

Метаболический синдром и хроническая болезнь почек. Возможности Небилета

Т.Е.Морозова, Е.М.Шилов, А.В.Белобородова, Т.Б.Андрущишина
Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

В настоящее время в экономически развитых странах чрезвычайно актуальны две медико-социальные проблемы: сердечно-сосудистые заболевания, прочно удерживающие лидирующие позиции среди всех причин смертности, и метаболический синдром (МС), распространенность которого достигает 24% у женщин и 23% у мужчин, о чем свидетельствуют результаты крупного проспективного исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities study) [1].

Критерии метаболического синдрома

Выделение МС в самостоятельное понятие имеет большое практическое значение, поскольку, с одной стороны, оно является обратимым, т.е. при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или уменьшения выраженности основных его проявлений, с другой – предшествует возникновению таких заболеваний, как сахарный диабет (СД) типа 2 и атеросклероз, являющихся в настоящее время основными причинами повышения смертности.

Для диагностики МС разными медицинскими сообществами и организациями в разные годы предлагались разные критерии: Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ; 2001 г.), американского руководства NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, 2001 г.), Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF, 2005 г.) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК; 2009 г.).

В клинической практике в настоящее время обычно используют критерии МС, разработанные IDF, и критерии ВНОК, в соответствии с которыми основным признаком МС считают абдоминальное ожирение (объем талии для мужчин 94 см и более, для женщин – 80 см и более). Необходимо также наличие двух из следующих критериев:

- повышение уровня триглицеридов (ТГ) 1,7 ммоль/л и более (150 мг/дл и более) или нормальный уровень ТГ при приеме соответствующей терапии;
- снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) менее 1,03 ммоль/л (менее 40 мг/дл) для мужчин и менее 1,29 ммоль/л (менее 50 мг/дл) для женщин или нормальный уровень ХС ЛПВП при применении соответствующей терапии;
- артериальное давление (АД) 130/85 мм рт. ст. и более или проводимая антигипертензивная терапия по поводу ранее выявленной артериальной гипертонии (АГ);
- повышение уровня глюкозы плазмы крови 100 мг/дл и более (5,6 ммоль/л и более) или наличие ранее диагностированного СД типа 2 [2].

Эксперты ВНОК предлагают также в качестве дополнительного критерия рассматривать повышение уровня ХС липопротеидов низкой плотности более 3,0 ммоль/л, а также нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах 7,8 ммоль/л и более и 11,1 ммоль/л и менее) [3].

Понятие хронической болезни почек и почечного континуума

Наличие МС в значительной степени повышает риск сердечно-сосудистых осложнений, в частности риск развития ишемического инсульта увеличивается в 1,5–2 раза (в 1,9 у мужчин и в 1,52 у женщин) [1], риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) – в 3 раза [4].

Также доказано, что наличие МС негативно влияет не только на риск сердечно-сосудистых заболеваний, но и на функцию почек, которые являются органом-мишенью, страдающим от повышенного уровня АД. В последние годы во всем мире отмечается рост случаев терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН), в связи с чем американскими нефрологами была учреждена инициатива качества лечения заболевания почек – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI), предложившая само понятие хронической болезни почек (ХБП) и разработавшая терминологию, классификацию, диагностику и подходы к терапии ХБП [5]. В соответствии с этими рекомендациями под ХБП понимают любое поражение почек, которое может прогрессировать вплоть до терминальной стадии ХПН.

Одним из ключевых маркеров, используемых для разграничения стадий ХБП, является величина скорости клубочковой фильтрации – СКФ (табл. 1). Согласно современным данным, первой стадией поражения почек является гиперфильтрация, т.е. увеличение СКФ более 110 мл/мин/1,73 м², связанная с нарастанием нагрузки давлением на клубочки почки и, как следствие, их гиперфункцией за счет нарушения ауторегуляции тонуса клубочковых артериол. В свою очередь гиперфильтрация ведет к развитию микроальбуминурии (МАУ), которая является маркером метаболического риска [6, 7].

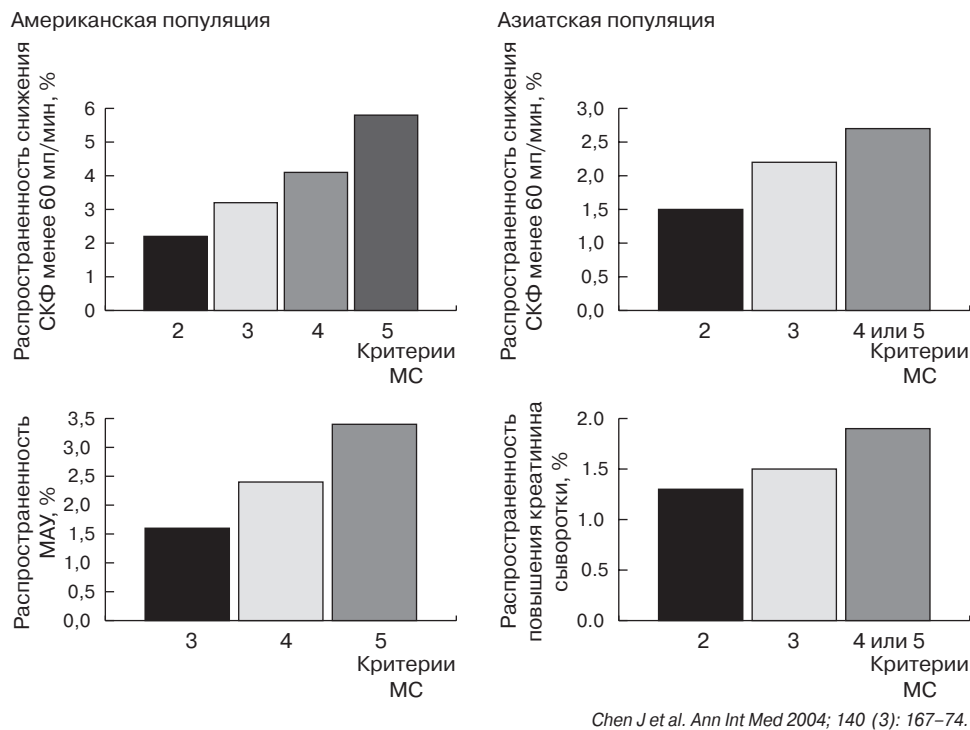
Таблица 1. Классификация ХБП по рекомендациям K/DOQI (адаптировано из [8])

Стадия	Описание
I	Признаки поражения почек, в том числе изменения мочи и/или данные методов визуализации, при нормальной (90–110 мл/мин/1,73 м ²) или повышенной СКФ (≥110 мл/мин/1,73 м ²)
II	Признаки поражения почек при СКФ, составляющей 60–89 мл/мин/1,73 м ²
III	СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м ²
IV	СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м ²
V	Терминальная почечная недостаточность – СКФ < 15 мл/мин/1,73 м ²

В соответствии с рекомендациями K/DOQI следует устанавливать наличие ХБП, основываясь на признаках поражения почек и уровне СКФ независимо от диагноза, приведшего к почечной патологии [8].

Увеличение встречаемости ХБП во многом обусловлено большей распространенностью АГ, ростом заболеваемости СД типа 2, ожирением, а также распространенностью МС, наличие которого увеличивает

Рис. 1. Метаболический синдром и поражение почек.



вероятность развития ХБП, причем эта вероятность возрастает по мере увеличения числа компонентов МС (рис. 1). У пациентов с 2, 3, 4 и 5 критериями МС, по сравнению с пациентами с отсутствием либо с 1 критерием МС, вероятность развития ХБП составляет 2,21, 3,38, 4,23 и 5,85 соответственно [9]. МС является значимым фактором риска развития ХБП для пациентов моложе 60 лет, и данное соотношение носит линейный характер [10].

Микроальбуминурия как маркер кардиоренальных взаимоотношений

Интегральный маркер кардиоренальных взаимоотношений – МАУ, наличие которой является проявлением нарушенной функции эндотелия [11–14].

Эндотелиальная дисфункция, характерная уже для ранних стадий ХБП, является ключевым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Это объясняет тот факт, что МАУ сочетается с другими ее проявлениями, например, с ухудшением эндотелийзависимой вазодилатации.

МАУ часто ассоциируется с поражением других органов-мишеней при АГ. Так, частота развития гипертрофии миокарда левого желудочка у больных с МАУ может достигать 55%, а частота ретинопатии – 69%. При этом гипертрофия миокарда левого желудочка формируется при низких (менее 30 мг/сут) значениях МАУ, и частота ее возникновения возрастает параллельно увеличению уровня МАУ [15].

Наличие МАУ, которая рассматривается как фактор, влияющий на прогноз, вносит свой негативный вклад в величину глобального сердечно-сосудистого риска. В исследовании R.Bigazzi и соавт. отмечено развитие сердечно-сосудистых осложнений у 21,3% пациентов с МАУ и только у 2,3% пациентов без МАУ ($n=141$, длительность наблюдения – 7 лет, $p<0,0002$) [16].

Таким образом, МАУ является предиктором сердечно-сосудистых осложнений, в том числе фатальных, в связи с чем обосновано ее определение при эссен-

циальной АГ, распространенном атеросклерозе, ИБС, в том числе остром инфаркте миокарда, в качестве предиктора госпитальной смертности [17], хронической сердечной недостаточности (ХСН) и различных обменных нарушениях, в том числе и при МС [18, 19].

Возможности фармакотерапии

Возможности предотвращения прогрессирования ХБП у больных с МС и повышенным АД во многом зависят от своевременного начала антигипертензивной терапии и поддержания целевого уровня АД.

При выборе класса антигипертензивных препаратов при МС следует учитывать и указанные особенности патогенеза у таких больных, и потенциальные метаболические эффекты, присущие разным лекарствен-

ным средствам.

В основе патогенеза АГ при МС лежат инсулинорезистентность и вызванная ею компенсаторная гиперинсулинемия, которая способствует повышению уровня АД посредством нескольких механизмов, в частности таких, как повышение активности симпатoadrenalовой системы (САС), выработки эндотелием вазоконстрикторных биологически активных веществ – эндотелина-1, тромбксана A_2 и снижение секреции таких мощных вазодилататоров, как простагландин и оксид азота.

Для оптимального снижения глобального кардиометаболического риска и проведения адекватной терапии необходимо раннее выявление признаков субклинического поражения органов-мишеней, в частности почек и, соответственно, раннего начала медикаментозного лечения препаратами, способными снижать внутриклубочковую гипертензию даже при высоком нормальном АД.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) являются приоритетной группой антигипертензивных средств у пациентов с МС, при котором отмечается активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). ИАПФ с 1970-х годов широко вошли в клиническую практику для лечения АГ и являются общепризнанными стандартами. Их оригинальность состоит в том, что они впервые предоставили врачу возможность активно вмешиваться в ферментативные процессы, протекающие в РААС. Действуя через блокаду образования ангиотензина II (АТ II), ИАПФ оказывают влияние на систему регуляции АД и в итоге приводят к уменьшению отрицательных моментов, связанных с активацией рецепторов к АТ II 1-го подтипа: устраняют патологическую вазоконстрикцию, подавляют клеточный рост и пролиферацию миокарда и гладкомышечных клеток сосудов, ослабляют симпатическую активацию, уменьшают задержку натрия и воды. Кроме того, они замедляют деградацию вазодепрессорных пептидов – брадикинина и простагландина E_2 .

ИАПФ являются оригинальными препаратами, которые позволяют не только вмешиваться в сложный баланс прессорных и депрессорных нейрогуморальных систем организма, но также обладают благоприятным метаболическим профилем, способностью при длительном применении замедлять темпы прогрессирования нефропатии и снижать сердечно-сосудистый риск.

Возможности органопротекции и, в частности, нефропротекции с помощью разных ИАПФ убедительно показаны в крупных клинических исследованиях. Одним из таких исследований, посвященных возможностям нефропротекции при МС, было исследование PREVEND. Частью его было исследование PREVEND-IT. В нем принимали участие 864 пациента с МАУ – мужчины и женщины в возрасте от 28 до 75 лет (средний возраст 50,7 года), рандомизированные в группы, в которых в течение 4 лет принимали фозиноприл 20 мг/сут или плацебо, правастатин 40 мг/сут или плацебо. Одним из критериев исключения являлся клиренс креатинина менее 60% от нормальных значений. Статистически достоверное уменьшение экскреции альбумина с мочой в группе пациентов, принимавших фозиноприл, по сравнению с контрольной группой, было отмечено уже через 3 мес после начала лечения и составило 29,5%. Данная тенденция регистрировалась в группе фозиноприла на протяжении всех 4-х лет и к окончанию исследования составила 31,4% ($p < 0,05$) по сравнению с группой пациентов, принимавших плацебо. Значительных изменений экскреции альбумина с мочой в группе пациентов, принимавших правастатин и плацебо, не выявлено [20, 21].

Другим крупным исследованием, доказавшим нефропротективные свойства ИАПФ, было исследование HOPE (the Heart Outcomes and Prevention Evaluation), в котором участвовали 9287 мужчин и женщин старше 55 лет из 267 центров. ИАПФ рамиприл достоверно уменьшал частоту развития первичных и вторичных конечных точек как у пациентов с нормальным уровнем креатинина сыворотки крови, так и у пациентов с почечной недостаточностью [22].

Наличие МАУ является показанием для антигипертензивной терапии, вызывающей блокаду РААС, независимо от уровня АД, т.е. назначения ИАПФ, в том числе в сочетании с тиазидоподобными диуретиками в малых дозах. Единственным противопоказанием для применения ИАПФ у больных с МС является двусторонний стеноз почечных артерий.

Другим классом антигипертензивных препаратов, влияющих на РААС, являются **блокаторы рецепторов АТ II (БРА)**. О высокой антипротеинурической эффективности разных БРА свидетельствуют результаты метаанализа 49 рандомизированных клинических исследований у пациентов с СД и другой почечной патологией, имевших МАУ и протеинурию. Результаты исследования показали, что монотерапия БРА приводит к уменьшению протеинурии по сравнению с плацебо и антагонистами кальция (АК), независимо от степени ее выраженности и причин возникновения. Антипротеинурический эффект БРА сопоставим по силе с эффективностью ИАПФ [23]. Препаратом, в большей степени доказавшим нефропротективную эффективность на любой стадии поражения почек – от МАУ до ХПН, является ирбесартан [24].

Таким образом, препаратами выбора у больных с МС при необходимости коррекции повышенного уровня АД с точки зрения нефропротективных эффектов являются ИАПФ и БРА, обладающие метаболической нейтральностью и органопротективными свойствами.

Бета-адреноблокаторы (БАБ) длительное время ограниченно применялись у больных с МС, так как при их приеме вследствие блокады β_2 -адренорецепторов

Рис. 2. Влияние Небилета на суточный профиль АД по данным СМАД

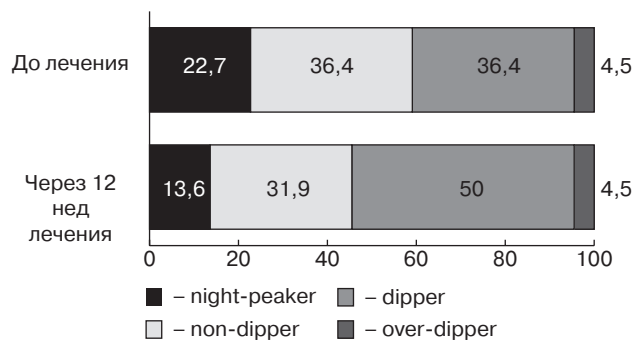
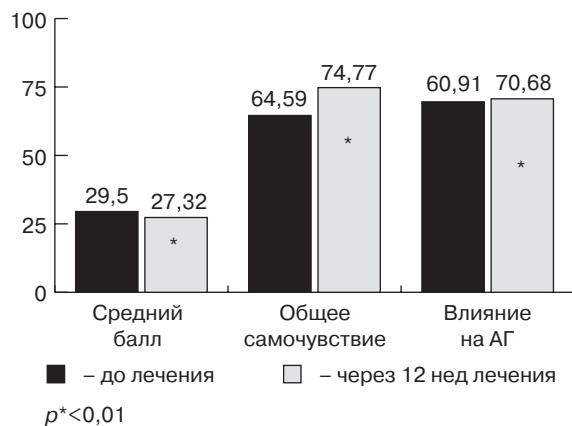


Рис. 3. Влияние Небилета на показатели качества жизни (по опроснику «Качество жизни у больных гипертонической болезнью» и ВАШ «Термометр здоровья»)



отмечалось ухудшение углеводного обмена. Однако это справедливо лишь для БАБ без вазодилатирующих свойств. Применение БАБ у больных с МС значительно расширилось с появлением нового высокоселективного β_1 -адреноблокатора с вазодилатирующими свойствами – небиволола и α - и β -адреноблокатора – карведилола.

Назначение БАБ при МС является патогенетически оправданным, учитывая, что активация симпатической нервной системы является ключевым моментом в развитии АГ при гиперинсулинемии.

Особое место среди β -адреноблокаторов занимает небиволол (Небилет, «Berlin-Chemie Ag/Menarini Group»), препарат с очень высокой аффинностью β_1 -адренорецепторам [25], который обладает дополнительным прямым вазодилатирующим эффектом за счет влияния на синтез оксида азота с участием L-аргинина. Кроме того, этот препарат обладает антиоксидантными свойствами и рядом положительных эффектов на метаболизм [26]. С другой стороны, у него менее выражены характерные для БАБ эффекты, например отрицательный инотропный.

Небилет является препаратом, дополнительные свойства которого имеют достаточно большую доказательную базу для разных категорий больных при АГ, ИБС, ХСН [27–32]. Особые свойства Небилета отличают его от других представителей класса БАБ и обуславливают хороший уровень ответа пациентов на терапию препаратом с одновременно более низкой частотой и выраженностью побочных явлений [33].

Небилет является наиболее предпочтительным БАБ для лечения больных АГ в сочетании с МС и СД. При долгосрочном применении он улучшает показатели углеводного и липидного обмена, повышает чувствительность тканей к инсулину, уменьшает инсулинорезистентность, что очень важно у больных с МС и СД [34–36].

Наш личный опыт применения Небилета у больных с МС и субклиническим поражением почек также свидетельствует о том, что этот препарат, помимо антигипертензивного действия, обладает благоприятным метаболическим профилем, нефро- и ангиопротективными свойствами. Терапию Небилетом в течение 12 нед в средней суточной дозе $5,17 \pm 1,98$ мг получали 22 больных с МС (12 мужчин, 10 женщин) в возрасте от 29 до 62 лет (средний возраст $47,09 \pm 11,26$ года). У 5 (22,7%) больных были все критерии МС, у 8 (36,4%) – 4 критерия, у 9 (40,9%) – 3 критерия. У 3 (13,6%) больных имело место высокое нормальное АД, у 8 (36,4%) – АГ I степени, у 11 (50,0%) – АГ II степени.

Динамическое наблюдение за больными включало общеклиническое обследование с измерением антропометрических показателей, биохимический анализ крови с измерением уровня креатинина сыворотки крови и показателей липидного профиля, измерение уровня глюкозы плазмы крови натощак и проведение глюкозотолерантного теста, расчет СКФ по формуле Кокрофа–Голта с приведением на стандартную поверхность тела по формуле Дюбуа, измерение уровня МАУ методом иммунотурбидиметрии, офисное измерение АД и суточное мониторирование АД (СМАД), определение маркера эндотелиальной дисфункции эндотелина-1, а также оценку качества жизни больных по опросникам «Качество жизни у больных гипертонической болезнью» и ВАШ «Термометр здоровья».

Результаты показали, что исходно у 68% больных с признаками МС имели место субклинические проявления нарушений функций почек: изменения СКФ в виде гиперфльтрации наблюдались у 40,9% больных, гипофльтрации – у 27,3%. Наличие эндотелиальной дисфункции у больных с МС приводит к развитию МАУ и негативному влиянию на функцию почек. В связи с этим оценивался маркер эндотелиальной дисфункции – эндотелин-1, уровень которого оказался повышенным у 55,6% больных.

На фоне терапии Небилетом на 15,1% увеличилось количество больных с нормальной СКФ и, соответственно, уменьшилось количество больных с гипер- и гипофльтрацией. Уровень маркера эндотелиальной дисфункции эндотелина-1 у больных с МС и субклиническим поражением почек снизился статистически значимо под влиянием терапии Небилетом, причем преимущественно за счет больных с гипофльтрацией (табл. 2).

Таблица 2. Влияние Небилета на уровень эндотелина-1 у больных с МС

Показатель	Небилет		p
	до лечения	через 12 нед лечения	
Эндотелин-1			
в целом по группе	0,37 (0,21; 0,94)	0,24 (0,14; 1,43)	0,008
В зависимости от уровня СКФ			
нормофльтрация	0,23 (0,14; 0,93)	0,01 (0,00; 1,45)	0,109
гиперфльтрация	0,26 (0,20; 0,76)	0,20 (0,15; 0,24)	0,180
гипофльтрация	0,88 (0,30; 1,46)	0,92 (0,28; 1,51)	0,068

Примечание. Данные предоставлены в виде медианы. В скобках указаны 25-й и 75-й проценти соответственно.

Чрезвычайно важными при выборе и проведении фармакотерапии у больных с метаболическими нарушениями являются вопросы безопасности используемых лекарственных средств и отсутствие их негативного влияния на показатели углеводного и липидного обмена. В нашем исследовании не было выявлено негативного влияния Небилета на показатели липидного обмена и на уровень гликемии натощак. Более того, глюкозотолерантный тест после перорального приема 75 мг глюкозы показал достоверное снижение уровня глюкозы сыворотки крови у пациентов, принимавших Небилет, с 7,05 (5,20; 8,70) до 5,55 (4,90; 6,44) ммоль/л ($p=0,005$), что подтверждает наличие у Небилета особенных свойств, принципиально отличающих его от всех остальных β -адреноблокаторов.

Целевой уровень АД (менее 130/80 мм рт. ст.) был достигнут у 72,7% больных, что сопровождалось положительной динамикой параметров СМАД – достоверным снижением среднедневных, средненочных и среднесуточных значений систолического и диастолического АД, уменьшением времени нагрузки повышенным систолическим АД в течение суток; уменьшением времени нагрузки повышенным диастолическим АД в дневные часы; тенденцией к нормализации суточного профиля АД (рис. 2).

Антигипертензивная эффективность и благоприятное влияние Небилета на функциональное состояние почек сопровождалось статистически значимым улучшением показателей, характеризующих качество жизни, а именно было отмечено уменьшение суммарного балла, отражающего степень негативного влияния повышенного АД на симптоматику АГ и общее самочувствие пациентов. По опроснику «Качество жизни у больных гипертонической болезнью» было отмечено улучшение общего самочувствия и самочувствия, связанного с АГ, по ВАШ «Термометр здоровья» (рис. 3).

Заключение

Таким образом, у больных с МС в условиях инсулинорезистентности помимо традиционных проявлений могут наблюдаться и нарушения функции почек, на ранних стадиях проявляющиеся изменением СКФ, МАУ и эндотелиальной дисфункцией.

Принимая во внимание особенности патогенеза АГ при МС и большую значимость гиперактивации САС, препаратами выбора являются кардиоселективные β -адреноблокаторы, особое место среди которых занимает Небилет, β -адреноблокатор с дополнительными вазодилатирующими свойствами. У больных с МС и с субклиническими проявлениями нарушений почечной функции антигипертензивный эффект Небилета сочетается с доказанной органопротекцией, в частности нефропротекцией, благоприятным метаболическим профилем, уменьшением выраженности эндотелиальной дисфункции, что в итоге благоприятно сказывается на качестве жизни пациентов.

Литература

1. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005; 28: 385–90.
2. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. *International Diabetes Federation* 2006: 10–1.
3. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (2-й пересмотр). *Кардиоваск. тер. и проф.* 2009; 8 (6): Прил. 6.
4. Isomaa B, Lakki K, Aimgren P. Cardiovascular Morbidity and Mortality Associated With the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683–9.
5. *Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: eval-*

uation, classification and stratification. Nation Kidney Foundation, Inc. 2002; 23–25: 1–22, 43–80.

6. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Гиперфилтрация и метаболический синдром. *Системн. гипертен.* 2009; 1: 67–71.
7. Tomaszewski M, Charchar FJ, Maric C et al. Glomerular hyperfiltration: a new marker of metabolic risk. *Kidney Int.* 2007; 71 (8): 816–21.
8. Шилов Е.М. *Нефрология. Учебное пособие для послевузовского образования.* М. 2007: 13–15, 58–61, 599–612.
9. Chen J, Muntner P, Hamm LL et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004; 140 (3): 167–74.
10. Tanaka H, Shiohira Y, Uezu Y et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan. *Kidney Int* 2006; 69: 369–74.
11. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Di Bello V et al. Microalbuminuria, an integrated marker of cardiovascular risk in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2002; 2: 79–89.
12. Knight EL, Kramer HM, Curban GC. High-normal blood pressure and microalbuminuria. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 588–95.
13. Wang TJ, Evans JC, Meigs JB, Rifai N. Low-Grade Albuminuria and the Risks of Hypertension and Blood Pressure Progression. *Circulation* 2005; 111: 1370–6.
14. Sabbarwal RK, Singh P, Arora MM et al. Incidence of microalbuminuria in hypertensive patients. *Indian J Clin Biochem* 2008; 23 (1): 71–5.
15. Wolfgang L, Bjoern M, Stritzke J et al. Association of low-grade urinary albumin excretion with left ventricular hypertrophy in the general population: The MONICA/KORA Augsburg Echocardiographic Substudy. *NDT* 2006; 21 (10): 2780–7.
16. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1325–33.
17. Berton G, Citro T, Palmieri R et al. Albumin excretion rate increased during acute myocardial infarction and strongly predicts early mortality. *Circulation* 1997; 96: 3338–45.
18. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S et al. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35: 898.
19. Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann SP. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III. *Am J Hypertens* 2003; 16: 952–8.
20. Geluk CA, Asselbergs FW, Hillege HL et al. Impact of statins in microalbuminuric subjects with the metabolic syndrome: a substudy of the PREVENT Intervention Trial. *Eur Heart J* 2005; 26 (13): 1314–20.
21. Asselbergs FW, Dierks GFH, Hillege HL et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004; 110: 2809–16.
22. Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 629–36.
23. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JFE. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148: 30–48.
24. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 870–8.
25. Nuttall SL, Routledge HC, Kendall MJ. A comparison of the beta1-selectivity of three beta1-selective beta-blockers. *J Clin Pharm Ther* 2003; 2 (3): 179–86.
26. De Boer RA, Voorsl AA, van Veldhuisen DJ. Nebivolol: third-generation β -blockade. *Exp Opin Pharmacother* 2007; 8 (10): 1539–550.
27. Тунсер М., Петцер Д.В., Гунес Й. и др. Сравнение влияния небивола и атенолола на дисперсию зубца Р у пациентов с гипертонической болезнью. *Кардиология* 2008; 48 (4): 42–5.

28. Маркова Л.И., Самсонова И.В., Самойленко Т.Н., Радзевич А.Э. Влияние небиволола на микроциркуляцию, гемореологию, липидный спектр крови у больных артериальной гипертензией. *Мед. пом.* 2009; 1: 34–6.

29. Хурс Е.М., Зиновьева Ю.А., Поддубная А.В., Смоленская О.Г. Влияние небиволола на процессы ремоделирования миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией без хронической сердечной недостаточности. *Кардиология* 2007; 47 (12): 15–20.

30. Гаврилов Ю.В., Сулимов В.А., Маколжин В.И. Небиволол в лечении стабильной стенокардии напряжения. *Рац. фармакотер. в кардиол.* 2007; 3 (2): 11–5.

31. Гуревич М.А., Санина Н.П., Хохлова Т.Ф., Бувальцев В.И. Оценка клинико-гемодинамического действия небиволола у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Рос. кардиол. журн.* 2001; 2.

32. Суджибан С., Мерай И.А., Киякбаев Г.К., Моисеев В.С. Эффективность небиволола по сравнению с бисопрололом у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Кардиоваск. тер. и проф.* 2009; S2: 310а–310.

33. Cockcroft J. Nebivolol: a review. *Exp Opt Pharmacother* 2004; 5 (4): 893–9.

34. Ахмедова О.О., Гаврилов Ю.В., Петрий В.В. и др. Антигипертензивная эффективность кардиоселективных β-адреноблокаторов – метопролола и небиволола при монотерапии у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом II типа. *Рос. кардиол. журн.* 2003; 2: 44–8.

35. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Косых С.А. Гемодинамические и клинические эффекты фармакологической модуляции синтеза оксида азота в сосудистом эндотелии у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией. *Рос. кардиол. журн.* 2004; 5.

36. Медведев И.Н., Громнацкий Н.И. Воздействие небиволола на агрегацию тромбоцитов больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. *Клин. мед.* 2005; 83 (3): 31–3.

Индекс лекарственных препаратов:

Небиволол: НЕБИЛЕТ (Берлин Хеми АГ/ Менарини Групп, Германия)

Современное состояние вопроса терапии сахарного диабета метформином: сочетание пользы и риска

В.Н.Шишкова

ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», Москва

Согласно данным Международной федерации диабета, еще 20 лет назад количество людей с диагнозом «сахарный диабет» во всем мире не превышало 30 млн, а сегодня больных диабетом составляет уже более 240 млн. По прогнозам экспертов ВОЗ, к 2025 г. число больных сахарным диабетом (СД) увеличится до 380 млн человек, из которых до 90% составят больные СД типа 2 (СД2) [1]. В России, согласно данным официального сайта Министерства здравоохранения и социального развития, зарегистрировано 2,6 млн больных СД. Однако результаты контрольно-эпидемиологических исследований показывают, что число больных СД составляет не менее 8 млн человек.

Сложившаяся ситуация с заболеваемостью и распространенностью СД в современном мире давно сравнивается с масштабами эпидемии. Увеличение распространенности СД сопровождается повышением частоты сосудистых осложнений, которые являются в свою очередь причиной слепоты, хронической почечной недостаточности, ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, нейропатии и диабетической гангрены, приводящих к ранней инвалидизации и высокой летальности пациентов. Возраст больных на момент дебюта заболевания СД2 постепенно становится меньше, отмечается тревожное повыше-

ние риска развития СД2 у молодых людей, подростков и детей. Долгосрочные последствия этой эпидемии выливаются в огромные человеческие страдания и экономические затраты.

Эпидемиологические исследования показали, что в дебюте СД2 около 50% больных уже имеют макро- и микрососудистые осложнения. Возможно, это результат того, что метаболические нарушения возникают гораздо раньше первых клинических проявлений СД и к моменту постановки диагноза приводят к необратимым сосудистым изменениям.

Отсюда следует очень важный практический вывод: начинать лечение СД2 следует как можно раньше, чтобы приостановить дальнейшее прогрессирование заболевания и развитие тяжелых сердечно-сосудистых осложнений.

На сегодняшний день в арсенале клинициста для лечения СД2 имеется 8 классов пероральных и инъекционных сахароснижающих препаратов с различными механизмами действия, которые условно можно разделить на две подгруппы: гипогликемические препараты, т.е. способные вызвать гипогликемию, – инсулин, производные сульфонилмочевины, глиниды и антигипергликемические препараты, т.е. снижающие уровень глюкозы в крови до нормальных значений, – бигуаниды, блокаторы альфа-глюкозидазы, тиазолидиндионы,