

Сахарный диабет и метаболический синдром: возможно ли применение β -адреноблокаторов

Член-корр. РАМН
проф. В.И. Маколкин,
ММА им. И.М. Сеченова

- 1923 - Kylin описал синдром "гипертензия-гипергликемия-гиперурикемия"**
- 1956 - J. Vague отметил связь между ожирением по андроидному типу и сердечно-сосудистыми факторами риска (гипергликемией, гиперлипидемией, гиперурикемией)**
- 1966 - T. Welborn и соавт. сообщили о наличии более высоких концентраций инсулина у больных АГ по сравнению с нормотониками**
- 1988 - G. Reaven объединил инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, повышение уровня ЛПНП и ТГ, снижение ЛПВП и АГ в "метаболический синдром" ("синдром X")**
- 1989 - N. Kaplan ввел термин "смертельный квартет" (ожирение, НТГ, ИР, АГ)**

Составные элементы метаболического синдрома

- **Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия**
- **Нарушение толерантности к глюкозе или инсулинонезависимый сахарный диабет II типа**
- **Артериальная гипертензия**
- **Дислипидемия (липидная триада: повышение уровней ТГ и ЛНП, снижение уровня ЛВП)**
- **Абдоминальное (висцеральное) ожирение**
- **Микроальбуминурия**
- **Гиперурикемия**
- **Нарушение свертывающей системы крови (гиперкоагуляция и гипофибринолиз)**

**Диагноз МС можно ставить, если имеется
три из пяти нижеперечисленных
нарушений**

- **Абдоминальное ожирение (окружность талии у М > 102 см, у Ж > 88 см.**
- **ТГ более 150 мг/дл**
- **Низкий уровень ХС ЛВП (менее 39/50 мг/дл для М/Ж)**
- **АД при САД \geq 130 мм и/или ДАД \geq 85 мм**
- **Уровень глюкозы в крови натощак \geq 110 мг/дл**

АТР III (модификация ГНИЦ ПМ РФ 2004)

Эпидемиология метаболического синдрома

США – 24%

Франция (1123) – 23%

Палестина (992) – 17%

Германия – 15%

Финляндия – 14,3%

Сербия – 13,8%

Китай – 10,2%

**Цит. по Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Кардиология
2004;9:4-9.**

Эпидемиология метаболического синдрома

**В США среди 12363 обследованных
лиц было выявлено, что:**

- Среди лиц с нормальным весом МС обнаружен в 4,6%
- Среди лиц с избыточным весом МС обнаружен в 22,4%
- Среди лиц с ожирением МС обнаружен в 60%
- Среди лиц с НТГ МС обнаружен в 42- 64%

**Ford ES, Giles MA, Dietz T et al.
JAMA 2002;287:356-359.**

Эпидемиология метаболического синдрома

Согласно критериям G.Reaven (АГ, ожирение, гиперлипидемия, НТГ, инсулинорезистентность/гиперинсулинемия):

- У лиц с АГ 1-2 ст. МС обнаружен в 37%**

Согласно критериям АТР III (в модификации ГНИЦ ПМ РФ):

- У лиц с АГ 1-2 ст. МС обнаружен в 64%**

Мамедов М.Н. (ГНИЦ ПМ МЗ РФ)

У каких пациентов возможно выявление метаболического синдрома

- Артериальная гипертония
- СД II типа (или НТГ)
- Ожирение
- Нарушение обмена мочевой кислоты (гиперурикемия или подагра)
- Наличие ИБС, цереброваскулярных заболеваний
- Прямые родственники с гиперлипидемией, СД, ожирением
- Прямые родственники с ИБС в возрасте до 60 лет

Клинические варианты метаболического синдрома

Классический вариант:

АГ + дислипидемия + ожирение + НТГ/ИНСД II типа

Альтернативные варианты:

- АГ + дислипидемия + НТГ/ИНСД II типа без ожирения («европейский вариант»)
- АГ + дислипидемия + ожирение (без диабета)
- АГ + ожирение и НТГ (без дислипидемии)

МС с ожирением встречается в 90%

МС без ожирения встречается в 10%

Патогенез метаболического синдрома

по Rett R., Wicklmayr M. и Menhert h., 1994



Инсулинорезистентность –

неадекватный биологический ответ клеток на достаточное содержание инсулина в крови.

В ее основе лежит нарушение действия инсулина на уровне рецепторов, клеток-мишеней и внутриклеточных звеньев.

У каждого пятого пациента с гиперинсулинемией в течение ближайших 5 лет развиваются гипертоническая болезнь, ИБС, а также их цереброваскулярные и периферические сосудистые осложнения

Yip J. Et al., 1998

Влияние хронической гиперинсулинемии на сердечно-сосудистую систему

- *Стимуляция симпатoadреналовой системы*
- **Задержка жидкости и гиперволемиа вследствие повышения реабсорбции натрия и воды**
- **Повышение содержания внутриклеточного Na и Ca как результат блокады трансмембранных ионообменных механизмов (Na, K- и Ca-зависимой АТФ-азы)**
- **Усиление сократительной способности кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки**
- **Усиление пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки (сужение артериол и увеличение ОПСС)**
- **Дисфункция эндотелия**
- **Подавление ингибиции экспрессии гена ангиотензиногена (активация РААС)**

Особенности гемодинамики при МС

- **Нарушение суточного профиля АД (non dippers)**
- **Высокий уровень пульсового АД**
- **Концентрическая ГЛЖ**
- **Тахикардия в покое**

Дисфункция эндотелия при метаболическом синдроме



Основные звенья патогенеза метаболического синдрома: липидный обмен

Повышенный липолиз



Увеличение содержания СЖК в крови



- **Повышенная продукция ЛОПН и ТГ в печени (гиперлипидемия)**
- **Ингибирование распада инсулина**
- **Снижение усвоения глюкозы в мышцах (гипергликемия)**
- **Ингибирование синтеза простациклина и NO (дисфункция эндотелия)**

Основные звенья патогенеза метаболического синдрома: углеводный обмен

Снижение чувствительности тканей к инсулину при его достаточной концентрации (инсулинорезистентность)



Усиление синтеза глюкозы и распада гликогена



Компенсаторное увеличение секреции инсулина (гиперинсулинемия)



НТГ/СД II

Основные звенья патогенеза метаболического синдрома: почки

- **Гиперфилльтрация**
- **Увеличение реабсорбции Na^+ и воды**
- **Микроальбуминурия**

Связь инсулинорезистентности, симпатической нервной системы и дисфункции эндотелия

Гиперсимпатикотония

Снижение продукции NO



Необходимы β -адреноблокада + увеличение синтеза NO

Вегетативный дисбаланс

↑ СИМПАТИЧЕСКОГО ТОНУСА / ↓ ПАРАСИМПАТИЧЕСКОГО ТОНУСА

Метаболические

- Инсулино-резистентность
- Дислипидемия
- Метаболическая даун-регуляция

- Диабет
- Атеросклероз
- **Дисфункция эндотелия**
- Увеличение массы

Трофические

- **Увеличение концентрации катехоламинов**
- Увеличение уровней ренина и АТ-II
- Гиперинсулинемия
- Напряжение сосудистой стенки и повышение АД

- Гипертрофия сосудистой стенки
- ГЛЖ
- **Дисфункция эндотелия**

Гемодинамические

- **Тахикардия**
- **Вазоконстрикция**
- Обеднение микрососудистого русла

- Нарушение ритма
- Снижение вазодилатирующего и кислородного резерва
- Тканевая ишемия

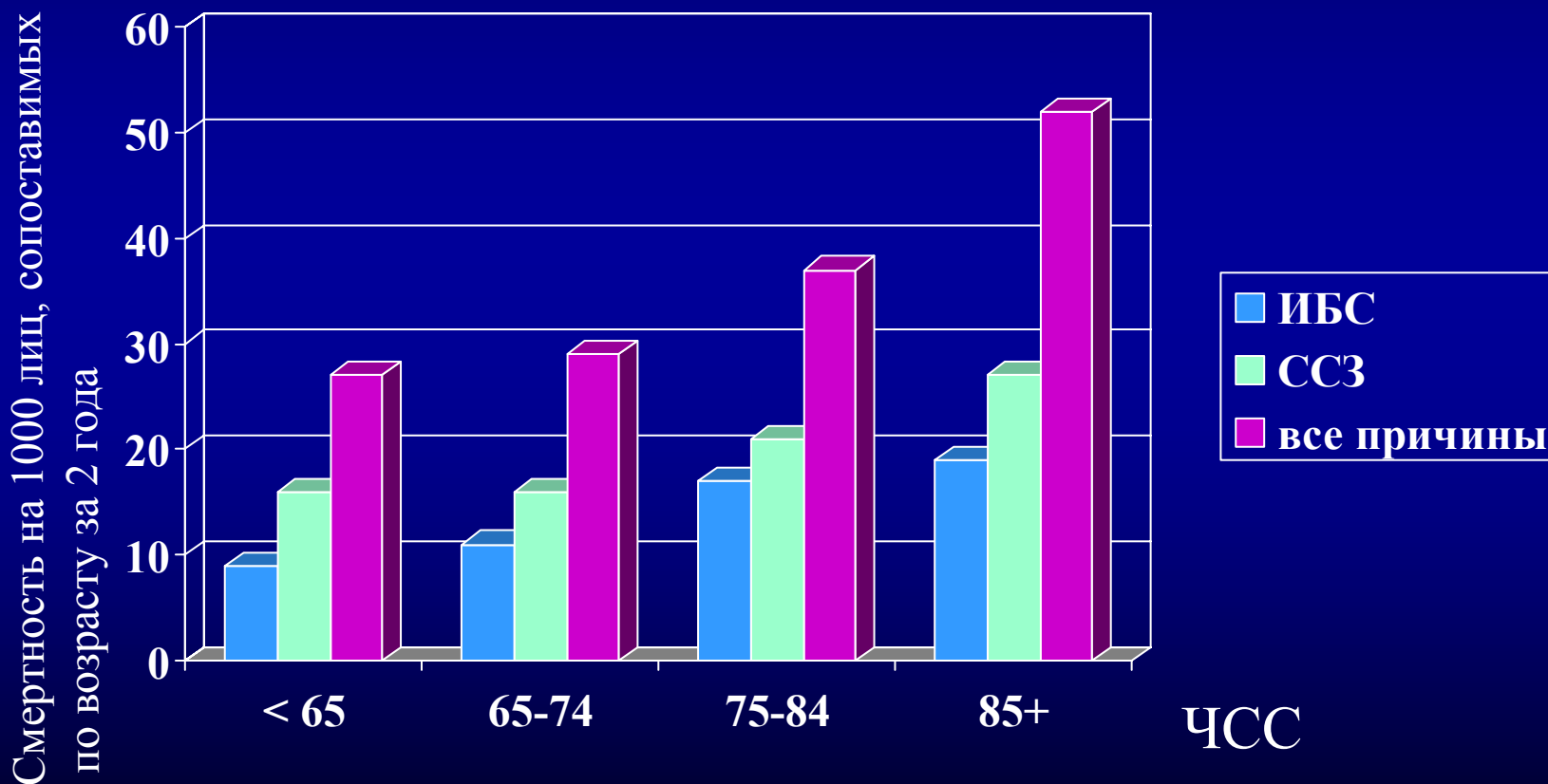
Тромботические

- Низкий объем плазмы
- Высокое гематокритное число
- Прокоагулянтный эффект
- Активация тромбоцитов

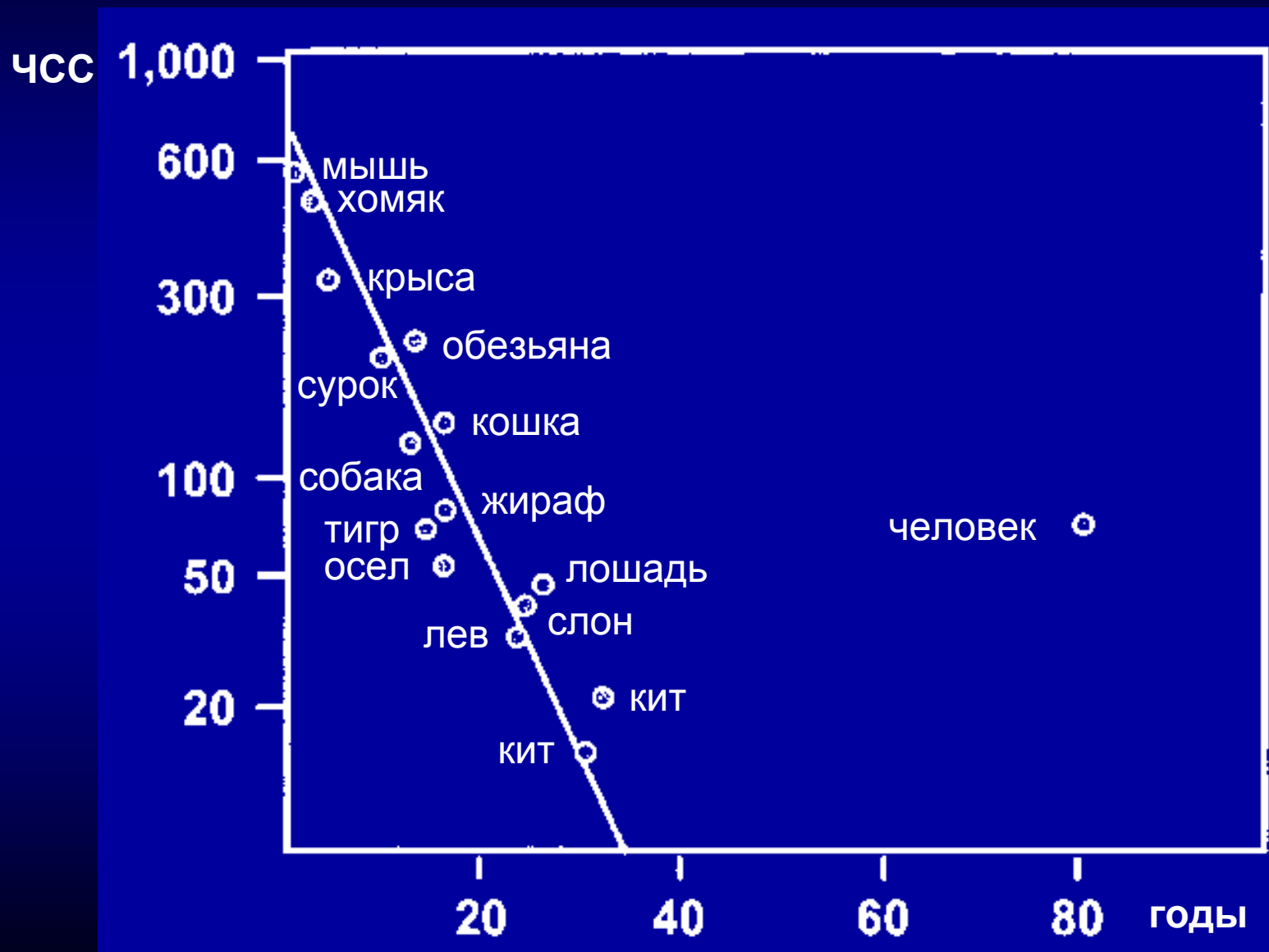
- Тромбозы



Частота пульса и смертность больных АГ (Фремингемское исследование)



ЧСС и длительность жизни



Что можно ожидать от уменьшения ЧСС?

1. Удлинение диастолы.
2. Увеличение коронарного кровотока.
3. Снижение потребления кислорода миокардом.
4. Увеличение ресинтеза АТФ.

ЧСС > 80 в покое

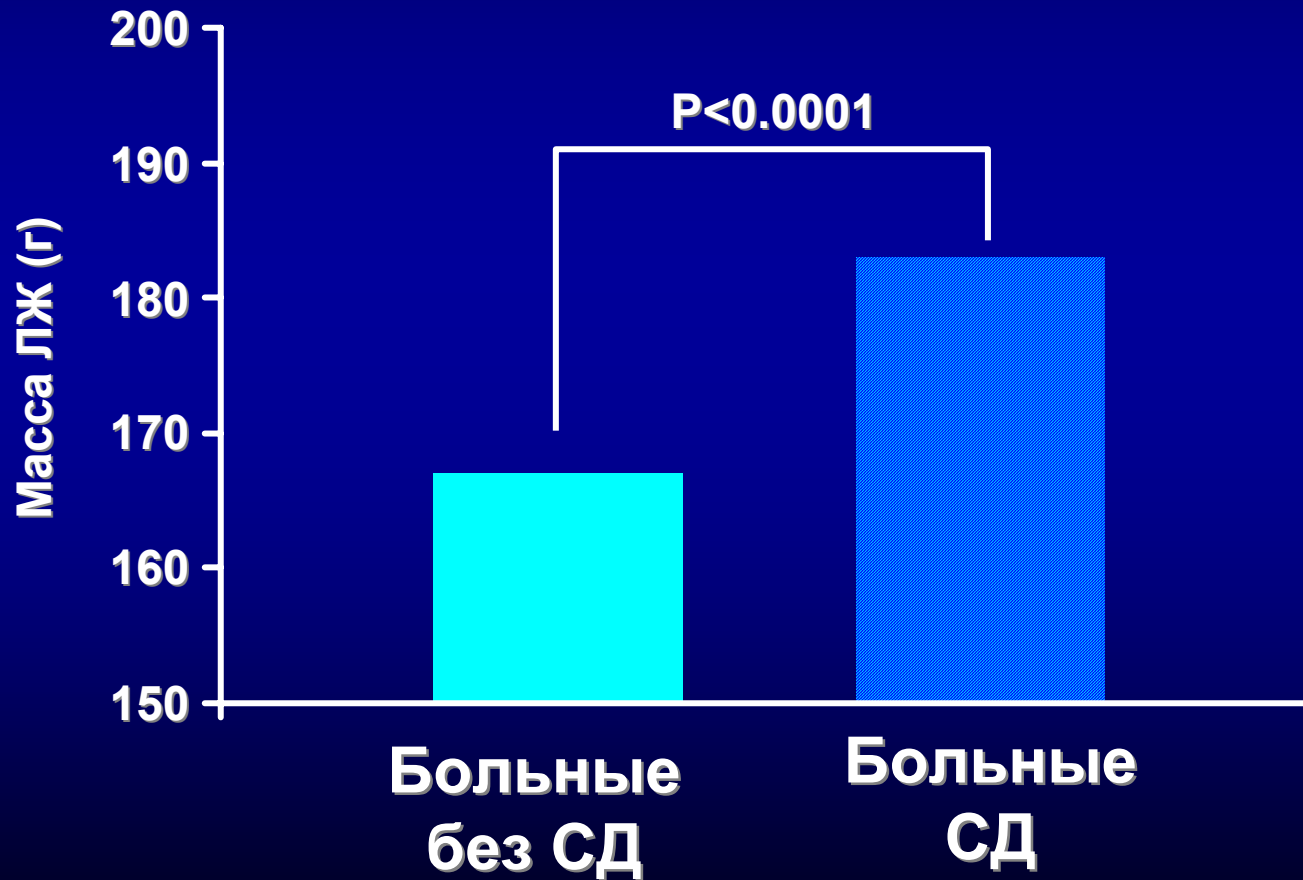
- Независимый фактор риска ИБС
- Независимый предиктор плохого прогноза
- Абсолютное показание к назначению бета-блокатора

(Perticone, 2001).

Патогенез артериальной гипертензии при МС и сахарном диабете II типа



Гипертрофия левого желудочка при АГ и сахарном диабете II типа



Возможные подходы к комплексному лечению метаболического синдрома

Немедикаментозное лечение:

- модификация образа жизни
- соблюдение диеты
- физические упражнения
- запрещение алкоголя и курения

Лекарственная терапия:

- антигипертензивные препараты
- гиполипидемические средства (статины)
- противодиабетическая терапия (метформин)
- коррекция пуринового обмена (при наличии нарушений)

Целевые уровни достижения клинико-биохимических параметров при лечении метаболического синдрома

- АД < 130/85 мм рт.ст.
- Окружности талии для М < 102 см, для Ж < 88 см.
- ХС ЛНП < 115 мг/дл.
- ТГ < 150 мг/дл.
- ХС ЛВП > 40 мг/дл.
- Глюкоза натощак < 110 мг/дл, через 2 ч после нагрузки 75г глюкозой < 140 мг/дл
- Гликированный Нв $\leq 6,1\%$ (для больных СД II типа)

**Метформин - препарат выбора
при комплексном лечении
метаболического синдрома?**

Основные эффекты метформина

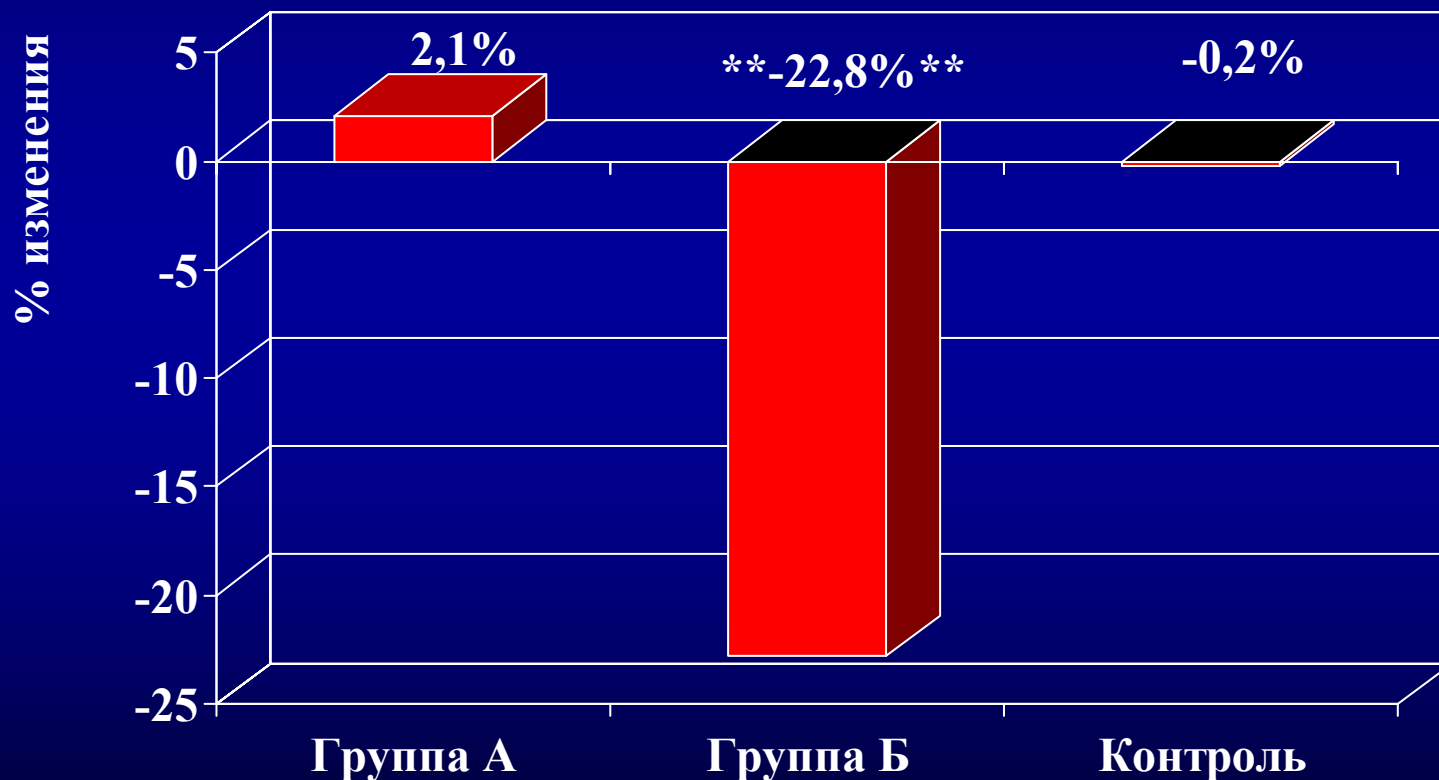
- повышение чувствительности тканей к инсулину
- подавление продукции глюкозы печенью
- уменьшение компенсаторной гиперинсулинемии
- стабилизация или снижение массы тела
- снижение уровня триглицеридов, ЛОНП, ЛНП и повышение уровня ЛВП
- гипотензивный эффект (??)

UKPDS 34

Влияние метформина на осложнения у больных с СД II типа и ожирением

- 342 пациента с СБ II и ожирением
- Метформин 850 – 2550 мг/сутки (длительность лечения – 11.7 лет в среднем)
- Снижение смертности от всех причин – на 36%
- Снижение частоты макрососудистых осложнений – на 30% (в том числе снижение риска развития инфаркта миокарда – на 39%)

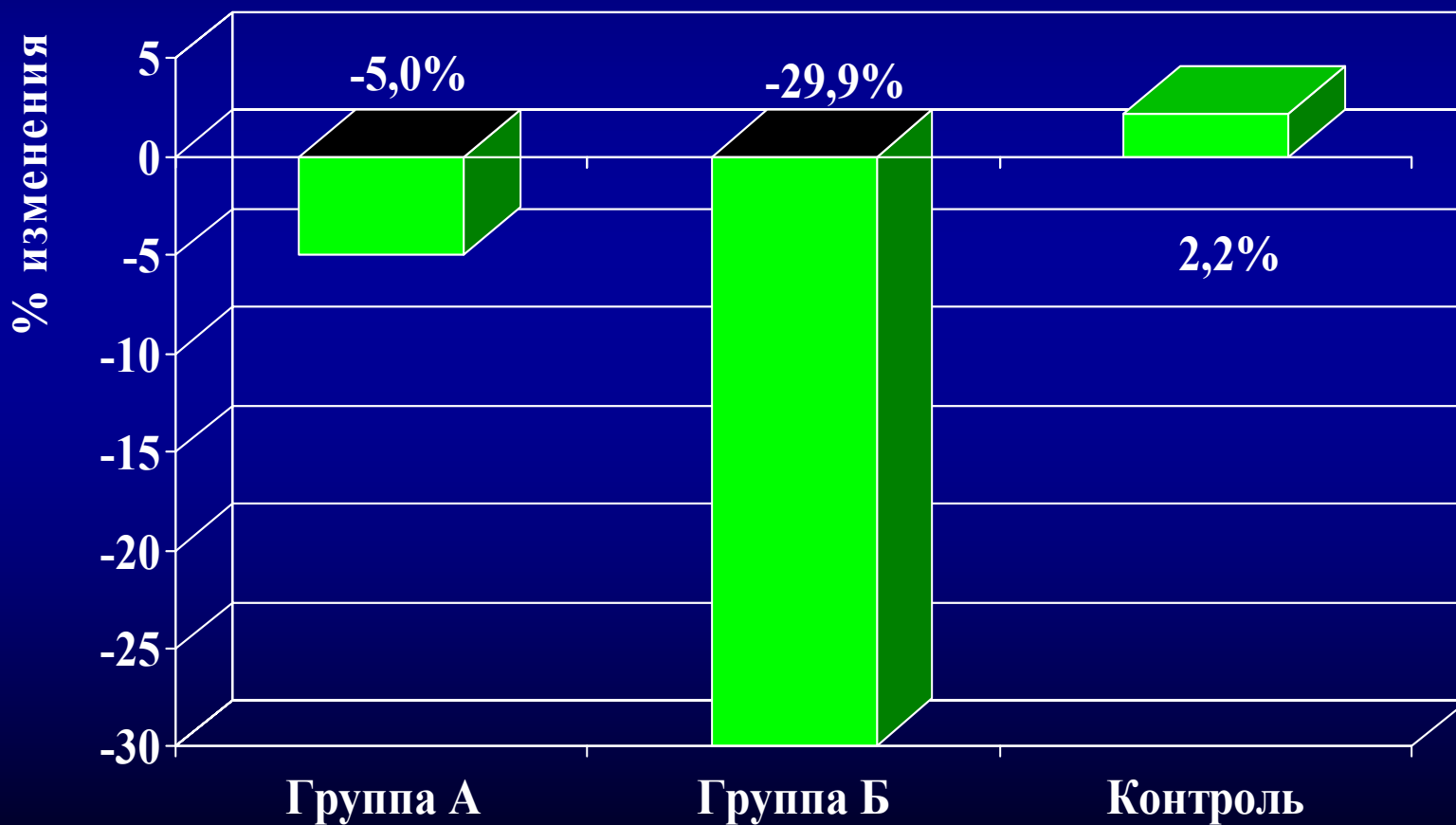
Динамика уровня С-пептида на фоне 8-недельной терапии больных метаболическим синдромом (группы А и Б) и гипертонической болезнью (группа контроля)



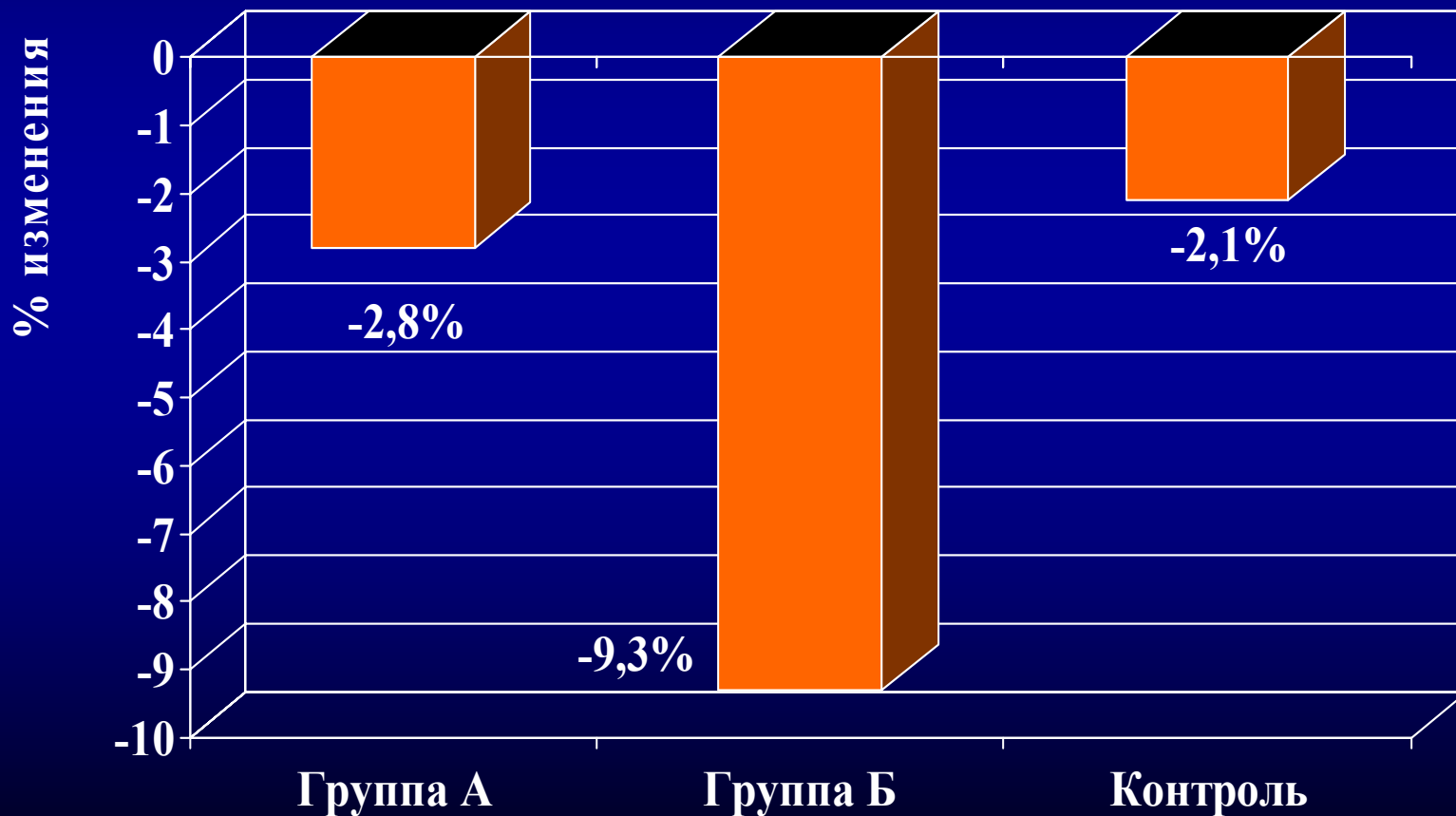
* - $p < 0,05$

Собственные данные

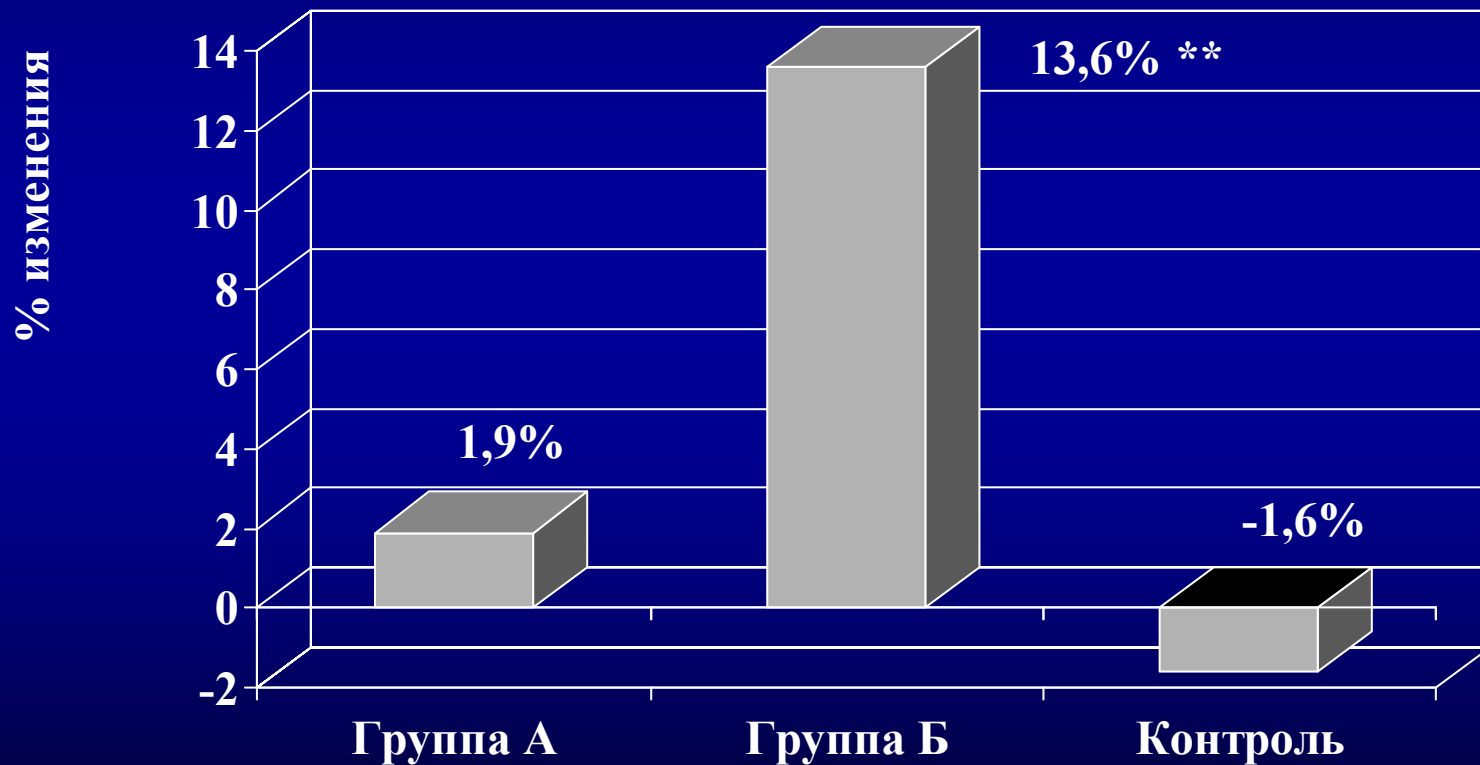
Динамика уровня триглицеридов на фоне 8-недельной терапии больных метаболическим синдромом (группы А и Б) и гипертонической болезнью (группа контроля)



Динамика уровня общего холестерина на фоне 8-недельной терапии больных метаболическим синдромом (группы А и Б) и гипертонической болезнью (группа контроля)



Динамика уровня ЛВП на фоне 8-недельной терапии больных метаболическим синдромом (группы А и Б) и гипертонической болезнью (группа контроля)



** - $p < 0,01$

Собственные данные

Возможности снижения гиперактивности СНС

1. Воздействие на центральные механизмы (стимуляция постсинаптических α_2 -адренорецепторов и имидазолиновых I_1 -рецепторов) – клонидин, моксонидин, рилменидин.
2. Блокада на уровне ганглиев – ганглиоблокаторы.
3. Блокада на уровне окончаний постганглионарных волокон – симпатолитики истощают в них запасы медиатора (норадреналина).
4. Блокада на уровне постсинаптических α_1 -адренорецепторов - празозин, доксазозин.
5. Блокада на уровне β -адренорецепторов – β_1 -адреноблокаторы.

Каким должен быть антигипертензивный препарат для лечения АГ при МС

- **Механизм действия**
- **- уменьшать реабсорбцию натрия**
- **- не усиливать дисфункцию эндотелия**
- **- не активировать СНС**
- **Эффективно контролировать АД в течение суток, улучшая профиль АД**
- **Обеспечивать защиту органов-мишеней**
- **Не влиять на липидный, углеводный, пуриновый обмен**

UKPDS/HDS

Изучение эффективности атенолола и каптоприла в отношении снижения риска макро- и микрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом II типа

- 758 больных, 5-летнее наблюдение
- каптоприл (25-50 мг), атенолол (50-100 мг)
- «жесткий» контроль АД < 150/85 мм рт.ст. (758 б-ных)
- «мягкий» контроль АД < 180/105 мм рт.ст. (390 б-ных)

Результаты: каптоприл и атенолол равно эффективны в отношении снижения АД (и гипогликемических эпизодов), микроваскулярных конечных точек.

Увеличение массы тела - 2,3 кг (атенолол), 0,5 кг (каптоприл).

Атенолол: небольшое увеличение ТГ, снижение ЛПВП и ЛПНП.

«Жесткий» контроль АД снизил на 32% частоту смертей, зависящих от диабета, на 44% - мозговой инсульт, ОИМ - на 21%, СН - на 56%. Комбинированный риск всех микрососудистых осложнений снизился на 34%.

Доказательства возможности применения β -адреноблокаторов при сахарном диабете

В шести крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях изучалось влияние β -адреноблокаторов на прогноз больных СД, имеющих ХСН.

Выявлено снижение риска смертности у больных СД (RR 0,84). У больных, не имеющих СД, снижение риска было большим (RR 0,72).

Доказательства возможности применения β -адреноблокаторов при сахарном диабете

- β -блокаторы могут применяться при СД и наличии АГ;
- β -блокаторы следует применять у больных СД и ОИМ;
Expert consensus document on β -blockers
Eur.heart J. 2004;25:1341.
- β -блокаторы у больных с СД и ОИМ снижают смертность через 3 мес на 58% (GMT; Am.J.Card.1984;53:1D-50D)
- β -блокаторы (тимолол) снижают кардиальную смертность у больных с СД, перенесших ОИМ, на 67% (без диабета- только на 39%)
Norw.Multicenter Timilol Study
- β -блокаторы у больных СД и стабильной стенокардией снижают общую смертность на 44%, кардиальную смертность – на 42%
VIP Study Circulation 2000 Jul 4; 102(1): 21-27.

Влияние β -адреноблокаторов на чувствительность к инсулину

Препараты нового поколения, обладающие вазодилатирующими свойствами (карведилол, дилевалол) повышают чувствительность тканей к инсулину, т.е. уменьшают инсулинорезистентность

S.Jacob, K.Rett, E.Henriksen
Am.J.Card. 1998;11:1258-65.

Чихладзе Н.М., Чазова И.Е.

Cons.medicum, 2004, в.2,39-41.

Классификация β -блокаторов

Поколение	Свойства	Типичный представитель
1 поколение	неселективные: $\beta_1/\beta_2=1$	пропранолол, тимолол
2 поколение	кардиоселективные: $\beta_1/\beta_2=10$	метопролол, атенолол, бисопролол
3 поколение: β -блокаторы с вазодилатирующими свойствами	неселективные селективные	Карведилол Небиволол
4 поколение	β -блокатор для НК	нет

Проблемы при применении β -адреноблокаторов I поколения

- Окклюзирующие заболевания артерий нижних конечностей, синдром Рейно
- Обструктивный бронхит, бронхит курильщика
- Сахарный диабет
- Дислипидемии
- Сердечная недостаточность
- Беременность (тонус матки)
- Портальная гипертензия
- Эректильная дисфункция
- Снижение мозгового кровотока у пожилых
- Снижение качества жизни (эффекты со стороны Ц.Н.С.)

Вывод: предпочтение следует отдавать кардиоселективным бета-блокаторам

Критерии идеального β -адреноблокатора

- Возможность применения на фоне полиорганной патологии:
 - сахарном диабете
 - ХОЗЛ
 - нарушении функции почек и печени
 - окклюзирующем атеросклерозе сосудов мозга и периферии
- Простота применения 1 таблетка 1 раз в день
- Отсутствие синдрома отмены
- Высокая кардиоселективность и отсутствие ВСА
- Мягкая вазодилатация и улучшение периферического кровотока
- Гемодинамическая разгрузка сердца
- Повышение или отсутствие снижения СВ

Небиволол (Небилет) – комбинированная терапия: «β-адреноблокатор + вазодилататор»

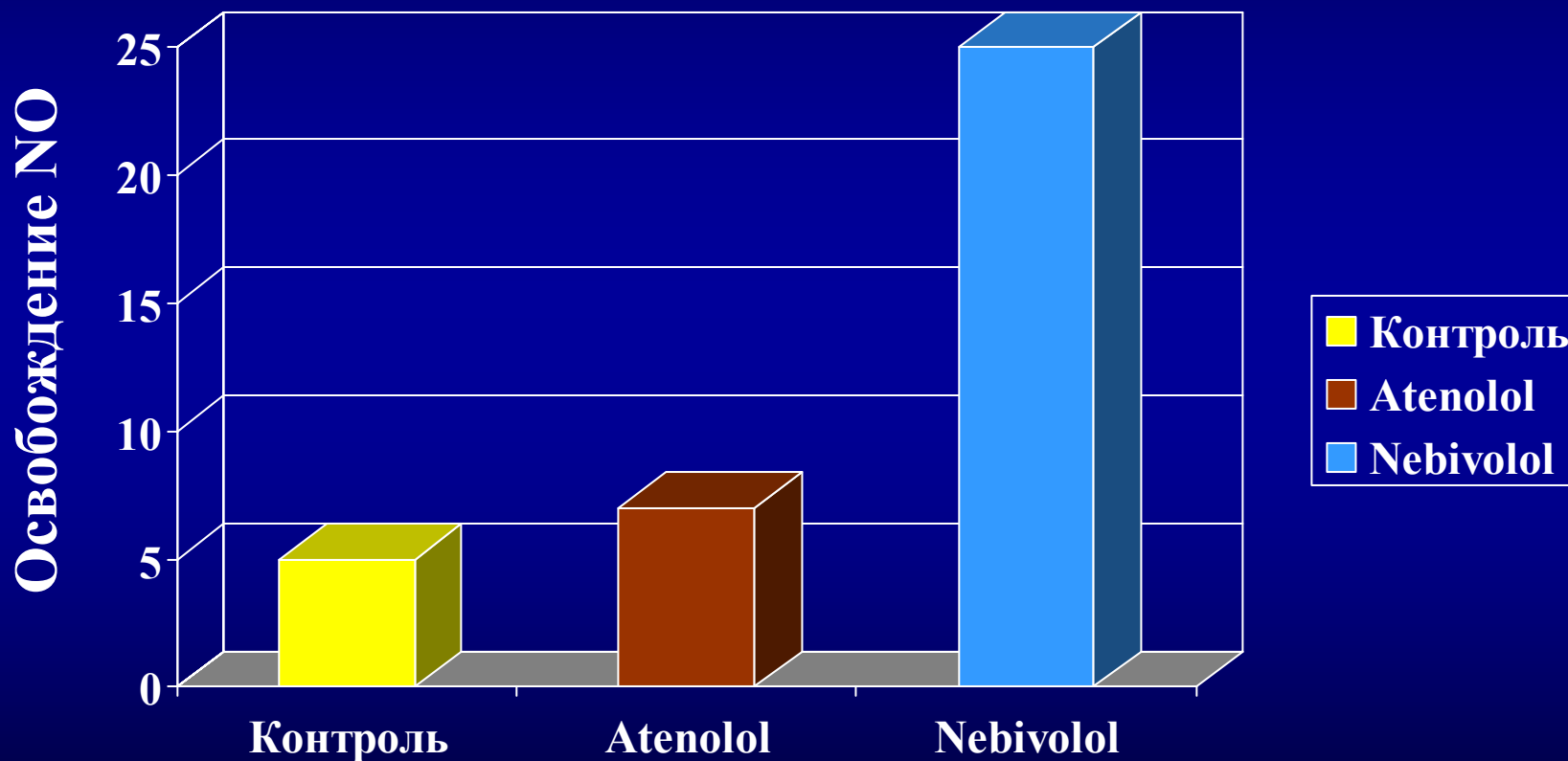
Модулятор синтеза NO

- Венодилатация
- Артериодилатация (Robertson)
- Антиоксидантный эффект
- Ангиопротективный эффект
- Антипролиферативный (Brehm)
- Антиатеросклеротический (Brehm)
- Нефропротективные свойства (Wolf)

Бета-блокатор

- Суперкардиоселективность
- Липофильность
- **Отсутствие ВСА**
- Кардиопротективные свойства

Небиволол способствует освобождению NO в культуре клеток эндотелия



Терапевтические эффекты Небилета

- Снижение ЧСС (*Stoleru, 1993*)
- Улучшение функции левого желудочка (*Goldstein 1993, Wisenbaugh, 1993*)
- Вазодилатация (*Cockroft, 1995, Bowman 1994*)
- Торможение прогрессирования атеросклероза (*Bode-Boeger, 1997*):
 - подавление клеточной пролиферации
 - подавление агрегации тромбоцитов
 - подавление перекисного окисления липидов

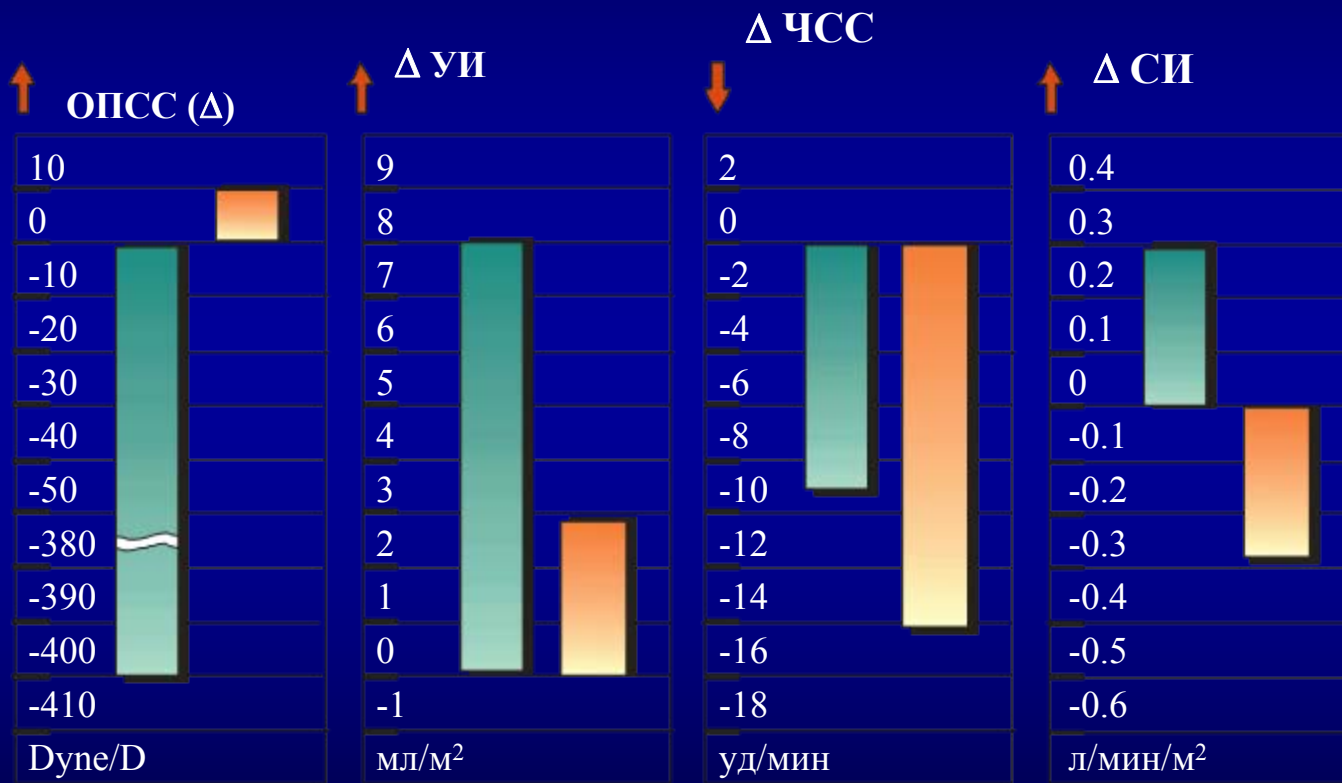
Нейро-гуморальные эффекты

Небиволол снижает:

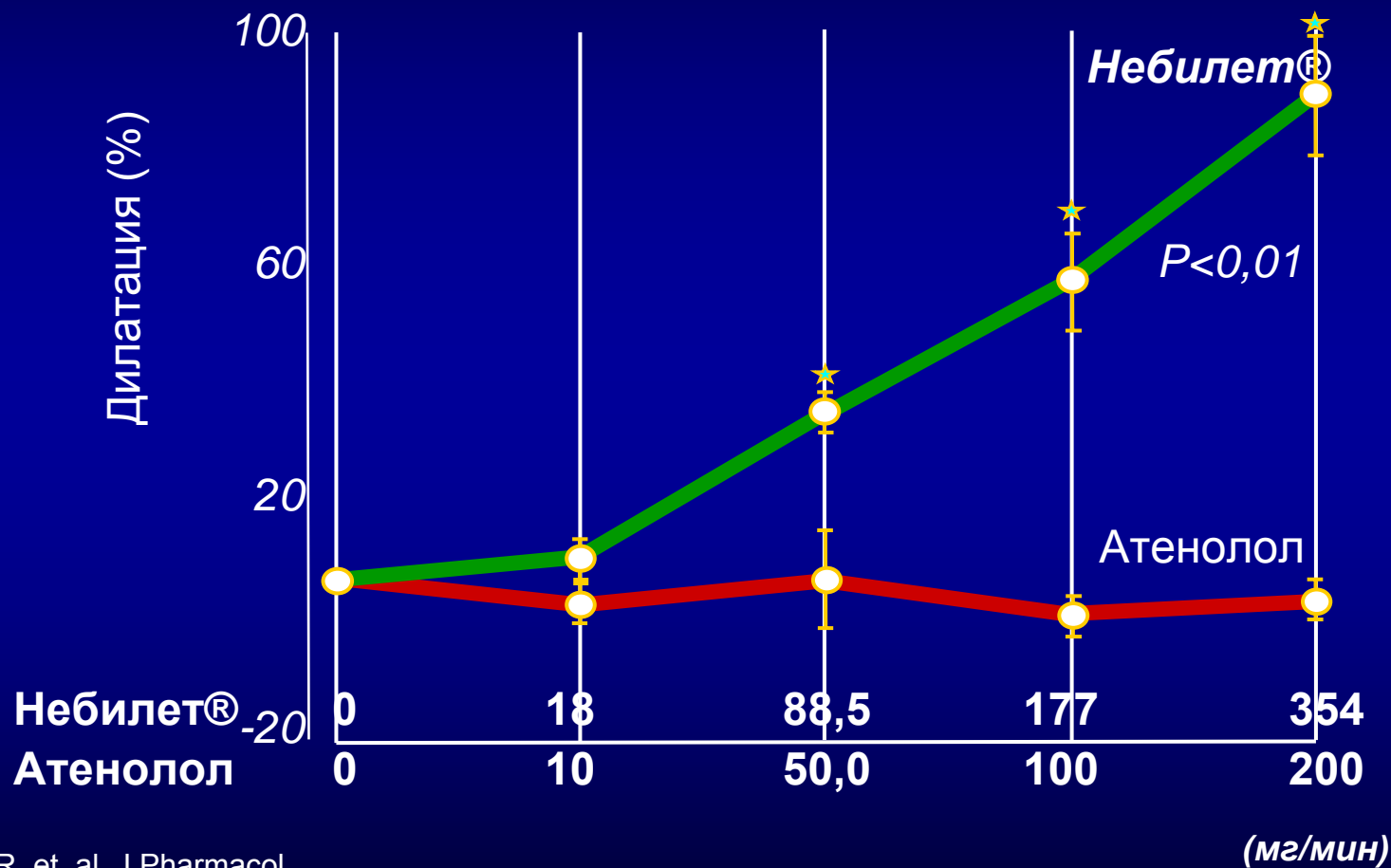
- активность ренина крови на 52%
- уровень альдостерона на 29%
- уровень катехоламинов
- повышает уровень NO и его метаболитов

McNeely W., 1999

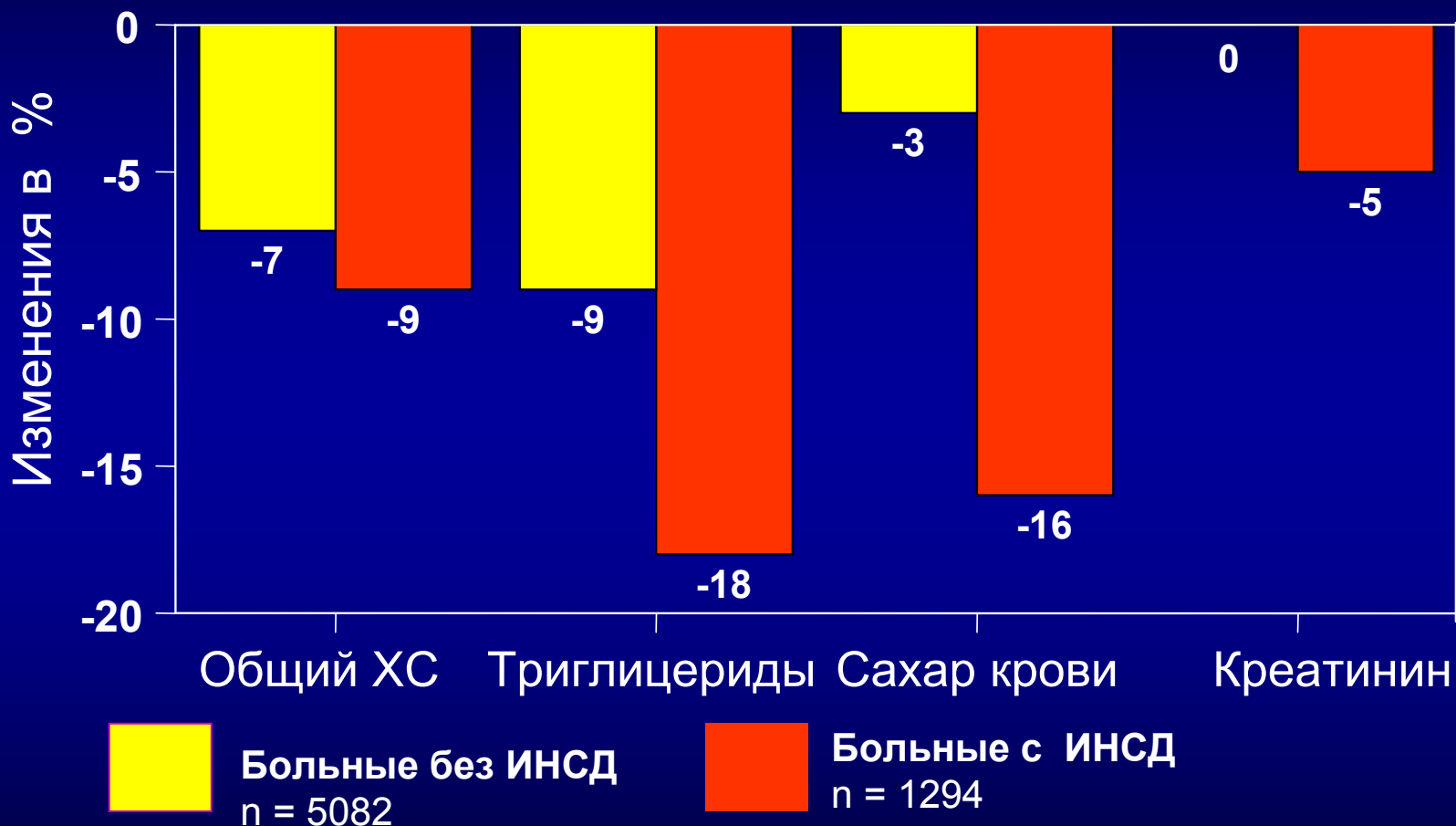
Центральная гемодинамика: эффекты *Небиволола* и *Атенолола*



Влияние Небиволола и атенолола на периферический кровоток



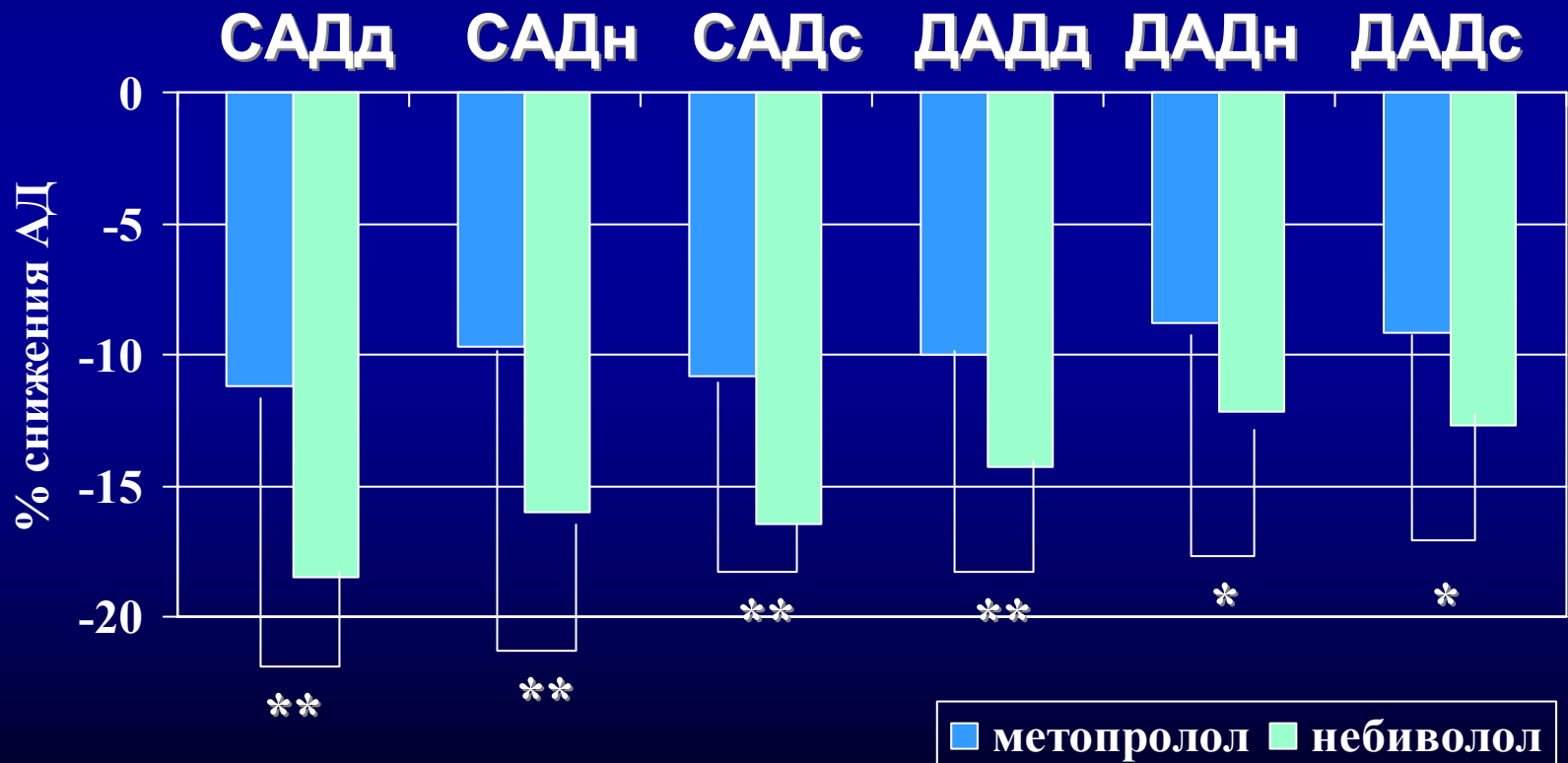
Положительное влияние Небиволола на липидный и углеводный обмен



Многоцентровое международное исследование Небиволола; 1999

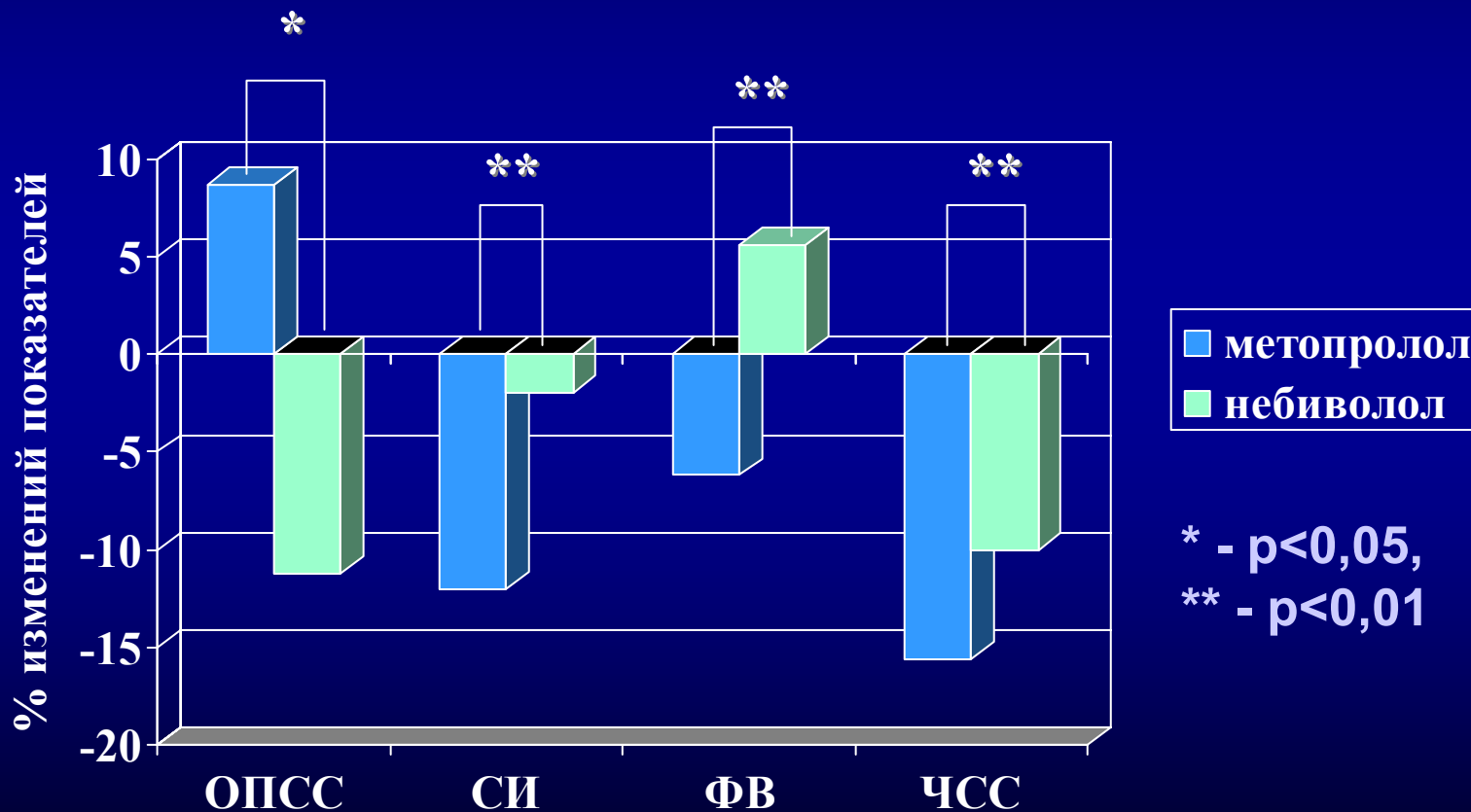
Динамика показателей САД и ДАД у больных СД II типа по данным СМАД через 14 недель лечения β -адреноблокаторами

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$

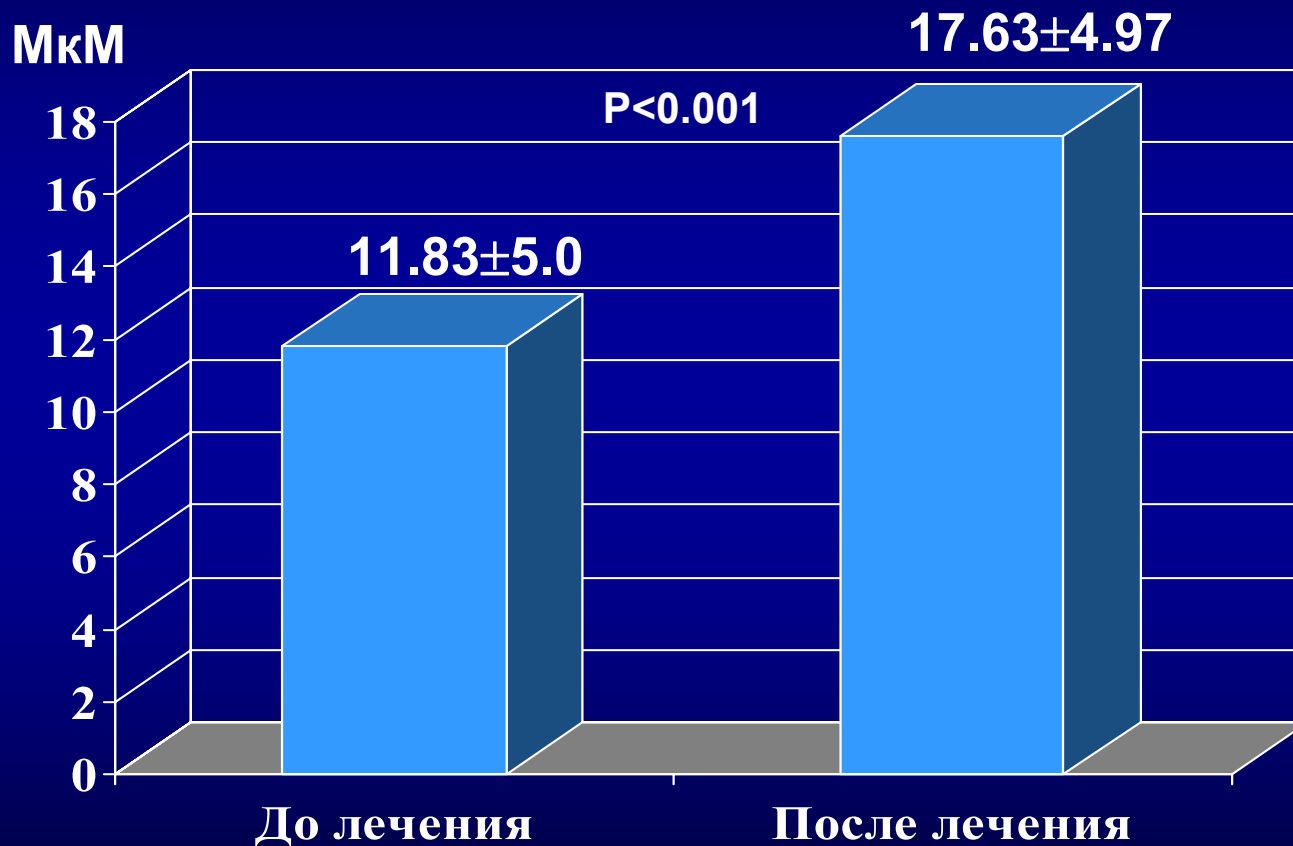


Собственные данные

Динамика показателей центральной гемодинамики на фоне терапии β -адреноблокаторами больных СД II типа



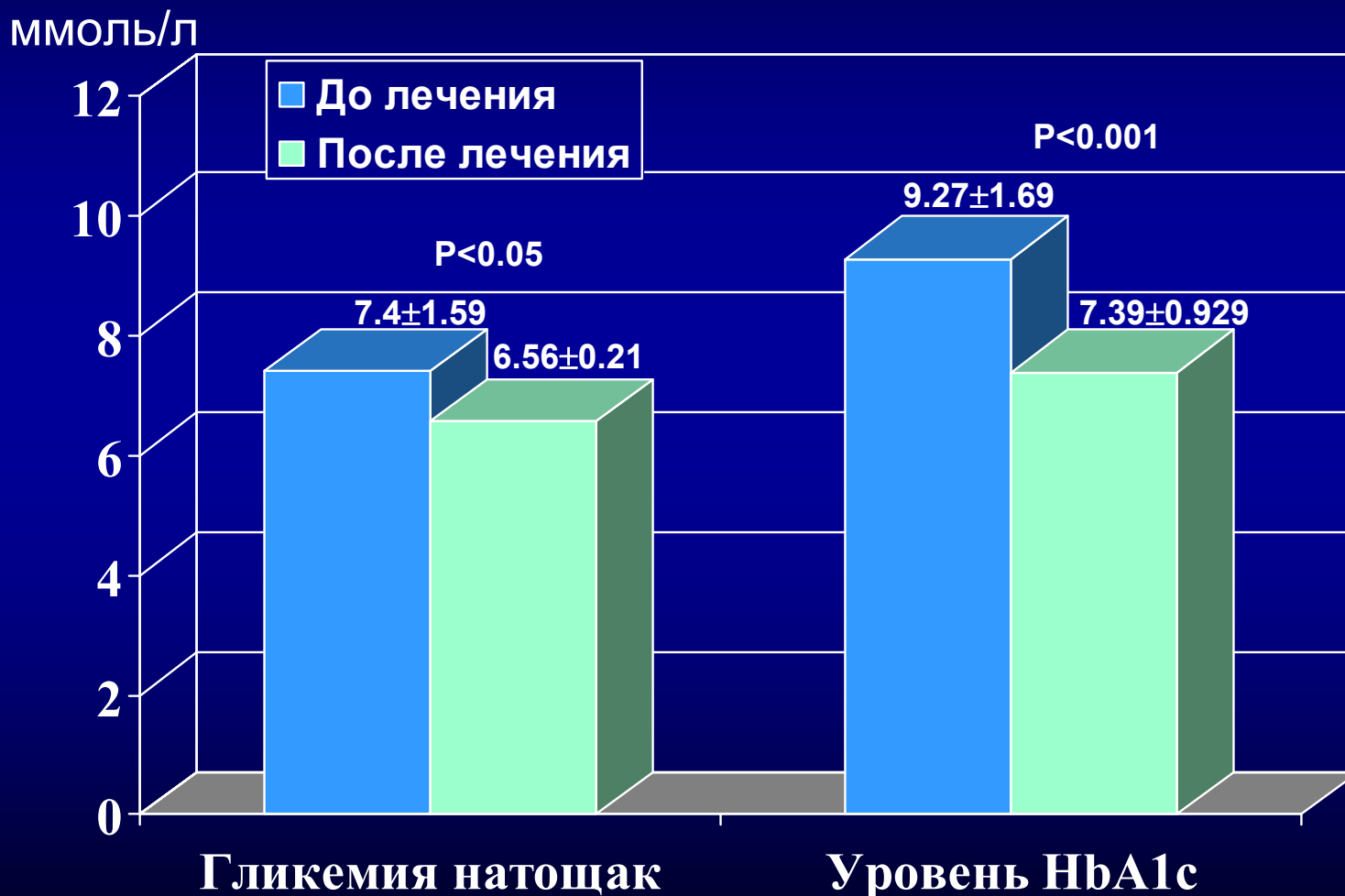
Динамика уровня NO на фоне 16-недельного лечения небивололом больных СД II типа



Аметов А.С. и соавт.

Кардиоваск. тер. и проф. 2004; 3(6), ч.1, стр. 52-29

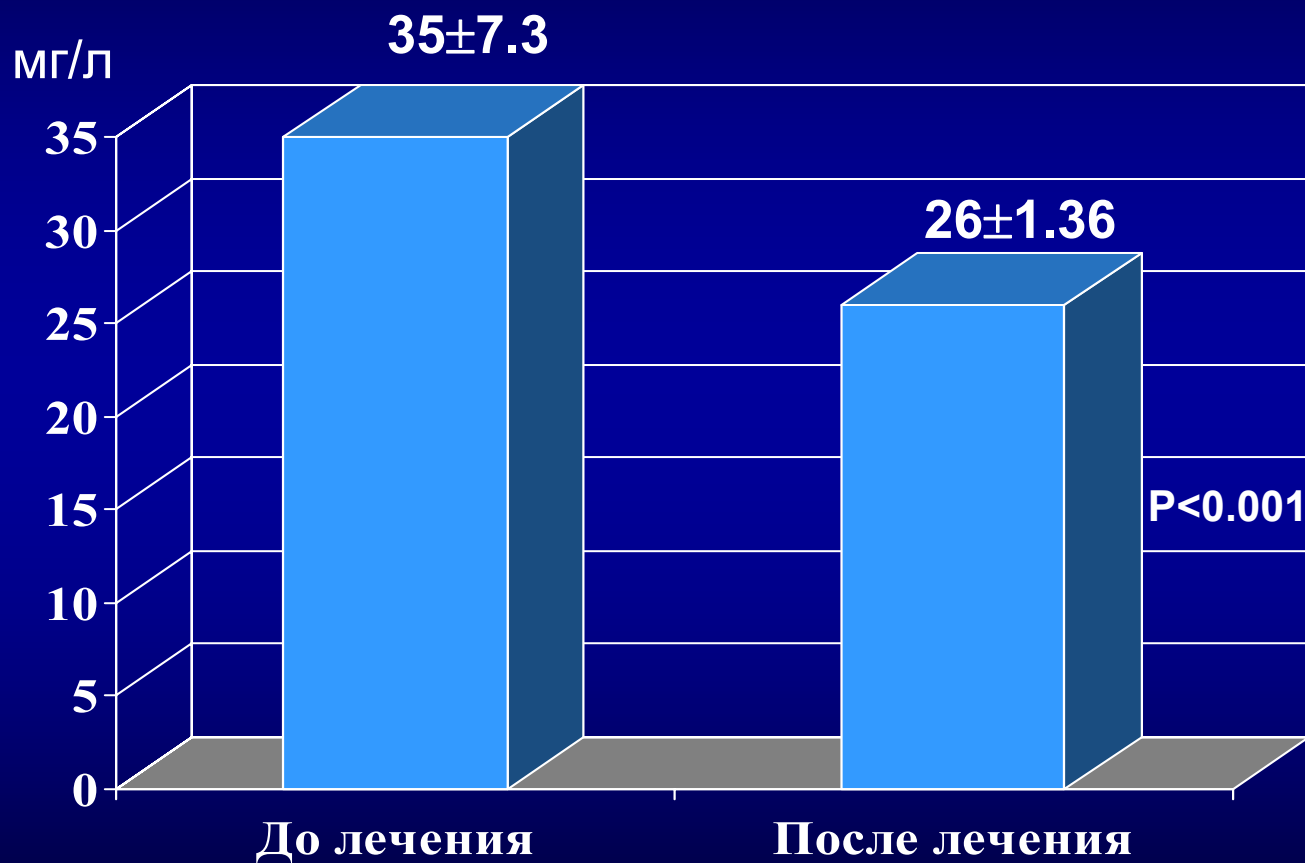
Динамика показателей углеводного обмена на фоне 16-недельного лечения небивололом больных СД II типа



Аметов А.С. и соавт.

Кардиоваск. тер. и проф. 2004; 3(6), ч.1, стр. 52-29

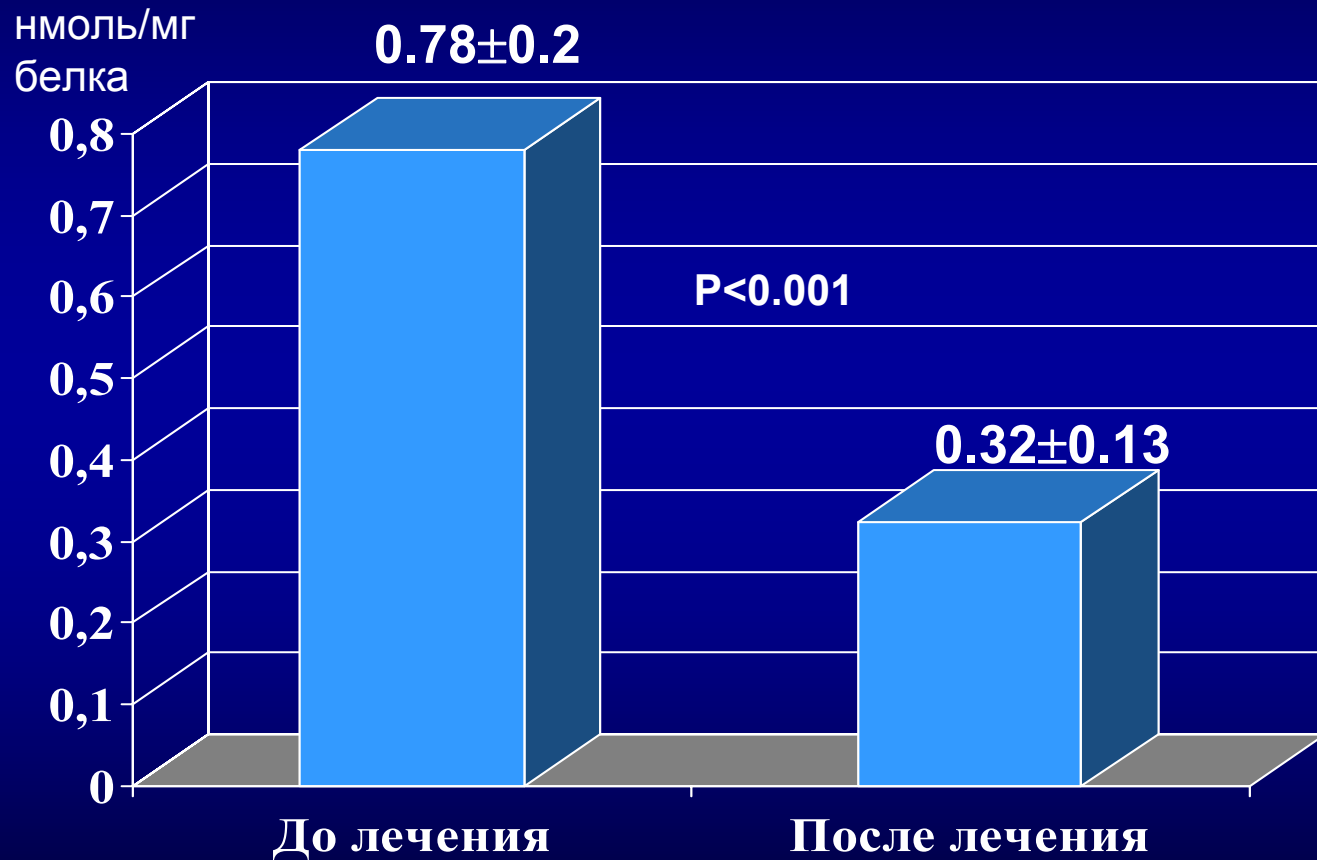
Динамика уровня микроальбуминурии на фоне 16-недельного лечения небивололом больных СД II типа



Аметов А.С. и соавт.

Кардиоваск. тер. и проф. 2004; 3(6), ч.1, стр. 52-29

Динамика уровня малонового альдегида на фоне 16-недельного лечения небивололом больных СД II типа



Аметов А.С. и соавт.

Кардиоваск. тер. и проф. 2004; 3(6), ч.1, стр. 52-29

Небиволол: новые возможности уникальной терапии

Важные «НЕ» со знаком ПЛЮС:

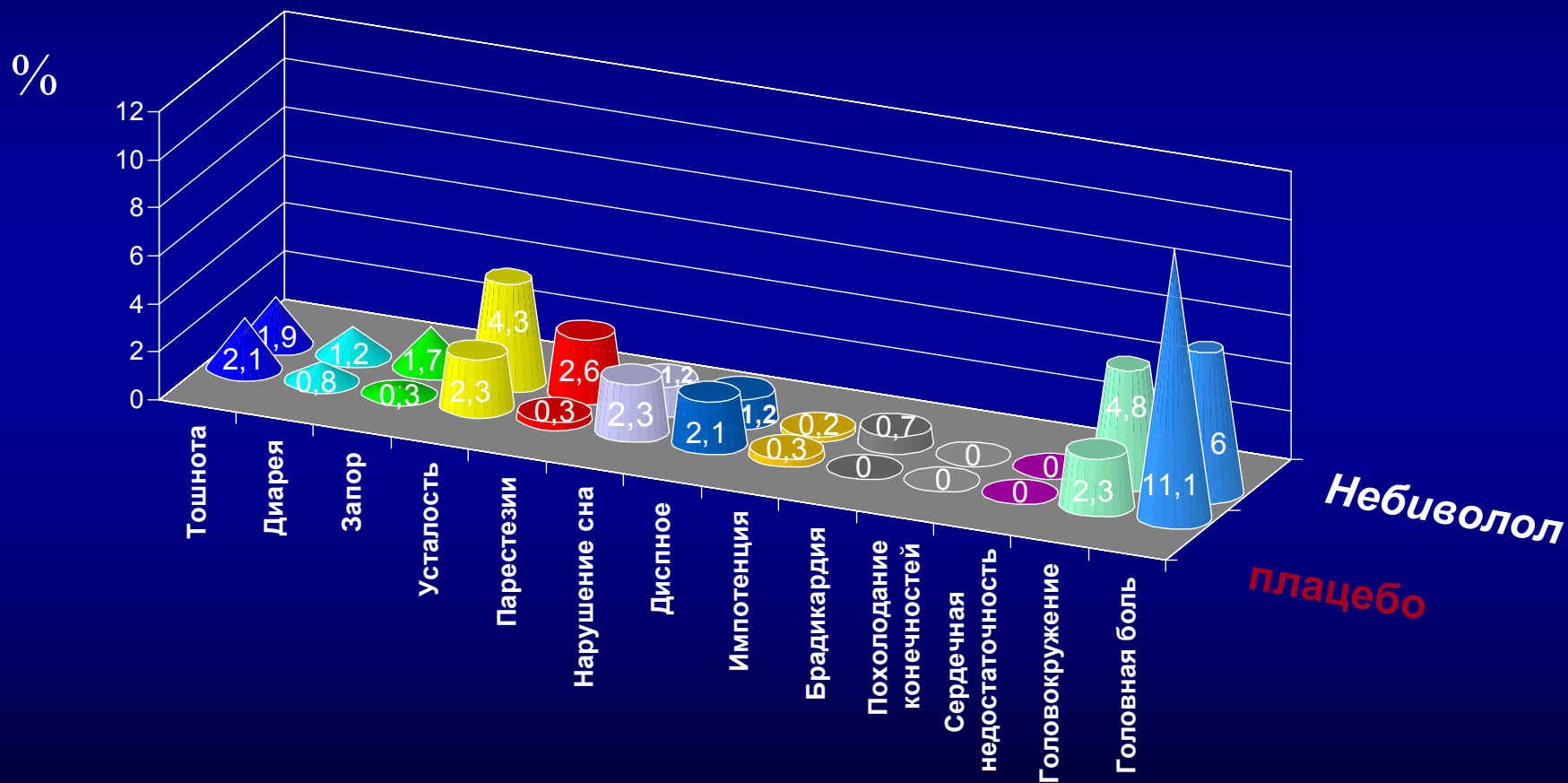
- 1. Не повышает ДАД в начале лечения**
- 2. Не ухудшает периферический кровоток**
- 3. Не влияет на углеводный и липидный обмен**
- 4. Минимальное влияние на бронхиальную проходимость при ХОЗЛ**
- 5. Не требует титрования дозы**
- 6. Не взаимодействует с пищей**
- 7. Не ухудшает эректильную функцию**
- 8. Не вызывает синдром отмены при АГ !!**
- 9. Не влияет на сократимость матки**
- 10. Эффективность не зависит от возраста и пола**

Преимущества небиволола у больных СД II типа и МС

- ◆ Дозирование 5 мг 1 раз в день
- ◆ Плавный и устойчивый эффект
- ◆ Ангиопротективность
- ◆ Нефропротективность
- ◆ Не ухудшает липидный и углеводный обмен

Небиволол

Побочные эффекты (> 2800 больных)



Небиволол: улучшение качества жизни



Суммарный показатель качества жизни улучшился на 23%

■ до терапии ■ после 3х месяцев терапии