

И. Б. Матросова, И. В. Елисеева,
Л. И. Гусаковская, Н. В. Борисочева, В. Э. Олейников

КОМПЛЕКСНАЯ ОРГАНОПРОТЕКЦИЯ КАРВЕДИЛОЛА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ 1–2-Й СТЕПЕНИ В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Аннотация. В открытом проспективном 16-недельном исследовании проведена оценка клинической эффективности, выраженности вазо- и кардиопротективных свойств неселективного α -, β -адреноблокатора карведилола в виде монотерапии и применения в сочетании с нифедипином или в виде комбинации указанных препаратов с метформином и симвастатином. Показано, что использование карведилола как в виде монотерапии, так и при сочетанном применении с нифедипином нормализует артериальное давление независимо от числа факторов риска. Выявлено выраженное кардио- и вазопротективное действие без негативного влияния на углеводный и липидный обмен.

Ключевые слова: метаболический синдром, карветренд, кардиопротекция, вазопротекция, симпатическая часть вегетативной нервной системы.

Abstract. In open prospective 16-week study the assessment of clinical efficiency, vaso- and cardioprotective properties of carvedilol (not selective α , β -blocker) was performed. Carvedilol was used in the form of monotherapy and application in a combination to nifedipine or in the form of a combination of the specified preparations with metformin and simvastatin. Carvedilol both monotherapy and at application with nifedipine normalises blood pressure irrespective of number of risk factors. It is revealed expressed cardio- and vasoprotective action without negative influence on carbohydrate and lipid metabolism.

Keywords: metabolic syndrome, carvetrend, cardioprotection, vasoprotection, sympathetic nervous system.

По оценкам различных авторов, распространенность метаболического синдрома (МС) среди лиц старше 30 лет составляет 10–30 % [1]. МС – это кластер компонентов, усугубляющий тяжесть течения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2]. Установлено, что МС увеличивает риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС), ССЗ и всех причин в большей степени, чем отдельные его составляющие. Общепризнана роль инсулинорезистентности (ИР) как механизма, запускающего каскад метаболически взаимосвязанных нарушений [1].

В связи с изложенным лечение артериальной гипертензии (АГ) при МС должно быть направлено не только на достижение целевого уровня артериального давления (АД), но и на устранение/минимизацию основных проявлений МС – ИР и гиперинсулинемии. Антигипертензивные препараты должны способствовать регрессу поражений органов-мишеней, оказывая положительный или нейтральный метаболический эффект.

Поскольку одним из ведущих звеньев патогенеза АГ при МС является гиперактивность симпатической части вегетативной нервной системы (ВНС), которая снижает чувствительность к инсулину и усвоение глюкозы тканью скелетных мышц даже при нормальном гликемическом профиле, становится очевидным преимущество современных адреноблокаторов [3].

Согласно результатам многоцентровых исследований α -, β -адреноблокатор карведилол способен улучшать чувствительность рецепторов к инсулину, не оказывая негативного влияния на углеводный и липидный обмен у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа [4, 5]. Однако до настоящего времени явно недостаточно данных об эффективности использования карведилола при МС – в первую очередь о выраженности вазо- и кардиопротективных свойств.

Цель настоящего исследования состояла в оценке клинической эффективности, влияния на тканевую ИР и органопротективного действия неселективного α -, β -адреноблокатора карведилола в виде монотерапии и в сочетании с нифедипином или комбинации указанных препаратов с метформином и симвастатином у больных с МС.

1 Материал и методы исследования

В открытое проспективное 16-недельное исследование были включены 62 пациента с АГ 1–2-й степени в возрасте от 32 до 60 лет (средний возраст $50,8 \pm 8,6$ года) с тремя признаками МС и более. Диагноз МС устанавливали в соответствии рекомендациям ВНОК (2007) [4], согласно которым обязательно наличие основного критерия – абдоминального ожирения (окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин) и двух любых дополнительных – АГ: АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.; увеличение уровня триглицеридов – ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л; уровень холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности – ЛВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин; ХС липопротеидов низкой плотности – ЛНП $> 3,0$ ммоль/л; уровень глюкозы в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л; нарушение толерантности к глюкозе (уровень глюкозы в крови от 7,8 до 11,1 ммоль/л). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись симптоматическая АГ, АГ 3-й степени, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе, тяжелая хроническая сердечная недостаточность, заболевания печени и почек, СД 2-го типа, обуславливающий необходимость в медикаментозной коррекции инсулином.

Пациенты были разделены на две группы: первая состояла из больных с тремя признаками МС (абдоминальное ожирение и показатели АД: систолическое АД (САД) от 140 до 180 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) от 90 до 110 мм рт.ст. как обязательные, а также один из вышеперечисленных признаков); вторая группа была сформирована из пациентов с четырьмя признаками МС и более, включая вышеперечисленные. При формировании групп учитывали степень нарушения углеводного обмена. В ходе набора больных были выявлены лица с СД 2-го типа, не компенсируемым диетой. Поскольку эти пациенты нуждались в гипогликемической терапии, они были включены во вторую группу.

В первую группу вошли 36 человек (23 женщины и 13 мужчин): средний возраст $49,8 \pm 9,3$ года, САД $148,8 \pm 11,7$ мм рт.ст., ДАД $97,2 \pm 5,1$ мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) $73,5 \pm 6,1$ уд/мин, индекс массы тела (ИМТ) $31,85 \pm 4,6$ кг/м², ОТ $102,69 \pm 9,9$ см. Во вторую группу были включены 26 пациентов (11 женщин и 15 мужчин), средний возраст $52,8 \pm 7,2$ года, САД $151,2 \pm 10,1$ мм рт.ст., ДАД $97,0 \pm 5,2$ мм рт.ст., ЧСС $71,8 \pm 8,9$ уд/мин, ИМТ $33,8 \pm 5,22$ кг/м², ОТ $108,9 \pm 9,1$ см.

Отмывочный период, в течение которого регулярная антигипертензивная терапия не проводилась, составил две недели. Дважды – до лечения и спустя 16 недель – всем пациентам выполняли клинико-инструментальное и лабораторное исследование. Эффективность терапии оценивали по результатам офисного измерения АД и суточного мониторинга АД с учетом рекомендаций экспертов ВНОК [4].

Все пациенты получали карведилол (карветренд®, ТЭВА) в начальной дозе 12,5 мг/сут. Больным, у которых через две недели целевой уровень офисного АД (139 и 89 мм рт.ст. и ниже; 129 и 79 мм рт.ст. и ниже для СД 2-го типа) не был достигнут, дозу препарата увеличивали до 25–37,5 мг/сут с шагом титрования 12,5 мг/сут. Лицам, у которых монотерапия была неэффективна, добавляли нифедипин (коринфар УНО®, ТЭВА) в дозе 20–40 мг/сут. Пациенты первой группы получали только антигипертензивную терапию, пациенты второй группы дополнительно принимали метформин (формин®, ТЭВА) в дозе 850 мг/сут и симвастатин (зорстат®, ТЭВА) в дозе 10–20 мг/сут. Продолжительность лечения составила 16 недель.

Исследование биохимических параметров осуществляли с помощью прибора Olympus AU400 (Olympus Corporation, Япония). Изучали уровни общего ХС (ОХС), ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ; коэффициент атерогенности (КА), который рассчитывали по формуле: $КА = (ОХС - ЛВП) / ЛВП$.

Оценку ИР проводили непрямими методами: измерением концентрации инсулина в плазме крови натощак с помощью иммуноферментного анализа с применением лабораторного набора Insulin ELISA EIA-2935 (DRG Instruments GmbH, Германия) и вычисления модели оценки гомеостаза (Homeostasis Model Assessment – HOMA-IR) как отношение произведения [инсулин натощак (мкЕд/мл) × глюкоза натощак (ммоль/л)]/22,5 [6]. За норму принимали содержание инсулина в сыворотке крови 2–25 мЕд/мл и значение HOMA-IR менее 2,5. ИР констатировали при уровне HOMA-IR выше 2,5. Уровень глюкозы определяли в цельной капиллярной крови прибором Accutrend GC (Roche, Швейцария).

Органопротективный эффект оценивали по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), выраженности дисфункции эндотелия, показателям жесткости сосудистой стенки.

Ультразвуковое исследование выполняли на эхокардиографе MyLab 90 (Esaote, Италия). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R. Devereux. Степень гипертрофии миокарда оценивали по индексу массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Прирост диаметра плечевой артерии (ПА) определяли в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией по методике D. Celenmajer с оценкой скорости кровотока в ПА ($V_{исх}$), диаметра ПА (ДПА) и общей сонной артерий (ДОСА). Определяли прирост диаметра ПА (ПДПА) в ответ на реактивную гиперемию (дисфункцией эндотелия считали расширение ПА менее 10 %), индекс реактивности (ИРе), отражающий прирост максимальной скорости кровотока в ответ на функциональную нагрузку, равный отношению максимальной скорости кровотока после пробы к $V_{исх}$ [7]. Толщину комплекса интима–медиа (ТИМ) общей сонной артерии измеряли на уровне 1 см проксимальнее места бифуркации по задней по отношению к датчику стенке. За норму принимали ТИМ менее 0,9 мм [4].

Жесткость артерий измеряли сфигмографом VaSera-1000 (Fukuda Denshi, Япония) с определением следующих характеристик: скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) в аорте (PWV); СРПВ по артериям преимущественно эластического типа (R-PWV, L-PWV); СРПВ по артериям преимущественно мышечного типа (B-PWV); индекса аугментации (R-AI), сердечно-лодыжечного сосудистого индекса справа и слева – CAVI1 и L-CAVI1, отражающего истинную жесткость артерий, не зависимую от уровня АД.

Статистическую обработку данных проводили, используя пакет прикладных компьютерных программ Statistika 6. В случае нормального распределения признаков для анализа применяли параметрические критерии Стьюдента, при асимметричном распределении – непараметрические критерии (Вилкоксона и Манна-Уитни). Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm m$ для нормального распределения признаков; при асимметричном распределении значения представляли в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля).

2 Результаты исследования

Через 16 недель лечение по протоколу завершили 58 (93,5 %) больных: в первой группе – 33 (91,6 %), во второй группе – 25 (96 %). В ходе лечения выбыли четыре пациента: два – с впервые выявленным СД 2-го типа в связи с нормализацией АД после коррекции гликемии; один – из-за развития стойкой брадикардии, и один – в связи с низкой приверженностью к терапии.

Достоверное снижение офисного АД в обеих группах произошло уже через две недели лечения. В результате 16-недельной терапии в первой группе САД снизилось на 14,8 % ($p < 0,01$), ДАД – на 18,2 % ($p < 0,01$); во второй – на 16,2 % ($p < 0,01$) и на 15,5 % ($p < 0,01$) соответственно. Достоверно уменьшилась ЧСС – на 10,6 и 10,4 % у пациентов первой и второй групп соответственно ($p < 0,01$).

По данным офисных измерений, целевые уровни АД на фоне монотерапии карведилолом в первой группе достигнуты у 17 (51,5 %) больных, во второй группе – у 14 (56 %). У пациентов первой группы средняя суточная доза карведилола составила $27,1 \pm 9,3$ мг/сут, а у лиц второй группы – $25 \pm 7,4$ мг/сут.

По данным ЭхоКГ, до начала фармакотерапии в сравниваемых группах выявлено увеличение показателей, отражающих степень гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). На фоне лечения (табл. 1) в первой группе произошло достоверное снижение ММЛЖ с $223,6 \pm 68,9$ до $206,3 \pm 61,9$ г (на 7,7 %), а ИММЛЖ – с $111,9 \pm 30,9$ до $102,9 \pm 25,5$ г/м² (на 8 %). Во второй группе изначально данные показатели были достоверно выше – $270,9 \pm 69,2$ г и $131,7 \pm 30,6$ г/м² соответственно ($p < 0,05$). Через 16 недель ММЛЖ снизилась на 14,4 % (до $231,6 \pm 51,3$ г; $p < 0,01$), а ИММЛЖ – на 15 % (до $111,8 \pm 20,8$ г/м²; $p < 0,01$). Помимо указанных характеристик, у пациентов обеих групп наблюдали достоверный регресс толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), а также увеличение фракции выброса вследствие улучшения сократительной функции левого желудочка (ЛЖ); у лиц второй группы – уменьшение конечного диастолического объема (КДО) и систолического объема (КСО).

В результате лечения ИРе, косвенно характеризующий функцию эндотелия ПА, достоверно увеличился (табл. 1): в первой группе – на 25,5 %

(с $1,41 \pm 0,4$ до $1,77 \pm 0,51$), во второй группе – на 45 % (с $1,3 \pm 0,6$ до $1,9 \pm 0,8$). Отмечено статистически значимое увеличение ДПА до проведения пробы: в первой группе на 5,8 % (с $3,8 \pm 0,5$ до $4,2 \pm 0,4$ мм), во второй группе – на 5 % (с $3,9 \pm 0,5$ до $4,2 \pm 0,5$ мм).

Таблица 1

Динамика структурных показателей левого желудочка и дисфункции эндотелия в сравниваемых группах

Показатель	Первая группа (n = 33)			Вторая группа (n = 25)		
	0 недель	16 недель	p	0 недель	16 недель	p
ММЛЖ, г	$223,6 \pm 68,9$	$206,3 \pm 61,9$	$< 0,01$	$270,9 \pm 69,2$	$231,6 \pm 51,3$	$< 0,01$
ИММЛЖ, г/м ²	$111,9 \pm 30,9$	$102,9 \pm 25,5$	$< 0,01$	$131,7 \pm 30,6$	$111,8 \pm 20,8$	$< 0,01$
КДО, мл	$122,4 \pm 31,8$	$121,5 \pm 30,1$	нд	$136,6 \pm 34,3$	$123,4 \pm 26,3$	$< 0,01$
КСО, мл	$47,0 \pm 17,2$	$42,6 \pm 14,8$	нд	$55,4 \pm 18,7$	$43,6 \pm 11,7$	$< 0,01$
МЖП, мм	$12,5 \pm 1,6$	$11,8 \pm 2,4$	$< 0,01$	$13,2 \pm 1,4$	$12,6 \pm 1,1$	$< 0,01$
ЗСЛЖ, мм	$11,2 \pm 1,3$	$10,4 \pm 2,1$	$< 0,01$	$12,3 \pm 1,3$	$10,9 \pm 2,7$	$< 0,01$
ФВ, %	$62,6 \pm 6,8$	$66,5 \pm 6,7$	0,01	$59,6 \pm 5,8$	$65,5 \pm 5,0$	$< 0,01$
ДПА, мм	$3,8 \pm 0,55$	$4,2 \pm 0,5$	$< 0,01$	$3,9 \pm 0,50$	$4,2 \pm 0,5$	$< 0,01$
ИРе	$1,4 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,5$	$< 0,01$	$1,3 \pm 0,6$	$1,9 \pm 0,8$	$< 0,01$
ТИМ, мм	$0,98 \pm 0,08$	$0,97 \pm 0,08$	нд	$0,98 \pm 0,06$	$0,96 \pm 0,05$	нд

Примечание. ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ФВ – фракция выброса; ДПА – диаметр плечевой артерии; ИРе – индекс реактивности; ТИМ – толщина комплекса интима–медиа.

У пациентов первой группы прирост ДПА при выполнении пробы с пост-окклюзионной реактивной гиперемией у 5 (15 %) обследуемых был отрицательным и составил $-8,3 \pm 3,7$ мм, а у 85 % – положительным ($11,0 \pm 5,2$ мм). После лечения у всех обследуемых в данной группе этот показатель стал положительным и составил $12,2 \pm 3,7$ мм.

Во второй группе, соответственно, до лечения прирост ДПА был положительным у 96 % ($9,3 \pm 3,9$ мм), отрицательным – у одного пациента ($-14,3$ мм). На фоне 16-недельной фармакотерапии у всех больных второй группы достигнут положительный прирост ДПА ($12,7 \pm 4,3$ мм).

Исходно ТИМ превышала норму (0,9 мм и более) в первой группе у 16 пациентов и составил $0,98 \pm 0,08$ мм, во второй группе – у 11 ($0,98 \pm 0,06$ мм). Через 16 недель терапии у пациентов первой группы ТИМ не изменилась, в то время как во второй группе наблюдалась тенденция к снижению данного показателя.

До начала лечения практически все показатели ригидности артериальной стенки в сравниваемых группах статистически значимо не различались, за исключением В-PWV, которая была выше у пациентов второй группы. По результатам сфигмографии (рис. 1) на фоне 16-недельной фармакотерапии карведилолом отмечено достоверное снижение СРПВ: в аорте – на 18,4 % ($p < 0,05$), R-PWV – на 6,3 % ($p < 0,05$), L-PWV – на 5,7 % ($p < 0,05$) и В-PWV – на 14,3 % ($p < 0,05$). Достоверным оказалось также снижение R-AI на 12 % ($p < 0,05$). Отмечена положительная тенденция к уменьшению показателей САVI1 и L-CAVI1 на 3,7 %. У пациентов, которые дополнительно получали

метформин и симvastатин, динамика жесткости сосудистой стенки по ряду показателей оказалась более выраженной: R-PWV и L-PWV снизились на 9 % ($p < 0,05$), B-PWV – на 24,1 % ($p < 0,05$), R-AI – на 14,3 % ($p < 0,05$), CAVI1 – на 6,9 % ($p < 0,05$). PWV в аорте уменьшилась на 16,8 % ($p < 0,05$) (рис. 2). Регресс показателя L-CAVI1 на 5,8 % не был достоверным. Через 16 недель лечения наблюдалось статистически значимое снижение биологического возраста с $57,3 \pm 8,7$ до $54,4 \pm 10,2$ года ($p = 0,02$) в первой группе, и с $59,7 \pm 7,7$ до $53,1 \pm 5,8$ года ($p < 0,01$) во второй группе.

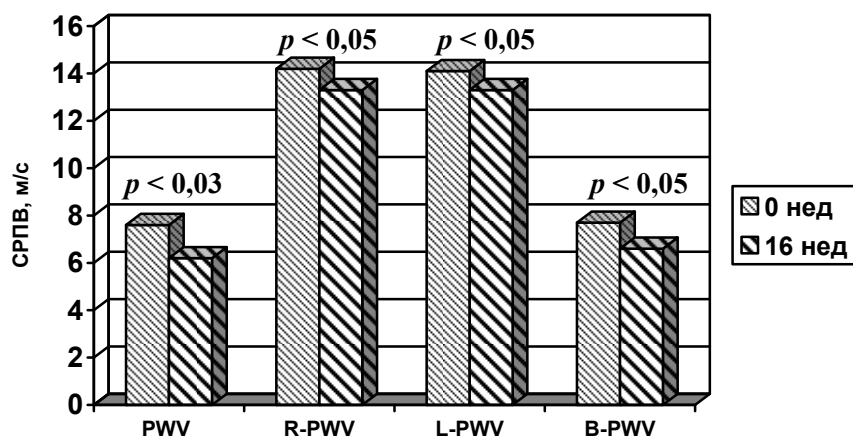


Рис. 1 Динамика показателей жесткости артерий в первой группе на фоне 16-недельного лечения

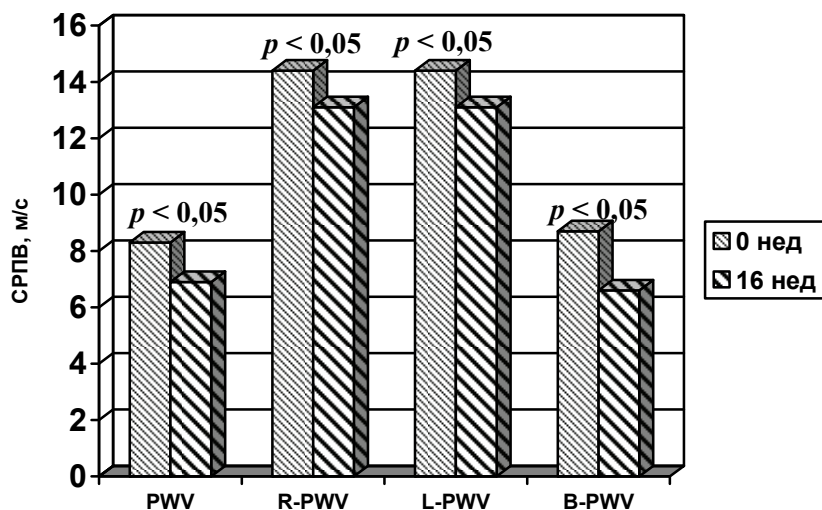


Рис. 2 Динамика показателей жесткости артерий во второй группе на фоне 16-недельного лечения

Параметры, отражающие ИР, до начала лечения были выше у пациентов, которые в последующем получали дополнительно simvastatin и мет-

формин, однако отличия не достигали статистической значимости. Обе группы достоверно различались по гликемии натощак в цельной капиллярной крови. У пациентов первой группы показатели гликемии и инсулинемии до приема пищи находились на верхней границе нормы, а индекс НОМА-IR был в 2,4 раза выше нормального значения.

Во второй группе наблюдали достоверное уменьшение уровня глюкозы в крови натощак (на 12,1 %), инсулина – на 35 % и НОМА-IR – на 43 %, что, по всей видимости, явилось следствием позитивного влияния на углеводный обмен метформина. У пациентов, получавших только карведилол, показатели гликемии не менялись, однако снижение уровня инсулина и НОМА-IR было также статистически значимым ($p < 0,01$).

При анализе характеристик липидного состава крови до начала лечения достоверные различия были выявлены только по уровню ОХС, который был выше во второй группе. На фоне терапии у этих пациентов отмечены достоверное снижение содержания ОХС и ЛНП, тенденция к повышению уровня ЛВП и уменьшению уровня ТГ. В первой группе показатели липидного обмена статистически значимо не менялись [8].

3 Обсуждение результатов исследования

Повышение активности симпатической части ВНС снижает чувствительность к инсулину, поскольку вазоконстрикция и высокое общее периферическое сосудистое сопротивление приводят к уменьшению кровотока, в частности в скелетных мышцах. Увеличение АД в результате гиперактивности симпатической части ВНС реализуется не только путем ее прессорного влияния. Существует тесная взаимосвязь симпатико-адреналовой системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Активация симпатической части ВНС сопровождается стимуляцией постсинаптических β_1 -адренорецепторов в клетках юктагломерулярного аппарата. В результате увеличивается синтез ренина и усиливается прессорное влияние. В дальнейшем возрастают уровни ангиотензина II и альдостерона, что усугубляет течение АГ и приводит к ремоделированию сердца и сосудов [3, 9]. ИР и компенсаторная гиперинсулинемия, развивающаяся при МС, замыкают порочный круг: проникновение избыточного количества инсулина через гематоэнцефалический барьер стимулирует центральные отделы симпатической части ВНС и способствует большей выраженности патологического процесса.

Описанные механизмы обуславливают более тяжелое поражение органов-мишеней при МС, чем при изолированной АГ. Представленные результаты подтверждают, что поражения органов, в частности ГЛЖ, тяжелее в группе лиц, у которых изначально имелось более трех признаков МС. ГЛЖ является сильным и независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности. По данным исследования LIFE, степень ГЛЖ у больных АГ имеет большее прогностическое значение, чем уровень АД [10]. Обнаружено, что более высокий уровень адреналина и альдостерона в крови сочетается с преимущественным развитием ГЛЖ концентрического типа. Повышенная концентрация альдостерона в крови стимулирует образования периваскулярного и диффузного фиброза ЛЖ. При анализе исходных показателей ЭхоКГ ГЛЖ выявлена в первой группе у 12 (36 %) пациентов, во второй группе – у 13 (52 %). При этом преобладали лица с концентрической ГЛЖ, которая в первой группе бы-

ла диагностирована у семи, во второй – у девяти больных. В остальных случаях выявлено эксцентрическое ремоделирование миокарда.

Следует отметить, что в обеих исследуемых группах применение карведилола способствовало регрессу ГЛЖ. Сочетание гипотензивной терапии с метформином и симвастатином оказало более выраженное влияние на структурные показатели, в том числе на ММЛЖ и ИММЛЖ (чем применение карведилола в виде монотерапии) в целом по группам и у лиц с концентрической ГЛЖ. Так, ИММЛЖ у пациентов первой группы с концентрическим ремоделированием снизился на 15 %, а во второй группе – на 18,4 %. Учитывая, что гипертрофия кардиомиоцитов и повышение общего периферического сосудистого сопротивления при МС связаны с ИР, можно предполагать, что достоверное уменьшение ММЛЖ и ИММЛЖ обусловлено не только прямым антигипертензивным действием, но и влиянием карведилола на ИР. Применение в комплексе с антигипертензивной терапией метформина позволило усилить этот эффект.

Доказано, что степень ГЛЖ коррелирует со снижением растяжимости сосудов эластического типа. Установлено, что из нейрогормональных факторов, определяемых в крови, адреналин оказывает влияние не только на ремоделирование сердца, но и сосудов эластического и мышечного типа. Патологическое изменение структуры и функции артерий обуславливает неблагоприятный прогноз при МС. Это подтверждают недавно выполненные научные разработки, результаты которых свидетельствуют, что МС и ИР тесно ассоциируются с увеличением каротидно-феморальной [11] и плечелодыжечной СРПВ [12], а это сопровождается увеличением частоты развития сердечно-сосудистых осложнений [4].

При АГ увеличивается выработка ангиотензина II и альдостерона, которые являются мощными стимуляторами гипертрофии сосудов и способствуют повышению жесткости артерий. В условиях компенсаторной гиперинсулинемии, характерной для МС, реализуется прямое атерогенное действие инсулина на стенки сосудов, что вызывает пролиферацию и миграцию гладких мышечных клеток, синтез в них липидов, пролиферацию фибробластов, активацию свертывающей системы крови, снижение активности фибринолиза. Гипергликемия – ключевой компонент МС, может увеличивать ригидность артериальной стенки посредством неферментативного гликирования матричных белков, в результате чего изменяется структура сосудистой стенки: она утолщается, в ней уменьшается содержание эластических волокон [13].

Исключительный, не зависящий от количества факторов риска вклад ИР в развитие ремоделирования сосудов подтверждает отсутствие статистически значимых различий между большинством изучаемых характеристик жесткости сосудистой стенки в сравниваемых группах до начала лечения. Терапия карведилолом в течение 16-недель оказала достоверное положительное влияние на СРПВ в сосудах как эластического, так и мышечного типа у всех пациентов. Статистически значимое снижение индекса CAVI, характеризующего структурные свойства сосудистой стенки и не зависящего от влияния АД, было отмечено лишь у лиц, получавших комплексную терапию, видимо, за счет антиатеросклеротического действия статинов и улучшения чувствительности к инсулину вследствие влияния метформина.

Достоверное возрастание ДПА и тенденция к увеличению ДОСА в обеих группах обусловлено вазодилатирующим эффектом карведилола, что является следствием α -блокирующего компонента. Статистически значимый прирост ИР_e и ДПА на фоне терапии наблюдался у всех пациентов, но был более выражен во второй группе, что, очевидно, связано с дополнительной медикаментозной коррекцией факторов риска.

Увеличение ТИМ является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений: инсульта, хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца. Следовательно, снижение данного параметра или отсутствие его прироста в динамике благоприятно сказывается на отдаленном прогнозе [4]. Выявлена четкая взаимосвязь между степенью ИР и толщиной стенки сонной артерии как у лиц без СД, так и у больных СД 2-го типа [14]. В настоящем исследовании исходные значения ТИМ не различались, но динамика была более выражена в группе, дополнительно получавшей симвастатин, что закономерно. Для достижения более выраженного эффекта, вероятно, необходим больший срок наблюдения.

При анализе результатов офисных измерений АД выявлен достоверный антигипертензивный эффект карведилола у пациентов обеих групп, сопоставимый с таковым в многоцентровых рандомизированных исследованиях COMET и GEMINY [5, 15].

Несомненно, достоверная положительная динамика гликемии (на 12,1 %), инсулинемии (на 35 %) и НОМА-IR (на 43 %) у больных второй группы обусловлена влиянием на углеводный обмен метформина. Следует отметить, что в первой группе, несмотря на отсутствие снижения гликемии, уменьшение инсулинемии и НОМА-IR также оказалось статистически значимыми ($p < 0,01$). Полученные результаты подтверждают свойство карведилола уменьшать ИР, выявленное ранее в исследовании GEMINI.

Большим достоинством карведилола явилось отсутствие негативного влияния на липидный состав крови в первой группе, что можно объяснить блокадой α -адренорецепторов, которая способствует активации липопротеинлипазы [6]. У пациентов, получавших комплексную терапию, динамика показателей липидного обмена за счет дополнительного действия симвастатина была более выраженной.

Повышение чувствительности клеток к инсулину – одна из главных задач лечения АГ у больных с МС. Эта цель в полной мере реализована в настоящем исследовании: благодаря влиянию карведилола не только достигнуты целевые уровни АД, но снизились показатели ИР. У пациентов, получавших дополнительно терапию метформином, наблюдали двойной эффект влияния на гиперинсулинемию.

Тем не менее нельзя забывать о статинах, которые, помимо антиатеро- и антитромбогенного действия, оказывают ряд плеiotропных эффектов. Известно, что сроки максимального проявления последних – 3–4 месяца от начала лечения. К плеiotропным эффектам относят способность статинов снижать АД, вызывать регресс ГДЖ, улучшать функцию эндотелия [16]. Настоящее исследование продолжалось 16 недель, что в полной мере способствовало проявлению указанных свойств.

Таким образом, в 16-недельном исследовании карведилол продемонстрировал способность не только эффективно снижать АД, но и оказывать вы-

раженное кардио- и вазопротективное действие, которое было обусловлено, в том числе, влиянием препарата на ключевое звено патогенеза МС – ИР.

Выводы

1. Карведилол (карветренд) в виде монотерапии и при сочетанном применении с нифедипином (коринфар УНО) является высокоэффективным антигипертензивным препаратом для лечения артериальной гипертензии у больных артериальной гипертензией 1–2-й степени с метаболическим синдромом, обеспечивая достижение целевых уровней артериального давления по данным офисных измерений независимо от количества факторов риска.

2. Повышение чувствительности периферических тканей к инсулину при 16-недельной терапии карведилолом у больных с метаболическим синдромом сопровождается выраженным вазопротекторным эффектом: улучшением структурно-функциональных свойств артерий различного типа по данным объемной сфигмографии, отчетливым влиянием на эндотелийзависимую вазодилатацию.

3. Лечение карведилолом сопровождается кардиопротективным действием – достоверным регрессом гипертрофии левого желудочка по результатам эхокардиографии.

4. Комплексное лечение карведилолом, метформином (формин) и симвастатином (зорстат) больных с метаболическим синдромом с четырьмя факторами риска и более, включая артериальную гипертензию, позволяет потенцировать позитивное воздействие на органы-мишени, в том числе за счет улучшения углеводного и липидного обмена.

Список литературы

1. Метаболический синдром / под ред. Г. Е. Ройтберга. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 224 с.
2. **Чазова, И. Е.** Моксонидин улучшает гликемический контроль у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела в сравнении с метформином: исследование АЛМАЗ / И. Е. Чазова, В. А. Алмазов, Е. В. Шляхто // *Обзоры клинической кардиологии*. – 2007. – № 9. – С. 36–47.
3. **Keulen, L.** Antihypertensive Treatment and Cardiovascular Risk Management in Patients with the Metabolic Syndrome – Focus on SNS and Insulin Resistance / L. Keulen, L. Lang, E. J. Henriksen // *J. Clin. Basic. Cardiol.* – 2001. – № 4. – P. 193–195.
4. Национальные клинические рекомендации (третий пересмотр). – М. : Силиacea-Полиграф, 2008. – 512 с.
5. **Bakris, G. L.** Metabolic Effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension / G. L. Bakris, V. Fonseca, R. E. Katholi [et al.] // *JAMA*. – 2004. – № 292. – P. 2227–2236.
6. **Hauf-Zachariou, U.** A double-blind comparison of the effects of carvedilol and captopril on serum lipid concentrations in patients with mild to moderate essential hypertension and dyslipidaemia / U. Hauf-Zachariou, L. Widmann, B. Zulsdorf [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* – 1993. – V. 2. – № 45. – P. 95–100.
7. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н. Н. Петришева. – СПб. : Изд-во СПбГМУ, 2003. – 184 с.
8. **Олейников, В. Э.** Влияние карведилола на инсулинорезистентность как фактор, определяющий клиническую эффективность при метаболическом синдроме / В. Э. Олейников, И. Б. Матросова, И. В. Елисеева [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2009. – № 2. – С. 59–64.

9. **Borchard, U.** The Role of the Sympathetic Nervous System in Cardiovascular Disease / U. Borchard // J. Clin. Basic. Cardiol. – 2001. – № 4. – P. 175–177.
10. **Agabiti-Rosei.** Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues / Agabiti-Rosei, M. L. Miesan // Blood Pressure. – 2001. – № 10. – P. 288–289.
11. **Achimastos, A. D.** Arterial stiffness: determinations and relationship to the metabolic syndrome / A. D. Achimastos, S. P. Eftathiou, T. Christoratos [et al.] // Angiology. – 2007. – V. 58. – № 1. – P. 11–20.
12. **Li, S.** Influence of metabolic syndrome on arterial stiffness and its age-related change in young adults: the Bogalusa Heart Study / S. Li, W. Chen, S. R. Srinivasan [et al.] // Atherosclerosis. – 2005. – V. 180. – № 2. – P. 349–354.
13. **Соколов, Е. И.** Диабетическое сердце / Е. И. Соколов. – М. : Медицина, 2002. – 267 с.
14. **Шестакова, М. В.** Инсулинорезистентность: патофизиология, клинические проявления, подходы к лечению / М. В. Шестакова, О. Ю. Брескина // Consilium medicum. – 2002. – Т. 4. – № 10. – С. 523–527.
15. **Poole-Wilson, P. A.** Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the carvedilol or metoprolol European trial (COMET): randomised controlled trial / P. A. Poole-Wilson, K. Swedberg, J. G. Cleland [et al.] // Lancet. – 2003. – № 362. – P. 7–13.
16. **Аронов, Д. М.** Статины снижают смертность и улучшают течение атеросклеротических заболеваний / Д. М. Аронов // Consilium medicum. – 2001. – № 3. – С. 456–463.

Матросова Ирина Борисовна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра терапии, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет

E-mail: terapia-pgu@rambler.ru

Matrosova Irina Borisovna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of therapeutics,
Medical institute, Penza State University

Елисеева Ирина Владимировна

аспирант, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет

E-mail: eliseeva-terapia@rambler.ru

Eliseeva Irina Vladimirovna

Postgraduate student, Medical institute,
Penza State University

Гусаковская Людмила Ивановна

аспирант, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет

E-mail: terapia-pgu@rambler.ru

Gusakovskaya Lyudmila Ivanovna

Postgraduate student, Medical institute,
Penza State University

Борисочева Надежда Валерьевна

аспирант, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет

E-mail: terapia-pgu@rambler.ru

Borisocheva Nadezhda Valeryevna

Postgraduate student, Medical institute,
Penza State University

Олейников Валентин Эливич

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой терапии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет

E-mail: oleynikoff@sura.ru

Oleynikov Valentin Elivich

Doctor of medical sciences, professor,
head of therapeutics sub-department,
Medical institute, Penza State University

УДК 616.12-008.331.1

Гришаева, Е. Е.

Комплексная органопротекция карведилола при артериальной гипертензии 1–2-й степени в сочетании с метаболическим синдромом / И. Б. Матросова, И. В. Елисеева, Л. И. Гусаковская, Н. В. Борисочева, В. Э. Олейников // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2009. – № 3 (11). – С. 78–89.