

# β-Адреноблокаторы как препараты выбора для контроля артериального давления у больных сахарным диабетом 2 типа: значение кардиоселективности



Б.Н. Маньковский

За несколько десятилетий своего существования β-адреноблокаторы заняли достойное место среди различных классов гипотензивных средств и завоевали популярность среди кардиологов и терапевтов во всем мире. Однако с ростом актуальности проблемы сахарного диабета (СД) закономерно возник вопрос о безопасности метаболических эффектов β-адреноблокаторов у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе. Особенности выбора препаратов данного класса для использования в схемах лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ) на фоне СД 2 типа прокомментировал руководитель отдела профилактики и лечения сахарного диабета Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей, заслуженный деятель науки и техники Украины, доктор медицинских наук, профессор Борис Никитич Маньковский.

— Напомните, пожалуйста, нашим читателям об актуальности адекватной коррекции факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД.

— Высокая распространенность СД 2 типа в популяции и продолжающийся рост заболеваемости вызывают беспокойство не только у организаторов здравоохранения во всем мире, но и у врачей, в первую очередь эндокринологов и терапевтов, которые ежедневно сталкиваются с тяжелыми последствиями этого коварного заболевания. СД является независимым фактором риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца. Раннее развитие и быстрое прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов в 2-3 и более раз повышает риск развития инфаркта миокарда, нарушений мозгового и периферического кровообращения.

Следует помнить, что 65-75% больных СД 2 типа умирают вследствие сердечно-сосудистых осложнений, поэтому их профилактика остается приоритетной задачей в лечении пациентов с этой эндокринной патологией. Наиболее важным фактором сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа остается АГ. Высокая частота коморбидности АГ и СД, а также тяжелые последствия неадекватного ведения таких больных заставили эндокринологов и кардиологов объединить усилия и выработать единые терапевтические подходы к коррекции артериального давления (АД) на фоне нарушений углеводно-липидного обмена.

Согласно рекомендациям ведущих экспертных организаций (Американской диабетической ассоциации, Европейской ассоциации кардиологов) целевое значение АД для больных СД принято на уровне 130/80 мм рт. ст., тогда как для остальных групп пациентов оно составляет 140/90 мм рт. ст. Такой же целевой уровень АД для пациентов с СД рекомендован экспертами ВОЗ. Клинические преимущества более агрессивного снижения АД при СД 2 типа подтверждены в масштабных исследованиях.

— Какие классы гипотензивных препаратов способны обеспечить достижение целевых уровней АД у больных СД 2 типа? Существуют ли доказательства преимуществ одних препаратов перед другими?

— Для контроля АГ у больных СД 2 типа могут применяться представители пяти основных классов гипотензивных средств: ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II первого типа, диуретики, блокаторы кальциевых каналов, β-адреноблокаторы, которые применяются у всех больных АГ и вошли в соответствующие рекомендации как препараты первого ряда. Методами доказательной медицины получены убедительные данные об эффективности этих средств в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности, в том

числе и у больных СД 2 типа. К сожалению, в большинстве случаев гипотензивная монотерапия не эффективна, и для достижения целевого уровня АД требуется назначение комбинированной терапии. Следует учитывать, что СД 2 типа — это заболевание, в основе которого лежат нарушения углеводного обмена, поэтому, кроме способности эффективно контролировать АД, к гипотензивному препарату выдвигается ряд дополнительных требований. Лекарственное средство, применяемое у пациента с СД 2 типа, не должно отрицательно влиять на уровень глюкозы крови, показатели липидного обмена, клинические проявления гипогликемических состояний. Для предупреждения усугубления имеющейся инсулинорезистентности гипотензивный препарат не должен снижать чувствительность периферических тканей к инсулину.

— Соответствуют ли вышеперечисленным требованиям β-адреноблокаторы?

— Однозначно ответить на этот вопрос не позволяет гетерогенность класса β-адреноблокаторов. У врачей сложилось предвзятое мнение о безопасности этих препаратов при лечении больных СД, что обусловлено негативным влиянием первых представителей данного класса гипотензивных средств на уровень гликемии, их способностью усугублять инсулинорезистентность и ухудшать показатели липидного обмена.

В основе неблагоприятного метаболического профиля «старых» β-адреноблокаторов лежит универсальность взаимодействия их молекул с β<sub>1</sub>-адренорецепторами, находящимися в миокарде и юкстагломерулярном аппарате почек, и β<sub>2</sub>-адренорецепторами периферических сосудов и внутренних органов, с блокадой которых связаны периферическая вазоконстрикция, бронхоспазм, гипергликемия и дислипидемия. К тому же некардиоселективные β-адреноблокаторы за счет своей внутренней симпатомиметической активности могут маскировать начальные симптомы гипогликемии, что приводит к не заметному для пациента развитию нейрогликопении с внезапной потерей сознания и наступлением гипогликемической комы без появления предвестников в виде вегетососудистых проявлений (дрожания рук, потливости, сердцебиения). Как известно, каждая гипогликемическая кома у больных СД ухудшает прогноз сохранности центральной нервной системы и когнитивных функций.

Долгое время считалось, что СД является относительным противопоказанием к назначению β-адреноблокаторов. Вместе с тем, несмотря на существующие опасения, накоплена обширная доказательная база по применению β-адреноблокаторов для контроля над АГ у пациентов с СД 2 типа. Анализ многочисленных исследований продемонстрировал, что эффективность этих препаратов у больных

АГ с сопутствующим СД даже выше, чем у пациентов без СД. Уменьшение же чувствительности к гипогликемии представляет серьезную проблему только для больных с инсулинозависимым СД, причем лишь для небольшой их части. Кроме того, при использовании селективных β-адреноблокаторов это их действие выражено в меньшей степени, чем при использовании неселективных препаратов.

Результаты исследований по изучению возможностей высокоселективных β-адреноблокаторов во вторичной профилактике повторных инфарктов миокарда и постинфарктной стенокардии показали, что у больных с сопутствующим СД 2 типа на фоне приема этих препаратов можно достичь в 3 раза большего снижения смертности от ИБС по сравнению с больными без диабета. Так, в исследовании M. Jonas, H. Reicher-Reiss, V. Rojko и соавт., результаты которого были опубликованы в Американском кардиологическом журнале в 1996 г., смертность в группах постинфарктных пациентов с СД и без диабета снизилась на 37 и 13% соответственно в результате приема селективных β-адреноблокаторов.

Одним из самых доказательных в плане изучения междисциплинарных проблем эндокринологии и кардиологии считается крупнейшее проспективное британское исследование UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). В нем было показано, что у больных АГ с сопутствующим СД 2 типа β-адреноблокатор ателнолол оказывал такое же влияние, как и ингибитор АПФ каптоприл, на снижение риска осложнений, связанных с диабетом, смертность от диабета и риск развития мозгового инсульта.

Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (2008) β-адреноблокаторы должны в обязательном порядке назначаться больным СД 2 типа, перенесшим острый инфаркт миокарда, а также страдающим стенокардией. Таким образом, препараты данного класса не только не противопоказаны при СД, но в определенных клинических ситуациях являются средствами первого ряда. Даже при отсутствии у пациента вышеприведенных строгих показаний к назначению β-адреноблокаторов они могут применяться как второй или третий препарат в гипотензивной комбинации в тех случаях, когда не удается достичь целевого значения АД на фоне монотерапии ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II первого типа или другими средствами контроля АД.

— Тем не менее врачи продолжают избегать назначения β-адреноблокаторов пациентам с СД. Можете ли вы назвать метаболически нейтральные препараты данного класса, способные смягчить предвзятость специалистов?

— Принимая во внимание распространенные опасения врачей относительно

применения β-адреноблокаторов у больных СД 2 типа, при выборе гипотензивной стратегии следует отдавать предпочтение современным кардиоселективным препаратам, которые практически не влияют на метаболизм. Кардиоселективные препараты реализуют свой гипотензивный и кардиопротекторный потенциал посредством связывания с β<sub>1</sub>-адренорецепторами и не обладают внутренней симпатомиметической активностью. За счет селективности связывания с адренорецепторами на фоне полезных эффектов — снижения АД и частоты сердечных сокращений — не развивается снижения чувствительности тканей к инсулину, не изменяются уровень глюкозы крови и показатели липидного обмена.

Одним из наиболее изученных и широко назначаемых β-адреноблокаторов с высокой кардиоселективностью является бисопролол. Гипотензивное действие этого препарата обусловлено подавлением симпатической стимуляции периферических сосудов и угнетением высвобождения ренина почками. Антиангинальное действие бисопролола наступает за счет блокады β<sub>1</sub>-адренорецепторов, которая приводит к уменьшению нагрузки на миокард (отрицательные хронотропный и инотропный эффекты). Таким образом, он устраняет или уменьшает выраженность симптомов ишемии миокарда. Бисопролол почти полностью (до 90%) всасывается при пероральном приеме из желудочно-кишечного тракта. Эффект первого прохождения через печень выражен весьма незначительно, благодаря чему препарат имеет высокую биодоступность — около 90%. Период полувыведения составляет 10-12 ч, что обеспечивает терапевтический эффект на протяжении 24 ч при приеме 1 раз в сутки. Более 95% активного вещества выделяется почками, 50% — в неизменном виде. В организме человека активные метаболиты препарата не образуются.

Исследования H.U. Janka и соавт. у больных с СД («Журнал кардиоваскулярной фармакологии», 1986) показали, что благодаря высокой селективности бисопролол не оказывает существенного влияния на углеводный и липидный обмен и может без опасений применяться у данной категории пациентов. В крупных рандомизированных исследованиях препарат продемонстрировал способность не только эффективно снижать АД, но и улучшать клинический прогноз у пациентов с АГ и СД 2 типа. Кроме того, применение бисопролола позволяет снизить частоту госпитализаций и риск смерти у больных диабетом с хронической сердечной недостаточностью.

Таким образом, высокоселективный β-адреноблокатор бисопролол можно широко рекомендовать для использования в схемах гипотензивной терапии у всех пациентов с СД 2 типа, а в некоторых ситуациях (у пациентов со стенокардией и перенесших инфаркт миокарда) он является одним из средств первой линии для улучшения клинического прогноза.

Подготовил Дмитрий Молчанов

