

# Клинические и метаболические эффекты кардиоселективных β-адреноблокаторов небиволола и метопролола у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

В.И. МАКОЛКИН, О.О. АХМЕДОВА, В.И. БУВАЛЬЦЕВ, Ю.В. ГАВРИЛОВ, В.В. ПЕТРИЙ

## Clinical and Metabolic Effects of Cardioselective β-Adrenoblockers Nebivolol and Metoprolol in Patients With Hypertension and Ischemic Heart Disease Combined With Type 2 Diabetes

V.I. MAKOLKIN, O.O. AKHMEDOVA, V.I. BUVALTSEV, YU.V. GAVRILOV, V.V. PETRIY\*

Кафедра внутренних болезней №1 Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

**Цель исследования.** Сравнение эффективности и безопасности применения кардиоселективных β-адреноблокаторов метопролола и небиволола у больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. **Материал и методы.** Обследованы 35 пациентов, страдавших ИБС, стенокардией напряжения II—III функционального класса и СД 2-го типа среднетяжелого течения в состоянии компенсации или субкомпенсации. Артериальная гипертензия 1—2-й степени (по классификации ВОЗ 1999 г.) была выявлена у 29 пациентов. Больные были разделены на 2 группы, которые по исходным клиническим и лабораторным данным не отличались друг от друга. Пациенты 1-й группы принимали метопролол в дозе 50—100 мг/сут, пациенты 2-й группы — небиволол в дозе 5—7,5 мг/сут. Длительность лечения составляла 8 нед. Эффективность лечения оценивалась по результатам физикального осмотра, контрольных проб с дозированной физической нагрузкой, суточного мониторирования АД и ЧСС, анализа липидного спектра и гликемического профиля. Статистическая обработка результатов проведена в программе Excel. **Результаты.** Небиволол в дозе 5—7,5 мг/сут более выражение, чем метопролол в дозе 50—100 мг/сут, уменьшал количество приступов стенокардии напряжения и потребность в нитроглицерине. Оба препарата вызывали снижение уровня АД и ЧСС, не оказывали неблагоприятного влияния на углеводный и липидный обмен, а применение небиволола сопровождалось выраженным (на 19,2%) снижением уровня триглицеридов. Переносимость обоих препаратов была хорошей. **Заключение.** Кардиоселективные β-адреноблокаторы небиволол и метопролол являются эффективными и безопасными антиангинальными препаратами у больных ИБС и АГ в сочетании с СА 2-го типа. По гемодинамическим и метаболическим эффектам применение небиволола у больных СА является более предпочтительным.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, стенокардия, сахарный диабет, небиволол, метопролол.

**Aim.** To compare efficacy and safety of cardioselective β-adrenoblockers nebivolol and metoprolol in patients with hypertension and ischemic heart disease (IHD) combined with type 2 diabetes. **Material and methods.** Patients with IHD, class II—III angina and moderately severe compensated or subcompensated type II diabetes (n=35, 29 with grade 1—2 hypertension according to WHO 1999 classification) were divided into 2 groups with similar clinical and laboratory characteristics. Patients of group 1 received metoprolol (50—100 mg/day), of group 2 — nebivolol (5—7.5 mg/day) for 8 weeks. Data of physical investigation, exercise tests, 24-hour blood pressure and heart rate monitoring, analysis of lipid spectrum and glycemic profile were used for assessment of treatment efficacy. **Results.** Decrease of number of anginal attacks and nitroglycerine requirement was more pronounced in nebivolol treated patients. The use of both drugs was associated with lowering of blood pressure and heart rate. There were no unfavorable changes of parameters of carbohydrate and lipid metabolism. Pronounced (by 19.2%) lowering of triglycerides was observed in nebivolol treated patients. Both drugs were well tolerated. **Conclusion.** Nebivolol and metoprolol are effective and safe antianginal agents in patients with IHD and hypertension combined with type 2 diabetes. However in doses used nebivolol produced more favorable metabolic and hemodynamic effects.

**Key words:** hypertension; angina pectoris; diabetes; nebivolol; metoprolol.

Проблема ИБС в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2-го типа находится в центре внимания ученых всего мира в связи с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смертностью у этой категории больных по сравнению с общей популяцией. В последние несколько десятилетий СД принял масштабы всемирной неинфекционной эпидемии и приблизительно у 40% пациентов с СД имеется ИБС [1]. Сочетание этих двух взаимосвязанных заболеваний оказывает мощное повреждающее действие, направленное сразу на несколько органов-мишеней: сердце, почки, сосуды мозга и сетчатки — и

несет в себе угрозу преждевременной инвалидизации и смерти больных.

Не одно десятилетие β-адреноблокаторы составляют основу антиангинальной терапии, оказывая также кардиопротективное действие у больных СД 2-го типа [2, 3]. Однако р-адреноблокаторы, доказавшие свою эффективность в предотвращении сердечно-сосудистой смертности и улучшении качества жизни больных ИБС, еще часто воспринимаются как препараты, применение которых должно быть ограничено у больных СД из-за негативного влияния на углеводный и липид-

\*119881 Москва, Большая Пироговская, 2/6 (Moscow Medical Academy im. I.M. Sechenova, Bolshaya Pirogovskaya, 2/6, 119881 Moscow, Russia).

ный обмен [4]. Сегодня в клинической практике используется большая группа Р-адреноблокаторов. С появлением новых лекарственных препаратов, обладающих дополнительными вазодилатирующими свойствами, встает вопрос о особенностях их использования у **пациентов**, страдающих ИБС в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) и СД 2-го типа.

Целью исследования было сравнение эффективности и безопасности у больных ИБС и АГ в сочетании с СД 2-го типа применения метопролола — кардиоселективного р-адреноблокатора без внутренней симпатомиметической активности и небиволола — **высоко**-селективного р-адреноблокатора третьего поколения, обладающего вазодилатирующими свойствами за счет модуляции синтеза оксида азота в эндотелии сосудов.

### Материал и методы

В исследование были включены 35 пациентов (средний возраст 55,3±1,2 года), страдавших ИБС, стенокардией напряжения II—III функционального класса (ФК), в том числе 14 мужчин (средний возраст 52,4±3,5 года) и 21 женщина (средний возраст 59,4±1,4 года). Стенокардия напряжения II ФК (по классификации Канадской ассоциации кардиологов) имела место у 29 (82,8%) больных, III ФК — у 6 (17,2%). Давность появления приступов стенокардии напряжения колебалась от 10 до 15 лет. У 8 (22,8%) пациентов в анамнезе был перенесенный ранее инфаркт миокарда (ИМ) давностью от 3 до 7 лет. АГ I—2-й степени (по классификации ВОЗ 1999 г.) была выявлена у 29 (82,8%) пациентов. У всех пациентов сопутствующим заболеванием был СД 2-го типа среднетяжелого течения в состоянии компенсации или субкомпенсации.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатель	1-я группа	2-я группа
Мужчины	6	8
Женщины	11	10
Средний возраст, годы	55,3±2,4	51,4±3,4
Длительность ИБС, годы	12,7±1,8	14,4±1,3
Стенокардия:		
II ФК	14	15
III ФК	3	3
ИМ с зубцом Q	4	4
АГ:		
1-я степень	6	8
2-я степень	8	7
Исходные значения АД, мм рт.ст.:		
САД	165,8±5,26	163,4±5,27
ДАД	100,2±2,98	102,5±2,96
СД 2-го типа	17	18
Давность заболевания СД, годы	4,5±1,3	5,2±1,6
Базальный уровень глюкозы в крови, ммоль/л	7,82±0,42	8,11±0,38
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27,18±1,8	26,12±2,1
Ретинопатия	17	18
Микроальбуминурия, мг/сут	22,4±2,3	26,8±3,1

Примечание. САД — систолическое, ДАД — диастолическое АД.

Методом рандомизации были выделены 2 группы больных (табл. 1): 1-я группа — 17 пациентов (6 мужчин и 11 женщин, средний возраст 53,3±2,4 года), 2-я группа — 18 пациентов (8 мужчин и 10 женщин, средний возраст 51,4±3,4 года), которые по исходным клиническим и лабораторным данным не отличались друг от друга.

Согласно критериям исключения из исследования, не допускалось наличие у больных тяжелой симптоматической или злокачественной АГ, осложнений АГ в течение менее 12 мес до включения в исследование, нестабильной стенокардии, ИМ с зубцом Q или без него давностью менее 6 мес, сердечной недостаточности III—IV ФК по NYHA, брадикардии, бронхиальной астмы и хронических обструктивных заболеваний легких, тяжелых поражений периферических артерий с синдромом перемежающейся хромоты, СД 2-го типа в состоянии декомпенсации.

За 1 нед до назначения р-адреноблокаторов всем больным отменялись лекарственные препараты, кроме принимаемых orally сахароснижающих средств, аспирина и минимальных доз короткодействующих форм изосорбида динитрата (при ежедневной потребности в нитроглицерине). При возникновении приступа стенокардии купирование болевого синдрома проводилось с помощью аэрозольных форм нитроглицерина, а при резких подъемах АД допускался прием разовых доз коринфара 10 мг.

В течение 8 нед в качестве антиангинального и гипотензивного средства больным 1-й группы назначался метопролол (эгилок 50, фирма “Эгис”, Венгрия) в дозе 50—100 мг/сут, применяемый 2 раза в сутки, больным 2-й группы — небиволол (небилет 5 мг, фирма “Берлин-Хеми/Группа Менарини”, Италия—Германия) в дозе 5—7,5 мг 1 раз в сутки.

Через 8 нед проводилось повторное обследование, включавшее физикальный осмотр, регистрацию ЭКГ в покое и проведение нагрузочного теста, суточное мониторирование АД, биохимический анализ крови — определение липидного спектра, уровня гликемии натощак и после сахарной нагрузки.

Критериями оценки антиангинального эффекта считали уменьшение количества приступов стенокардии и потребности в субlingвальной приеме нитроглицерина на 45% и более, удовлетворительным — на 20—45%, неудовлетворительным ниже 20% по сравнению с исходными данными. Эффект гипотензивного действия оценивался как отличный при снижении ДАД ниже 90 мм рт.ст., как хороший — более чем на 10%, как частичный — менее чем на 10%.

Переносимость препарата оценивалась на основании жалоб больных, выявления побочных эффектов и отклонений в лабораторных и инструментальных исследованиях.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием критерия *t* Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

Исследование показало, что через 8 нед небилет более выраженно уменьшал количество приступов стенокардии и потребность в нитроглицерине. Среднее количество приступов стенокардии у больных 1-й группы уменьшилось с 14,2±1,44 до 9,9±0,62 в неделю (на

30%), потребность в нитроглицерине — с  $12,8 \pm 1,12$  до  $8,3 \pm 0,86$  таблетки в неделю (на 35%;  $p < 0,05$ ). Во 2-й группе было отмечено уменьшение количества приступов стенокардии с  $13,9 \pm 1,52$  до  $8,3 \pm 0,76$  в неделю (на 40%), потребности в нитроглицерине с  $12,0 \pm 1,22$  до  $6,9 \pm 0,88$  таблетки в неделю (на 42,5%;  $p < 0,05$ ).

У всех пациентов к окончанию контрольного периода отмечалось статистически достоверное снижение АД и ЧСС в состоянии покоя (табл. 2).

Небилет более эффективно, чем эгилок, снижал как САД, так и ДАД в состоянии покоя. При сравнении значений ЧСС было выявлено более мягкое и физиологичное снижение этого показателя: чем выше исходная ЧСС, тем более выражено отрицательное хронотропное действие небилета. Более мягкое отрицательное хронотропное действие небилета в покое по сравнению с классическими  $\beta$ -адреноблокаторами второго поколения (эгилок) согласуется с данными литературы [5–7]. По данным суточного мониторирования АД, эгилок и небилет приводили к достоверному снижению среднесуточного и средненочного уровня САД (эгилок — на 11,2 и 9,7%, небилет — на 18,5 и 16%) и ДАД (на 10 и 8,8; 14,3 и 12,2% соответственно), а также к снижению нагрузки давлением как в дневное, так и в ночное время, что имеет важное прогностическое значение. Известно, что увеличение нагрузки давлением служит причиной поражения органов-мишеней при АГ, в частности развития гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), микроальбуминурии, поэтому эффективное снижение нагрузки давлением обеспечивает органопротективное действие гипотензивной терапии [5]. По числу респондеров небилет превосходил эгилок (79,5% против 65,6%;  $p < 0,05$ ). Анализ ЧСС по данным суточного мониторирования показал, что через 8 нед лечения эгилоком и небилетом наблюдалось достоверное уменьшение средних показателей ЧСС за периоды бодрствования, сна и за сутки в целом по сравнению с показателями до лечения, однако небилет урежал пульс в меньшей степени (среднесуточный — на 10%, среднесуточной — на 9,5% и средненочной — на 11,5%, в то время как эгилок уменьшал среднесуточную ЧСС на 15,0%, среднесуточную — на 15,6%, средненочную — на 14,2%). Важно отсутствие избыточного снижения ЧСС в ночные часы на фоне приема небилета. Подобные данные согласуются с результатами других исследований, посвященных изучению различий гипотензивного действия  $\beta$ -адреноблокаторов [5].

Одним из требований к современным антигипертензивным препаратам является сохранение нормального циркадного ритма колебаний АД [6, 8, 9]. При

лечении эгилоком циркадный ритм САД не вышел за пределы "оптимального" (суточный индекс — СИ — составил 10%), препарат практически не влиял на степень ночного снижения ДАД (СИ составил 8,7%). На фоне лечения небилетом отмечалось благоприятное его влияние на степень ночного снижения ДАД (исходно СИ был равен 9,7%, затем повысился до 10,5%), что является положительным прогностическим фактором [6, 8, 9]. В настоящем исследовании подтверждены данные о том, что небилет не изменяет нормального суточного ритма АД, а у больных с нарушенным ритмом улучшает его [6, 8].

У больных ИБС в сочетании с СД наблюдаются характерные нарушения липидного спектра крови, которые проявляются повышением уровня триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), общего холестерина (ХС) сыворотки крови. Известно, что гипертриглицеридемия при СД является ключевым компонентом диабетической дислипидемии, поэтому у больных ИБС в сочетании с СД уменьшение гипертриглицеридемии рассматривается как одно из важных звеньев антиатерогенной терапии [4, 10]. Традиционное мнение о том, что  $\beta$ -адреноблокаторы способствуют повышению уровня ТГ, в настоящее время правомерно только в отношении неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов. Селективные же  $\beta$ -адреноблокаторы (метопролол, небиволол) не вызывают существенных изменений липидного состава крови или даже оказывают (небиволол) антиатерогенное действие, снижая концентрацию ТГ в крови [4, 10].

Эгилок и небилет при 8-недельном лечении существенно не влияли на липидный спектр крови — уровни общего ХС, ЛПНП и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), однако при анализе уровня ТГ у больных, получавших небилет, было отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение на 19,2% этого показателя. Средний уровень ТГ стал соответствовать рекомендуемому для лиц без СД —  $1,82$  ммоль/л [4].

Использование эгилока не привело к ухудшению компенсации углеводного и липидного обмена, однако следует отметить, что на фоне приема этого препарата наметилась тенденция к повышению уровня глюкозы в плазме крови натощак на 2,8%, уровня капиллярной глюкозы натощак на 3,9%, постпрандиального уровня глюкозы на 6%, гликозилированного гемоглобина на 2,7%, не достигавшего уровня статистической достоверности (табл. 3).

В заключение следует отметить, что переносимость обоих препаратов была хорошей. Случаев отмены препаратов не было. У 2 пациентов на фоне терапии

Таблица 2. Динамика АД и ЧСС через 8 нед терапии  $\beta$ -адреноблокаторами

Показатель	Эгилок		Небилет	
	исходно	через 8 нед	исходно	через 8 нед
САД, мм рт.ст.	$165,8 \pm 5,26$	$143,3 \pm 6,24$	$163,4 \pm 5,27$	$136,6 \pm 6,54$
Снижение, %		-13,6		-16,4
ДАД, мм рт.ст.	$100,2 \pm 2,98$	$89,6 \pm 3,42$	$102,5 \pm 2,96$	$87,8 \pm 3,14$
Снижение, %		-10,6		-14,4
ЧСС в минуту	$81,4 \pm 3,42$	$68,7 \pm 4,12$	$82,2 \pm 3,41$	$72,0 \pm 4,18$
Снижение, %		-15,7		-12,4

Таблица 3. Влияние эгилока и небилета на показатели липидного и углеводного обмена

Показатель	Эгилок		Небилет	
	исходно	через 8 нед	исходно	через 8 нед
Общий ХС, ммоль/л	5,58±0,21	5,61±0,23	5,62±0,18	5,56±0,21
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,18±0,14	3,32±0,12	3,20±0,13	3,16±0,12
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,21±0,07	1,18±0,09	1,19±0,08	1,21±0,08
ТГ, ммоль/л	2,32±0,18	2,81±0,21	2,28±0,20	1,82±0,21*
Глюкоза в плазме крови натощак, ммоль/л	7,82±0,42	8,02±0,48	8,11±0,38	8,02±0,42
Глюкоза капиллярная натощак, ммоль/л	6,33±0,33	6,58±0,26	6,56±0,31	6,38±0,26
Постприандиальный уровень глюкозы, ммоль/л	10,24±1,22	10,86±1,26	10,44±1,14	10,36±1,26
Гликозилированный гемоглобин (HbA1c)	6,66±0,62	6,82±0,68	6,84±0,60	6,58±0,61

Примечание. \* —  $p < 0,05$ .

эгилоком 100 мг/сут развилась брадикардия 54–56 в минуту с одновременным увеличением интервала P–Q до 0,20 с на ЭКГ, в связи с чем потребовалось снижение дозы эгилока. На фоне приема небилета были зарегистрированы преходящие слабость (у 1 пациента) и головная боль (у 1 пациента), не потребовавшие отмены препарата или снижения его дозы.

## Выводы

1. Кардиоселективные (i-адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности небилет (небиволол) и эгилок (метопролол) являются эффективными и безопасными антиангинальными препаратами у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа.

2. Небилет в дозе 5–7,5 мг/сут более эффективно, чем эгилок в дозе 50–100 мг/сут, уменьшает средние значения систолического и диастолического АД в период бодрствования, ночные часы и за сутки в целом по данным суточного мониторирования АД. Наряду с этим небилет в меньшей степени влияет на ЧСС и не вызывает избыточной брадикардии по сравнению с выраженным отрицательным хронотропным действием эгилока.

3. Небилет и эгилок не оказывают неблагоприятного влияния на углеводный и липидный обмен. Применение небилета при сахарном диабете 2-го типа сопровождается выраженным (на 19,2%) снижением уровня триглицеридов, способствуя уменьшению проявлений диабетической дислипидемии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.М., Александров А.А. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: необходимость совместных действий. Форум: Ишемическая болезнь сердца 2002; 1–5.
2. Маколкин В.И., Гаверилов Ю.В., Петрий В.В. Оценка эффективности и безопасности применения р-адреноблокатора третьего поколения небиволола у больных со стабильной стенокардией напряжения. Кардиология 2002; 2:24–27.
3. Goldstein S. Beta-blocking drugs and coronary heart disease. Cardiovasc Drugs Ther 1997; 11:219–225.
4. Christlieb R., Mmaki P. The effect of beta-blocker therapy on glucose lipid metabolism. Primary Cardiol 1980; 1:Suppl:47–54.
5. Fogari R., Zoppi A., Lazzari P. Comparative effects of nebivolol and atenolol on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive subjects with type II diabetes. J Hum Hypertens 1997; 11:733–757.
6. Mc Neely W., Goa K.L. Nebivolol in the management of essential hypertension. Drugs 1999; 57:633–651.
7. Ruf G. Determination of the antiischemic activity of nebivolol in comparison with atenolol. J Cardiol 1994; 43:279–285.
8. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Клиническая эффективность нового р-адреноблокатора небиволола у больных артериальной гипертензией (результаты многоцентрового исследования). Кардиология 2000; 9:27–32.
9. Материалы круглого стола "Небиволол — суперселективный Р-адреноблокатор и индуктор синтеза NO в эндотелии сосудов". Кардиология 2001; 7:96–103.
10. Дедов И.И., Бондаренко И.З., Соляник Ю.А., Александров А.А. Метаболические эффекты небиволола у больных инсулин-независимым сахарным диабетом. Кардиология 2001; 5: 35–37.