных кислот (СЖК) в плазме крови, уменьшает их востребованность для синтеза триглицеридов в печени [10]. Снижение концентрации СЖК способствует и усилению потребления глюкозы мышечной тканью, уменьшая таким образом явления инсулинорезистентности [11]. Известно, что у больных СД 2 типа степень инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии играет важнейшую роль в формировании уровня гипертриглицеридемии [12]. При использовании неселективных β -блокаторов на степень инсулинорезистентности мышечной ткани влияет не только уровень СЖК плазмы, но и характерное для этой группы препаратов уменьшение мышечного кровотока [9]. Последнее усиливает инсулинорезистентность, что и определяет конечный эффект в виде повышения гипертриглицеридемии [13]. Селективные β -блокаторы значительно меньше воздействуют на мышечный кровоток [9]. Поэтому на фоне их приема уменьше-

ние уровня СЖК может проявиться в виде снижения гипертриглицеридемии. Если же периферический кровоток не только не уменьшается, но даже увеличивается в силу активации синтеза NO в эндотелии сосудов, то правомерно ожидать значимого снижения уровня триглицеридов. Именно подобный эффект и наблюдается при использовании небиволола.

Дополнительный механизм, способствующий снижению уровня триглицеридов, может быть связан с уменьшением секреции инсулина под влиянием β -блокаторов [9]. Это, в свою очередь, ведет к уменьшению сопутствующей гиперинсулинемии. Учитывая появившиеся данные о роли NO в синтезе инсулина поджелудочной железой [14, 15], можно предположить, что модуляторы секреции монооксида азота активно влияют на этот механизм.

Выводы

1. Применение небиволола позволило добиться рекомендуемого уровня артериального давления у 86,4% больных СД 2 типа с мягкой артериальной гипертензией.

2. Результаты исследования свидетельствуют об отсутствии неблагоприятного воздействия β -блокатора с NO-модулирующей активностью небиволола на углеводный обмен у больных СД 2 типа.

3. Применение небиволола сопровождается выраженным снижением уровня триглицеридов при СД 2 типа, способствуя уменьшению проявлений диабетической дислипидемии.

Литература

1. Holman R., Turner R., Stratton I. et al. // *BMJ*. — 1998. — V. 17. P. 713-720.
2. European Diabetes Policy Group 1998-1999: Guidelines for Diabetes Care: A Desktop Guide to Type 2 Diabetes Mellitus. — International Diabetes Federation. European Region, 1999. — P. 1-22.
3. Fogari R., Zoppi A., Lazzari P., Lusardi P., Preti P. // *Jornal of Human Hypertension*. — 1997. V. 11. P. — 753-757.
4. JAMA. — 1993. — V. 269. — P. 3015-3023.
5. Козлов С.Г., Лякишев А.А. // *Кардиология*. — 1999. — № 8. С. 59-67.
6. Hokanson J.F., Austin M.A. // *J. Cardiovasc Risk*. — 1996. — V. 3. — P. 213-9.
7. // *Diabetes Care*. — 1998. — V. 21. — Suppl. 1. — P. 1-8.
8. Christlieb R., Maki P. // *Primary Cardiology Supplement*. — 1980. — V. 1. — P. 47-54.
9. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. β -адреноблокаторы. — М., 1996. — 95 с.
10. William-Olsson T., Fellenius E., Bjorntoe P., Smith U. // *Acta Med. Scand.* — 1979. — V. 205. — N 3. — P. 201-206.
11. Randle P.J., Hales C.N., Garland P.B., Newholme E.A. // *Lancet*. — 1963. — V. 2. — P. 72.
12. // *Diabetes Care*. — 1997. — V. 20. — P. 1683-1687.
13. Fossum E., Hoieggan A., Moan A. et al Abstract, 17th Meeting of the International Society of Hypertension. — Amsterdam. 1998.
14. Lught D.W., Carrier M.J., Anggard E.E. // *Diabetes Metab Res Rev.* — 1999. — V. 15. — P. 274-282.
15. Corbett J.A., Mcdaniel M.L. // *Diabetes*. — 1992. — V. 41.
16. Pollare T., Lithell H., Selinus I., Berne C. // *Br. Med. J.* — 1989. — V. 298. — P. 1152-1157.
17. Weidman P.W., Uelinger D.E., Gerbert A. // *J. Hypertens*. — 1985. — V. 3. — P. 297-306.