

Влияние длительной терапии карведилолом на показатели ремоделирования левого желудочка и уровень гликемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-типа

Р.Р. Самедов, А.Б. Бахшалиев

НИИ кардиологии им. акад. Д.М. Абдуллаева. Баку, Азербайджанская Республика

Long-term carvedilol therapy effects on left ventricular remodeling and glycemia in patients with chronic heart failure and Type 2 diabetes mellitus

R.R. Samedov, A.B. Bakhshaliev

Academician D.M. Abdullaev Research Institute of Cardiology. Baku, Azerbaijan

Цель. Изучить влияние длительного лечения α - и β -адреноблокатором карведилолом на параметры ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) и уровень гликемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), развившейся вследствие постинфарктного кардиосклероза, и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (СД-2).

Материал и методы. 30 пациентов ХСН II-III ФК по NYHA, с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ < 40% и сопутствующим СД-2, включенных в исследование длительностью 12 месяцев, получали карведилол в дозе 6,25-25 мг/сут.

Результаты. Применение карведилола сопровождалось значительным снижением частоты сердечных сокращений со $103,5 \pm 4,6$ до $79,7 \pm 2,3$ уд/мин. ($p < 0,001$). Через 12 месяцев наблюдения отмечалось снижение конечного диастолического и систолического объемов со $199,4 \pm 32,7$ до $182,7 \pm 36,8$ и со $132,0 \pm 27,9$ до $112,8 \pm 31,3$ мл соответственно ($p < 0,001$) и улучшение ФВ ЛЖ с $34,22 \pm 3,80$ до $39,04 \pm 5,39\%$. У пациентов, принимавших карведилол, не отмечалось ухудшения гликемии: $178,0 \pm 12,97$ мг/дл – исходно; $180,27 \pm 12,72$ мг/дл – в конце исследования ($p > 0,05$).

Заключение. Длительное применение карведилола сопровождалось улучшением клинико-гемодинамического статуса, замедлением процессов ремоделирования ЛЖ. Карведилол не оказывал существенного влияния на уровень сахара в крови у больных с ХСН и сопутствующим СД-2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, хроническая сердечная недостаточность, β -адреноблокаторы, карведилол.

Aim. To study the effects of long-term carvedilol treatment on left ventricular (LV) remodeling and glycemia control parameters in patients with chronic heart failure (CHF) due to post-infarction cardiosclerosis, and Type 2 diabetes mellitus (DM-2).

Material and methods. This 12-month study included 30 patients with functional Class (FC) II-III CHF by NYHA classification, LV ejection fraction (EF) < 40% and DM-2. Carvedilol was administered in the daily dose of 6,25-25 mg.

Results. Carvedilol therapy was associated with substantial heart rate reduction: from $103,5 \pm 4,6$ to $79,7 \pm 2,3$ bpm ($p < 0,001$). After 12 months, end-diastolic and end-systolic volumes decreased from $199,4 \pm 32,7$ to $182,7 \pm 36,8$ and from $132,0 \pm 27,9$ to $112,8 \pm 31,3$ ml, respectively ($p < 0,001$), LV EF increased from $34,22 \pm 3,80$ to $39,04 \pm 5,39\%$. Carvedilol therapy did not affect glycemia levels: $178,0 \pm 12,97$ mg/dl at baseline, $180,27 \pm 12,72$ mg/dl in the end of the study ($p > 0,05$).

Conclusion. Long-term carvedilol therapy was associated with improved clinic and hemodynamic status, as well as delayed LV remodeling, without affecting glycemia levels in patients with CHF and DM-2.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, chronic heart failure, beta-adrenoblockers, carvedilol.

Сахарный диабет (СД) – наиболее распространенная метаболическая патология. С постарением популяции, увеличением частоты ожирения его распространенность постоянно растет. Результаты Фремингемского исследования показали, что наличие СД повышает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) у мужчин на 66%, у женщин – на 203%. По данным исследования NHANES II (Second National Health and Nutrition Examination Survey), у больных СД 2 типа (СД-2) риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 3,8 раза выше, чем при нормальном состоянии углеводного обмена [1].

Современные эпидемиологические исследования свидетельствуют, что от 15% до 26% больных с сердечной недостаточностью (СН) страдают СД-2. Почти 40% больных СД-2 умирают в течение 1 года после первой госпитализации по поводу СН [2].

В последние годы достигнуты значительные успехи в лечении хронической СН (ХСН). С практической точки зрения – это препараты, соответствующие по классификации Европейского общества кардиологов, степени доказанности положительного эффекта А – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β -адреноблокаторы (β -АБ), диуретики, сердечные гликозиды, антагонисты альдостерона [3-4]. Результаты крупных, клинических исследований показали, что β -АБ положительно влияют на “конечные точки” – летальность и частоту повторных госпитализаций у больных с ХСН [5]. Особый интерес представляет β -АБ карведилол, обладающий несколько иным спектром действия, чем традиционные β -АБ, блокирующий помимо β_1 - β_2 - и α -адренорецепторы. Кроме того, карведилол обладает дополнительными антиокислительными и антипролиферативными свойствами [6]. Показано, что применение карведилола способствует улучшению течения, показателей качества жизни, а также снижает риск внезапной смерти у больных с ХСН [7].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния α - β -АБ карведилола на параметры ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), а также на уровень гликемии у пациентов с ХСН, развившейся вследствие постинфарктного кардиосклероза, и СД-2 (ХСН + СД-2).

Материал и методы

В исследование были включены 30 больных в возрасте 40-62 лет (22 мужчины и 8 женщин), длительно (6-19 лет) страдающих СД-2, клиническими признаками ХСН II-III функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), возникшей вследствие ИБС (крупноочагового постинфарктного кардиосклероза) и фракцией выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) < 40%. Давность ХСН составила 1,5-3 года.

Критериями исключения служили: ХСН, развившаяся в результате дилатационной кардиомиопатии; длительно существующая гипертоническая болезнь (ГБ);

трудно поддающиеся медикаментозной коррекции аритмии или аритмии с клинической симптоматикой, синдром слабости синусно-предсердного узла, атриовентрикулярная блокада II-III степеней, брадикардия, гемодинамически значимая гипотензия, больные с IV ФК ХСН, с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда или нарушением мозгового кровообращения, имевшими место в течение последних 6 месяцев; почечной недостаточностью II стадии и выше; инсулин-зависимым СД.

Клиническое состояние больных должно было быть стабильным за 2 недели до включения их в исследование при приеме фиксированных доз ИАПФ, сердечных гликозидов, таблетированных форм мочегонных препаратов, а также препаратов сульфаниламочевина и бигуанидов. В том случае, если пациент раньше принимал какой-либо β -АБ, отмена препарата проводилась минимум за 5 периодов полувыведения, при условии сохранения стабильного клинического состояния больного также на протяжении 2 недель до начала периода скрининга.

Исследование состояло: из периода скрининга – 2 дня-1 неделя; периода подбора оптимальной дозы карведилола; периода длительного наблюдения. Длительность исследования составила 12 месяцев.

Титрование карведилола начиналось от минимальной дозы 3,125 мг утром и вечером. При условии хорошей переносимости препарата доза увеличивалась двукратно каждые последующие 2 недели до максимально переносимой индивидуально каждым пациентом.

Основными критериями увеличения дозы являлись: значения систолического артериального давления (САД) не менее 110 мм рт.ст. и частота сердечных сокращений (ЧСС) – не менее 60 уд/мин., отсутствие признаков гипотонии и брадикардии, стабильность клинических симптомов ХСН, отсутствие побочных эффектов терапии. В случае прогрессирования клинических симптомов СН, а также при возникновении гипотонии, выраженной брадикардии или появлении других признаков непереносимости препарата больной возвращался на прием предыдущей дозы, которая считалась индивидуально подобранной для данного пациента. При этом допускалось применение кортикостероидов и дополнительных доз мочегонных препаратов, коррекция доз ИАПФ. Достигнутая поддерживающая доза препарата составила 6,25-25 мг/сут. (в среднем 9,79 мг/сут.).

Состояние углеводного обмена до включения в исследование у 7 (23%) больных соответствовало декомпенсированному течению (гликемия натощак > 15 ммоль/л), у 14 (46%) – субкомпенсированному течению (гликемия натощак > 10 ммоль/л), у 9 (30%) – компенсированному течению (гликемия натощак \leq 8 ммоль/л). Достижение критериев минимальной компенсации углеводного обмена достигалось назначением препаратов из группы производных сульфаниламочевина (Глибенкламид 5-15 мг/сут.), комбинированным применением препаратов инсулина длительного и короткого действия (Актрапид НМ – 10-30 ЕД/сут.; Инсулатард НМ – до 20 ЕД/сут.), бигуанидами (Метформин в дозе 1,5-3 г/сут.). Больные в догоспитальном периоде: 11 пациентов (36%), не поддерживавшие рекомендуемый уровень гликемии, и длительно (неопределенно долго), принимавшие пероральные гипогликемизирующие препараты (Глибенкламид, Метформин), вследствие развившейся вторичной резистентности к проводимому лечению, были переведены на инъекции инсулина длительного и короткого действия (в комбинации) в дозах, указанных выше.

Таблица 1

Показатели АД, ЧСС и уровень гликемии у больных с ХСН + СД-2 под влиянием длительной терапии карведилолом (M±SD)

Показатель	Исходно	6 месяцев	12 месяцев
САД, мм рт.ст.	116,7±7,3	114,2±7,78*	109,8±8,07*
ЧСС в минуту	103,5±4,6	85,1±2,1*	79,7±2,3*
Гликемия, мг/дл	178,0±12,97	178,9±10,81	180,27±12,72

Примечание: * - достоверное значение (p<0,001), вычисленное по отношению к исходным данным.

Таблица 2

Показатели ремоделирования ЛЖ у больных с ХСН + СД-2 под влиянием длительной терапии карведилолом (M±SD)

Показатель	Исходно	6 месяцев	12 месяцев
ФВ ЛЖ, %	34,22±3,80	38,9±5,21*	39,04±5,39*
ИС	0,693±0,06	0,705±0,06*	0,711±0,05*
МС, дин/см ²	246,7±47,15	196,62±59,47*	190,07±57,5*
КДО ЛЖ, мл	199,4±32,7	185,3±38,9*	182,7±36,8*
КСО ЛЖ, мл	132,0±27,9	114,3±32,17*	112,8±31,3*

Примечание: * - достоверное значение (p<0,001), вычисленное по отношению к исходным данным.

Контрольные обследования проводили перед началом исследования, а также через 6 и 12 месяцев наблюдения. Методы контроля включали общеклиническое обследование, проведение одно- и двухмерной эхокардиографии (ЭхоКГ).

Общеклиническое обследование предполагало оценку: общего состояния больного; наличия и степень выраженности одышки, застойных явлений – влажных хрипов в нижних отделах легких и отеков; гемодинамических показателей – величины ЧСС и АД; лабораторные и биохимические анализы крови, регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, рентгенография органов грудной клетки.

Всем пациентам в начале, а также через 6 и 12 месяцев контролируемой терапии выполняли ЭхоКГ в М- и В-режимах на ультразвуковом аппарате “Аloka SSD-500” (Япония) с частотой датчика 3,5 МГц.

По стандартной методике оценивали некоторые структурно-геометрические показатели ЛЖ, в т.ч. индекс сферичности (ИС), который определяли как отношение конечного диастолического размера (КДР) ЛЖ к его продольному размеру; ФВ ЛЖ и индекс, отражающий нагрузку на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ миокардиальный стресс (МС).

При статистической обработке полученных результатов использовался пакет программ SPSS 12.0 (Statistica 6.0) для Windows. Данные представлены в виде M±SD, где M – среднее значение показателя, SD – стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

Исследование показало, что включение карведилола в комплексную терапию больных с ХСН + СД-2 приводило к выраженному снижению исходной ЧСС в среднем на 18% через 6 и на 24% через 12 месяцев наблюдения. У пациентов снижалось исходное САД в среднем на 1,7% на 6 месяце наблюдения и на 6% в конце исследования (таблица 1). В целом переносимость препарата была хорошая, однако, у 2 (6,7%) больных, при назначении минимальной дозы карведилола (3,125 мг 2 раза в сутки) раз-

вилась гипотония (САД – 105 мм рт.ст.); брадикардия (ЧСС – 57 уд/мин.) развилась у 1 (3,3%) пациента; декомпенсация ХСН наступила у 1 (3,3%) больного. Титрование последующей дозы препарата не проводилось, и доза 6,25 мг/сут. считалась индивидуально подобранной для этих пациентов.

На фоне лечения карведилолом, при положительной клинической динамике, отмечалось значительное улучшение структурно-геометрических показателей ЛЖ (таблица 2). ФВ ЛЖ увеличилась на 11,7% через 6 месяцев и в среднем на 14,7% через 12 месяцев. Выраженное влияние карведилол оказал на МС, который уменьшился через 6 и 12 месяцев исследования в среднем на 20,3% и 22,9% соответственно. Менялись показатели ИС – в среднем 1,7% от исходной величины на 6 и 2,6% – 12 месяце наблюдения. Вышеуказанные изменения происходили за счет уменьшения объемов ЛЖ в систолу – в среднем на 13,4% через 6 месяцев, 14,5% через 12 месяцев наблюдения; в диастолу – 7% и 8,3% соответственно, на 2 этапах наблюдения.

В настоящем исследовании были изучены эффекты длительного применения кардионеселективного β-АБ карведилола у пациентов с ХСН + СД-2. Показано, что терапия карведилолом привела к положительным гемодинамическим изменениям, а именно к достоверному урежению ЧСС. Увеличение ЧСС при ХСН в условиях длительной нейрогормональной активности оказывает негативное влияние на работу сердца. В связи с этим, урежение ЧСС снижает энергетические затраты миокарда, удлиняет фазу диастолического наполнения и улучшает миокардиальный кровоток [8]. В результате лечения карведилолом улучшалось клиническое и функциональное состояние больных. На фоне длительной терапии карведилолом, вследствие уменьшения тахикардии, наряду с торможением апоптоза и кардиотоксического действия катехоламинов, происхо-

дид значительный рост сократительной способности миокарда ЛЖ, был достигнут также регресс процессов дезадаптивного ремоделирования ЛЖ, что выразилось в значительном уменьшении объемов ЛЖ в систолу и диастолу.

В итоге это способствует повышению сократительной способности миокарда и увеличению ФВ ЛЖ, что также было показано в мета-анализе 18 плацебо-контролируемых исследований с применением других β -АБ [9]. Наряду с увеличением ФВ ЛЖ была зарегистрирована выраженная положительная динамика размеров полостей ЛЖ. Эффект практически аналогичный данным исследования MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure) с метопрололом, в котором участвовали 1990 больных с ФВ ЛЖ < 40% и клиническими симптомами ХСН II-IV ФК (NYHA), где 75% больных в период рандомизации составили пациенты с ИБС (постинфарктным кардиосклерозом), 25% – больные, страдающие СД-2. Доза метопролола сукцинат составила до 200 мг/сут. В этом исследовании снижение КДО и КСО ЛЖ достигло 27% от исходных значений [10].

Разноречивыми остаются данные о влиянии β -АБ на уровень гликемии у больных с ХСН + СД-2, их эффекте на метаболизм глюкозы. Лечение ГБ β -АБ снижает риск сердечно-сосудистых осложнений у больных СД-2, но сопровождается увеличением уровня глюкозы натощак на 28 мг/дл (1,55 ммоль/л) и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 1% [11]. В исследовании EPIC-Norfolk (the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk) обнаружено наличие прямых корреляций между риском развития ССЗ и уровнем гликемии [12]. С другой

стороны, только 37% больных СД-2 поддерживают рекомендуемый уровень гликемии [13].

В настоящем исследовании с участием пациентов с ХСН II-III ФК + СД-2, длительное назначение кардионеселективного β -АБ карведилола не ухудшало уровень гликемии. В сравнении с исходными данными и результатами на 6 и 12 месяцах исследования, не было выявлено существенных различий между показателями углеводного обмена – 0,9% и 1,3% соответственно (таблица 1).

Таким образом, результаты, полученные у больных с ХСН II-III ФК + СД-2, свидетельствуют, что длительная терапия кардионеселективным β -АБ карведилолом, обладающим антиокислительными и антипролиферативными свойствами, улучшает гемодинамические параметры, урежает ЧСС, нормализуя САД и функциональное состояние миокарда, наряду с регрессом процессов ремоделирования. Исследование показало, что лечение карведилолом не ухудшает уровень гликемии у больных с ХСН + СД-2.

Выводы

Длительная терапия комбинированным α - β -АБ карведилолом позитивно влияет на клинико-гемодинамический статус у больных с ХСН II-III ФК + СД-2.

Применение карведилола улучшает структурно-геометрические характеристики миокарда и приводит к регрессу процессов ремоделирования ЛЖ у пациентов с ХСН II-III ФК + СД-2.

Назначение карведилола в дозе 6,25-25 мг/сут. (в среднем 9,79 мг/сут.) не ухудшает уровень гликемии у пациентов с ХСН II-III ФК + СД-2.

Литература

1. Donnelly R, Emslie-Smith AM, Gardner ID, et al. ABC of arterial and venous disease: vascular complications of diabetes. *BMJ* 2000; 320: 1062-6.
2. Vaur L, Gueret P, Lievre M, et al. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria and proteinuria. *Diabetes Care* 2003; 26: 855-60.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. Москва «ГЭОТАР-Медиа» 2006; Лекция 8: 162-3.
4. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-40.
5. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26: 215-25.
6. Lysko PG, Webb CL, Gu JL, et al. A comparison of carvedilol and metoprolol antioxidant activities in vitro. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36(2): 277-81.
7. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe CHF. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-8.
8. Nagatsu M, Spinale FG, Koide M, et al. Bradycardia and the role of beta-blockade in the amelioration of left ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 653-9.
9. Lechat PP, Packer M, Chalon S, et al. Clinical effects of β -adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 1998; 98: 1184-91.
10. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure 2005. Effect of metoprolol CR/XL in CHF: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
11. Holzgreve H, Nakov R, Beck K, Janka HU. Antihypertensive therapy with verapamil SR plus trandolapril versus atenolol plus chlorthalidone on glycemic control. *Am J Hypertens* 2003; 16: 381-6.
12. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al. Association of hemoglobin A1c with cardio-vascular disease and mortality in adults: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004; 141: 413-20.
13. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004; 291: 335-41.

Поступила 17/11-2006
Принята к печати 28/12-2006