

## Эффективность и безопасность применения селективного β-адреноблокатора бисопролола в комплексном лечении больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. Результаты исследования РЭМБО-СД ХСН

Ю.В. Лапина<sup>1</sup>, А.А. Петрухина<sup>1</sup>, О.Ю. Нарусов<sup>1</sup>, В.Ю. Мареев<sup>1</sup>, М.Г. Болотина<sup>1</sup>, М.В. Шестакова<sup>2</sup>, В.П. Масенко<sup>1</sup>, Г.Н. Литонова<sup>1</sup>, Н.А. Бакланова<sup>1</sup>, Ю.Н. Беленков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИИ кардиологии им. А. А. Мясникова РКНПК Росмедтехнологии; <sup>2</sup> ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологии. Москва, Россия

## Selective beta-blocker bisoprolol: effectiveness and safety in complex treatment of patients with chronic heart failure and Type 2 diabetes mellitus. RAMBO-DM CHF Study results

Yu.V. Lapina<sup>1</sup>, A.A. Petrukhina<sup>1</sup>, O.Yu. Narusov<sup>1</sup>, V.Yu. Mareev<sup>1</sup>, M.G. Bolotina<sup>1</sup>, M.V. Shestakova<sup>2</sup>, V.P. Masenko<sup>1</sup>, G.N. Litonova<sup>1</sup>, N.A. Baklanova<sup>1</sup>, Yu.N. Belenkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Federal Agency on High Medical Technologies; <sup>2</sup> Endocrinology Research Center, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

---

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность терапии селективным β-адреноблокатором бисопрололом у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сахарным диабетом типа 2 (СД-2).

**Материал и методы.** Обследован 81 пациент с легкой и умеренной ХСН II-III функциональных классов (ФК) по NYHA, фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <45 % и СД-2. Группу бисопролола составили 49(60 %) пациентов, контрольную группу – 15(18 %). Общая продолжительность лечения и наблюдения составила 12 месяцев. Контрольные обследования проводили перед рандомизацией, через 6 месяцев лечения, в конце исследования; они включали оценку клинико-функционального статуса пациентов, функции почек, нейрогормонального профиля и суточной variability ритма сердца. Состояние углеводного обмена оценивалось с помощью определения уровня гликированного гемоглобина и теста с пищевой нагрузкой в виде стандартного завтрака; оценивали уровни глюкозы плазмы, инсулина и С-пептида в сыворотке крови натощак и через 2 часа после пищевой нагрузки.

**Результаты.** Бисопролол существенно улучшил ФК ХСН, повысил толерантность к нагрузкам, снизил частоту сердечных сокращений, способствовал более раннему росту ФВ ЛЖ и сокращению конечно-систолического объема ЛЖ по сравнению с контрольной группой. Терапия бисопрололом не ухудшала течение СД, не приводила к нарастанию инсулинорезистентности и не требовала усиления сахароснижающей терапии даже у больных с клинически выраженной ХСН.

**Заключение.** Полученные данные об эффективности и безопасности бисопролола позволяют рекомендовать его назначение при комплексном лечении ХСН и СД-2.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет типа 2, бисопролол.

**Aim.** To assess effectiveness and safety of a selective beta-blocker bisoprolol in patients with chronic heart failure (CHF) and Type 2 diabetes mellitus (DM-2).

**Material and methods.** In total, 81 patients with mild to moderate CHF, NYHA Functional Class (FC) II-III, left ventricular ejection fraction (LV EF) <45 %, and DM-2 were examined. Bisoprolol group included 49 individuals (60 %), control group – 15 (18 %). Total length of therapy and follow-up was 12 months. Control examination was performed at baseline, after 6 months of the treatment, and at the end of the study. The examination included clinico-functional assessment of general status, renal function, neuro-hormonal profile, circadian heart rate variability, and carbohydrate metabolism (glycated hemoglobin level, standard breakfast test with fasting and 2-

hour postprandial measurements of plasma glucose, insulin and C-peptide levels).

**Results.** Bisoprolol substantially improved CHF FC, physical stress tolerability and LV EF, reducing heart rate and LV end-systolic volume, comparing to controls. Bisoprolol therapy did not affect DM-2 clinical course and did not result in insulin resistance progression or a need for more aggressive glucose-lowering therapy even among patients with clinically manifested CHF.

**Conclusion.** Due to its demonstrated effectiveness and safety, bisoprolol could be recommended as a part of complex therapy in CHF and DM-2 patients.

**Key words:** Chronic heart failure, Type 2 diabetes mellitus, bisoprolol.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и сахарный диабет 2 типа (СД-2) — два прогностически неблагоприятные и взаимосвязанные заболевания. Одним из важнейших ключевых моментов во взаимосвязи ХСН и СД-2 является нарушение чувствительности к инсулину, или инсулинорезистентность (ИР). Концепция последних лет предполагает ведущую роль хронической гиперактивации симпатoadреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) систем в патогенезе и прогрессировании ХСН [1] и развитии сосудистых осложнений при СД-2 [2].

Высокая частота распространения сердечно-сосудистых осложнений (ССО), смертности и плохое качество жизни (КЖ) при сочетании этих патологий определяет актуальность вопроса подбора оптимальной терапии.

В настоящее время клиническая эффективность и безопасность  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ), являющихся одними из основных средств лечения больных с ХСН любой стадии, доказана многочисленными исследованиями: USCP (The US Carvedilol Program), CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II), MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure), COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival trial), CAPRICORN (Carvedilol Post-infarct survival Control in left ventricular dysfunction). Однако при сочетании ХСН с СД-2 их широкое применение долгое время ограничивалось распространенным мнением о негативном влиянии  $\beta$ -АБ на углеводный обмен. Однако субанализы крупнейших клинических испытаний  $\beta$ -АБ при ХСН убедительно доказывают сохранение их благоприятного влияния на клиническое течение и прогноз у больных сопутствующим СД-2 [3–6]. Мета-анализ 6 крупных, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований показал эффективность применения этих препаратов у больных с ХСН и СД, хотя и меньшую чем у пациентов без СД [7].

В настоящий момент связь между негативными метаболическими эффектами  $\beta$ -АБ и прогнозом точно не установлена. В ряде исследований, включая UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), были получены доказательства увеличения продолжительности жизни, снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с СД и лечившихся  $\beta$ -АБ [8–10]. Однако, в том же протоколе

UKPDS, несмотря на все позитивные эффекты по конечным точкам в группе больных, принимавших атиенолол, через 4 года наблюдения отмечали достоверный рост уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), массы тела (МТ) и потребности в дополнительном назначении пероральных сахароснижающих препаратов (ПСП) по сравнению с приемом каптоприла. В основном все негативные эффекты действия  $\beta$ -АБ на углеводный и липидный обмен связаны с блокадой  $\beta_2$ -адренорецепторов. В этой связи создание высоко селективных  $\beta$ -АБ (бисопролол, небиволол), преимущественно блокирующих  $\beta_1$ -рецепторы, а также  $\alpha$ ,  $\beta$ -АБ (карведилол) во многом позволило преодолеть нежелательные эффекты этой группы препаратов.

Один из современных, доказавших высокую эффективность при ХСН, высокоселективных блокаторов  $\beta_1$ -рецепторов является бисопролол. По результатам целого ряда исследований он продемонстрировал отсутствие значимого влияния на углеводный и липидный обмен [11–16]. Однако проспективные исследования, в которых изучались безопасность и эффективность  $\beta$ -АБ у пациентов, страдающих одновременно СД и ХСН, практически отсутствуют [17]. Имеющиеся в настоящее время данные сводятся к ретроспективной констатации сохранения эффективности  $\beta$ -АБ при сочетании ХСН и СД-2 (ХСН + СД-2).

Настоящее исследование было выполнено в рамках протокола РЭМБО-СД ХСН (Рациональная Эффективная Многокомпонентная терапия в БОРьбе с Сахарным Диабетом у больных ХСН), целью которого являлось определение эффективности и безопасности терапии селективным  $\beta$ -АБ бисопрололом у больных ХСН + СД-2.

## Материал и методы

Обследован 81 пациент с легкой и умеренной ХСН различной этиологии II–III функциональных классов (ФК) согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <45 % и наличием СД-2. Все пациенты получали базовую терапию ХСН: блокаторы РААС — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента/ антагонисты рецепторов ангиотензина II (иАПФ/АРАII), мочегонные,  $\beta$ -АБ, при необходимости — ангиагреганты, дигоксин.

Критериями исключения служили: инфаркт миокарда (ИМ), развившийся менее чем за 3 месяца до рандомизации, нестабильная стенокардия, врожденные пороки

Таблица 1

Основные клиничко-демографические характеристики пациентов, принимавших и не принимавших бисопролол

Показатель	ОГ, n=49	ГК, n=15
Возраст, годы	64 (56;68)	58 (55;71)
Пол, м/ж	30 (61 %) / 19 (39 %)	14 (93 %) / 1 (7 %)
Длительность ХСН, годы	3 (1;4)	0,7 (0,5;1,4)
Длительность СД-2, годы	5(3;10)	3,0 (0,7;15,0)
Этиол ХСН: ИБС / АГ / ДКМП	44 (90 %) / 4 (8 %) / 1 (2 %)	14 (93 %) / 1 (7 %) / -
Ритм, СР / МА / ЭКС	40 (82 %) / 8 (16 %) / 1 (2 %)	14 (93 %) / 1(7 %) / -
Сахароснижающая терапия, ПСП/ИТ	29 (59 %) / 20 (41 %)	9 (60 %) / 6 (40 %)

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ДКМП – дилатационная КМП; СР – синусовый ритм; МА – мерцательная аритмия; ЭКС – электрокардиостимулятор; ИТ – инсулинотерапия; данные возраста, длительности ХСН и СД представлены в виде медиан (25 и 75 % квартили распределения признаков).

сердца, приобретенные пороки сердца с гемодинамически значимыми стенозами, гипертрофическая и рестриктивная кардиомиопатия (КМП), хроническое легочное сердце, артериальная гипертензия (АГ) с систолическим артериальным давлением (САД) >180 и диастолическим (ДАД) >110 мм рт.ст. на фоне антигипертензивной терапии, острые воспалительные заболевания, почечная недостаточность (креатинин плазмы > 160 мкмоль/л), заболевания печени с уровнями аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы в 3 и более раз выше нормы, некорректируемые электролитные нарушения, декомпенсация ХСН на момент включения.

Больные должны были быть клинически стабильны по течению ХСН и СД-2, по крайней мере, 2 недели до введения их в исследование на фиксированных дозах оптимальной терапии. В случае если пациент ранее находился на приеме какого-либо β-АБ, отмену препарата проводили минимум за 7 дней до процедуры рандомизации. После периода скрининга всем больным выполняли контрольные исследования.

Исследование бисопролола является частью большого протокола РЭМБО – СД ХСН, в котором было много задач; для решения каждой были разное деление на группы и соответствующая рандомизация пациентов.

Для решения задачи эффективности и безопасности бисопролола изначально планировали провести рандомизацию пациентов 1:1, однако по этическим причинам ее не удалось провести, т. к. сопутствующая стенокардия или выраженная тахикардия требовали назначения препарата, и тем больным, которые не должны были изначально получать бисопролол – его назначили. В итоге была проанализирована основная группа (ОГ), в которой пациенты в течение всего исследования принимали бисопролол (Конкор®, НИКОМЕД, Норвегия) постоянно весь год без отмен – 49 (60 %) пациентов. Контрольную группу (ГК) составили 15 (18 %) пациентов, которые весь год были без препарата.

Всего в исследовании участвовал 81 больной, и, таким образом оставшиеся больные (n=17) (они не входили ни в ОГ, ни в ГК) не были включены в этот анализ вообще, т. к. они принимали разные β-АБ (карведилол, соталол, метопролол и тот же бисопролол, только назначали его не сразу или не на весь срок наблюдения). Эти 17 пациентов естественно входили в другие сформированные группы соответственно анализу решения других задач исследования, однако в анализе в этой выборке задачи оценивать у них изучаемые параметры не было.

Исходно группы были сопоставимы по возрасту, длительности СД-2, количеству больных, лечившихся инсулином, однако статистически значимо различались по полу (p=0,025) и длительности ХСН (p=0,001) (таблица 1).

Титрование дозы бисопролола начинали с дозы 1,25 мг. При условии хорошей переносимости препарата, доза двукратно увеличивалась каждые последующие 2 недели до максимальной переносимой у каждого пациента индивидуально. Максимальная доза составляла 10 мг/сут. Повышение дозы препарата тщательно контролировалось величиной АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), наличием признаков гипотонии (снижением САД<90 мм рт.ст.) и брадикардии (ЧСС<50 уд./мин), стабильностью клинических симптомов ХСН и появлением побочных эффектов терапии. При появлении гипотонии, брадикардии или других признаков непереносимости препарата, больной возвращался на предыдущую дозу, которая считалась для него индивидуально подобранной.

Общая продолжительность периода лечения и наблюдения составила 12 месяцев (мес.). Контрольные обследования проводились перед рандомизацией, через 6 мес. лечения и в конце исследования.

Клинический статус пациента оценивали с помощью динамики ФК ХСН и шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В. Ю. Мареева (2000г). Для определения функциональных способностей пациентов использовался тест 6-минутной ходьбы (Т-6мх) – пройденная дистанция в метрах. КЖ больных с ХСН определяли по специализированному Миннесотскому опроснику MLHFQ “Жизнь с сердечной недостаточностью”. Всем пациентам проводилась трансторакальная двумерная эхокардиография с определением ФВ ЛЖ (%) по Симпсону и объемов ЛЖ.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оценивали по клиренсу эндогенного креатинина за сутки в пробе Реберга-Тареева. Для оценки состояния вегетативной нервной системы выполняли 24-часовое мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) с определением наиболее часто используемого показателя суточной вариабельности сердечного ритма (BCP) – стандартного отклонения интервала NN (SDNN).

Состояние углеводного обмена изучали, определяя уровень HbA1c; у всех пациентов использовали тест с пищевой нагрузкой в виде стандартного завтрака – 2-3 хлебных единиц (ХЕ), в ходе которого оценивались уровни глюкозы (ГЛК) в плазме, инсулина и С-пептида в сыворотке крови натощак и постпрандиально (через 2 часа после завтрака).

Динамика клинического, гемодинамического, функционального и нейрогормонального статусов у больных с ХСН + СД-2 на фоне терапии бисопрололом

Показатель	ОГ			ГК		
	Исходно n=49	6 мес. n=49	12 мес. n=46	Исходно n=15	6 мес. n=14	12 мес. n=14
САД, мм рт.ст.	127(10)	125(14)	128(14)	127(12)	130(14)	134(19)
ДАД, мм рт.ст.	79(5)	77(10)	77(8)	79(5)	79(8)	77(12)
ЧСС, уд./мин	79(11)	72(9)**	73(13)**	75(8)	72(6)	80(14)
ФВ ЛЖ, %	38 (31;41)	40 (33;45)**	40 (33;46)**	40 (36;42)	41 (38;45)	45 (39;50)*
КДО ЛЖ, мл	216 (174;237)	215 (188;242)	206 (172;230)	201 (186;226)	189 (164;213)	182 (161;209)
КСО ЛЖ, мл	133 (114;165)	140 (111;157)	126 (108;143)*	122 (103;135)	112 (98;134)	104 (95;129)
SDNN, мс	103 (72;126)	94 (70;138)	107 (87;121)	129 (187;140)	99 (79;119)	102 (86;125)
КЖ, баллы	49 (21)	45 (17)	47 (21)	45 (16)	34 (19)*	41 (16)
ШОКС, баллы	1 (1;2)	2 (2;4)**	2 (1;2)**	1 (1;2)	2 (1;3)*	2 (1;3)*
ФК ХСН (NYHA)		2(4 %) 39(80 %)	6(12 %) 34(69 %)		1(7 %) 11(73 %)	5(33 %) 7(47 %)
I/II/III/IV	- 34(69 %) 15(31 %)	- 7(14 %) 1(2 %) *	5(10 %) 1(2 %)*	- 13(87 %) 2(13 %)	- 2(13 %) -	1(7 %) 1(7 %)
Т-6мх, м	350 (280;383)	355 (287;405)*	370 (288;421)*	360 (301;385)	373 (315;396)	381 (340;440)
Кол-во больных с декомпенс ХСН		16 (33 %)	18 (37 %)		5 (33 %)	5 (33 %)
МНУП, пг/мл	136,0 (66,7;270,7)	155,8 (76,1;259,9)	195,9 (72;323,2)	85,8 (45,9;297,5)	85,2 (34,5;155,2)	125 (45,3;190,1) 304,1
НА, пг/мл	172,2 (85,1;312,0)	243,6 (133,1;324,5)	288,8 (195;376,7) **	237,9 (138,6;280,8)	272,3 (160,5;392,1)	(225,4;342,2)* 161,7
АТ II, пг/мл	116,5 (91,8;177,2)	133,0 (96,8;198,0)	215,0 (133,9;342,9) **	101,1 (91,8;121,9)	108,4 (91,1;149,3)	(118,3;256,4)*

Примечание: САД, ДАД, ЧСС, КЖ представлены в виде среднего (стандартное отклонение); остальные – в виде медиан (25 % и 75 % квартили распределения признаков); \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с исходными значениями; КДО – конечный диастолический объем ЛЖ.

Для определения HbA1c использовали иммунотурбидиметрический метод с помощью коммерческих наборов “Tina-quant Hemoglobin A1c II” фирмы “Roche” (Швейцария). Содержание уровней ГЛК в плазме крови измеряли глюкозооксидантным колориметрическим методом, с помощью наборов “Glucose GOD-PAP” фирмы “Roche” (Швейцария). Уровни инсулина и С-пептида определяли методом радиоиммунного анализа (РИА) с использованием наборов “Insulin IRMA” фирмы “Immunotech” (Чехия) и “IRMA-C-PEP” фирмы “CIS” (Франция).

У всех больных анализировали нейрогормональный профиль, включая определение мозгового натрийуретического пептида (МНУП), норадреналина (НА) и ангиотензина II (АТ II). Забор крови проводился по стандартной методике. МНУП определяли в сыворотке, иммуноферментным методом на микрочастицах с помощью коммерческих наборов “BNP, AxSYM System” (фирма “Abbot”, США). Концентрацию НА измеряли в плазме методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с помощью реактивов и стандартов фирмы “Sigma” (США). Содержание АТ II определяли в плазме, методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов “Angiotensin II (Human) Enzyme Immunoassay Kit” (фирма “Peninsula laboratories”, США).

Для статистического анализа результатов использовали пакет статистических программ SAS (SAS Institute, USA). Выборочные параметры, представленные далее в таблицах, имеют следующие обозначения: M – среднее, s – стандартное отклонение; Me – медиана; Iq, uq – межквартильные размахи; n – объем анализируемой подгруппы; p – достигнутый уровень значимости. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5 %.

## Результаты

В ОГ за период наблюдения умерли 3 (6,1 %) пациента: 2 внезапно без нарастания нарушений кровообращения и фатальных диабетических осложнений, еще 1 – из-за прогрессирования ХСН. В КГ внезапно умер 1 (6,7 %) пациент.

В первом полугодии медиана дозы бисопролола составила 5,00 (2,50;10,00) мг, во втором – 5,00 (3,75;10,00) мг.

### Влияние терапии бисопрололом на клиничко-функциональный статус и нейрогормональный профиль у больных с ХСН + СД-2

На фоне терапии бисопрололом уже через 6 мес. улучшилось клиничко-функциональное состояние больных, что выражалось в статистически значимом улучшении ФК ХСН (у 9 пациентов отмечалось уменьшение ФК и лишь у 1 – ухудшение), увеличении толерантности к физическим нагрузкам (ТФН) и ФВ ЛЖ с 38 % до 40 % при отсутствии динамики объемов ЛЖ (таблица 2).

К 12 мес. наблюдения в отношении ФК ХСН и Т-6мх изменения стали более выраженными: 6 (12 %) пациентов перешли в I ФК, 34 (69 %) – остались во II ФК, 5 (10 %) – в III ФК, 1 (2 %) остался в IV ФК. Величина дистанции при Т-6мх значимо выросла с 350 м до 370 м. У пациентов, лечившихся бисопрололом, улучшились показатели центральной гемодинамики, что нашло отражение в аналогичных первому полугодью изменениях ФВ ЛЖ

Таблица 3

## Динамика показателей углеводного обмена и СКФ у больных с ХСН + СД-2 на фоне терапии бисопрололом

Показатель	ОГ			ГК		
	Исходно	6 мес.	12 мес.	Исходно	6 мес.	12 мес.
HbA1c, %	7,33 (6,48;8,22)	7,05 (6,46;8,18)	6,74 (6,20; 7,93)	7,17 (6,20;8,52)	6,69 (5,92;7,20)*	7,06 (6,73;7,60)
ГЛК натощак, ммоль/л	6,50 (5,50;7,21)	6,81 (5,99;8,35)	7,25 (5,72;8,74)	6,06 (5,26;6,80)	6,41 (5,50;7,98)	7,44 (5,51;8,10)
ГЛК постпранд., ммоль/л	9,58 (6,92;11,41)	9,52 (7,45;11,88)	9,47 (8,36;11,43)	8,02 (7,00;9,64)	8,03 (6,02;9,28)	10,04 (7,27;12,30)*
С-пептид натощак, нмоль/л	0,77 (0,47;1,33)	0,67 (0,44;1,11)	0,87 (0,47;1,30)	1,09 (0,53;1,54)	0,89 (0,30;1,81)	0,82 (0,46;1,19)
С-пептид постпранд., нмоль/л	2,04 (0,84;2,74)	1,40 (0,84;2,18) *	1,74 (1,12;3,20)	1,91 (1,31;2,93)	1,41 (0,75;2,98)	1,90 (0,94;3,50)
СКФ, мл/мин	72,6 (59,2;92,5)	71,2 (52,1;108,0)	72,8 (53,6; 97,3)	86,7 (57,6;128,3)	117,0 (73,9;137,6)*	91,2 (50,1;128,7)

Примечание: данные в виде медиан (25 % и 75 % квартили распределения признаков); \* –  $p < 0,05$  по сравнению с исходными значениями.

и значимом сокращении конечного систолического объема (КСО) ЛЖ с 133 мл до 126 мл.

На протяжении всего периода наблюдения на фоне приема бисопролола отмечалось значимое уменьшение ЧСС – с 79 до 73 уд/мин без изменения суточной ВСР (SDNN).

Значимая динамика показателей САД и ДАД, а также КЖ за оба периода наблюдения отсутствовала.

В ГК без  $\beta$ -АБ также достоверно повысилась ФВ ЛЖ с 40 % до 45 %, но только через 12 мес. наблюдения. При этом какой-либо положительной динамики в отношении ФК ХСН и Т-6мх не отмечалось. Значимых изменений объемов ЛЖ, величины исследования САД и ДАД, ЧСС и суточной ВСР за оба периода исследования не наблюдалось. Показатель КЖ значимо уменьшился через 6 мес. наблюдения с 45 баллов до 34 баллов, однако через 12 мес. он вернулся практически к исходному значению (41 балл).

За оба периода наблюдения значимые различия между группами по количеству больных с декомпенсациями ХСН отсутствовали.

Изменения ШОКС и уровней нейрогормонов были одинаковыми в обеих группах – через 6 мес. отмечен достоверный рост баллов по ШОКС при отсутствии динамики нейрогормонов (таблица 2). К 12 мес. сохраняющееся увеличение баллов по ШОКС сочеталось с параллельным статистически достоверным ростом концентраций как НА (со 172,2 пг/мл до 288,8 пг/мл – в ОГ и с 237,9 пг/мл до 304,1 пг/мл – в ГК), так и АТ II (со 116,5 пг/мл до 215,0 пг/мл – в ОГ и со 101,1 пг/мл до 161,7 пг/мл – в ГК), при этом разницы между группами не наблюдалось. Значимой динамики уровня МНУП в обеих группах за оба периода наблюдения не установлено.

#### Влияние терапии бисопрололом на углеводный обмен и СКФ у больных с ХСН + СД-2

В течение всех 12 мес. наблюдения негативное влияние терапии бисопрололом на углеводный

обмен не выявлено, что нашло отражение в отсутствии статистически значимых изменений уровней HbA1c. Важно отметить, что на протяжении всего наблюдения при значимом снижении постпрандиального уровня С-пептида (с 2,04 нмоль/л до 1,4 нмоль/л) через 6 мес. динамика уровней ГЛК натощак и постпрандиально отсутствовала, а в отношении медианы постпрандиального прироста гликемии обозначилась даже тенденция к снижению. У пациентов из ГК динамики уровней С-пептида не отмечалось, однако при отсутствии изменений в гликемии натощак наблюдался статистически значимый рост постпрандиального уровня ГЛК через 12 мес. с 8,02 ммоль/л до 10,04 ммоль/л. Соответственно, постпрандиальный прирост гликемии имел тенденцию к повышению (рисунки 1, 2).

В ОГ СКФ достоверно не менялась. В ГК через 6 мес. уровень HbA1c значимо снизился с 7,17 % до 6,69 %, что сопровождалось достоверным увеличением СКФ с 86,7 мл/мин до 117,0 мл/мин. Однако к 12 мес. концентрации HbA1c и СКФ вернулись к прежним значениям, что сочеталось, как указано выше, с достоверным ростом уровня постпрандиальной гликемии.

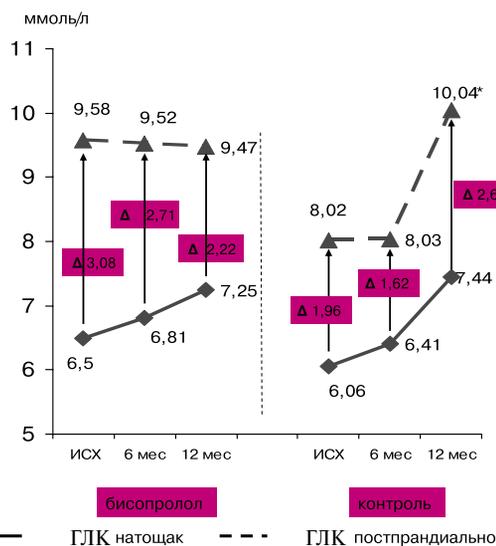
#### Обсуждение

Известно, что сочетание ХСН + СД-2 наиболее трудно поддается лечению из-за общности некоторых патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития данных заболеваний и потенцирования их патологических влияний. Взаимосиливающими патологическими факторами в данной ситуации являются хроническая гипергликемия с формирующейся “глюкозотоксичностью”, гиперинсулинемия (ГИ) с ИР, нарушение обмена свободных жирных кислот (СЖК) и липидного обмена, окислительный стресс. Чрезмерная активность различных звеньев системы нейрогормональной регуляции – САС, РААС, системы провоспалительных цитокинов, замыкая целый ряд порочных кругов,

при неадекватном контроле, в финале приводит пациента к декомпенсации.

В свете перечисленного оптимальным вариантом терапии рассматриваемой категории пациентов должны стать препараты, имеющие большее количество точек приложения в плане воздействия на патофизиологические факторы прогрессирования как ХСН, так и СД-2. В этой связи мощный нейрогуморальный эффект  $\beta$ -АБ в виде подавления активности САС и РААС является патогенетически оправданным. В настоящее время эффективность и безопасность у больных с ХСН четко доказана для трех  $\beta$ -АБ – метопролола сукцината замедленного высвобождения, карведилола и бисопролола. Высокая эффективность бисопролола в лечении ХСН была подтверждена в 2 наиболее важных исследованиях – CIBIS-II и CIBIS-III. Применение бисопролола в протоколе CIBIS-II у > 2600 пациентов ассоциировалось с достоверным снижением риска общей смертности на 34 %, сердечно-сосудистой смертности на 29 %, смертности больных из-за прогрессирования ХСН на 26 % и, что особенно важно, внезапной смертности на 44 %, которая, как правило, связывается с развитием опасных для жизни желудочковых нарушений ритма сердца. Использование бисопролола достоверно снижало риск любой госпитализации на 20 %, госпитализаций из-за обострения ХСН на 36 % и риска комбинированной конечной точки “смертность плюс госпитализации из-за обострения ХСН” – на 21 % [18]. Результаты исследования CIBIS-III впервые подтвердили гипотезу о свободном выборе начала лечения пациентов с ХСН. У 1050 больных с ХСН II-III ФК стартовая монотерапия  $\beta$ -АБ бисопрололом с последующим переводом больных с ХСН на комбинацию с ИАПФ не уступала традиционному обратному порядку терапии (ИАПФ эналаприл с последующим включением  $\beta$ -АБ бисопролола) в предотвращении суммы смертей и госпитализаций по любой причине (первичная точка исследования). Различия по абсолютному числу госпитализаций и смертей были минимальными – 178 событий на бисопрололе vs 186 на эналаприле.

По компонентам первичной точки к концу первого года в группе, которая стартовала с бисопролола, снижение риска смерти составило 31 % [19]. Таким образом, полученные данные позволяют считать убедительно доказанными необходимость, эффективность и безопасность применения бисопролола в комплексном лечении больных с ХСН. Однако в условиях сопутствующего СД-2 необходимым требованием к препаратам группы  $\beta$ -АБ, в частности – бисопрололу, является наличие метаболической нейтральности. Негативное влияние  $\beta$ -АБ на углеводный обмен до сих пор вызывает неоднозначное отношение клиницистов различного профиля – эндокринологов, кардиологов, нефрологов, и часто служит ограничением к использованию этой группы



Примечание: Δ -изменения показателя (ммоль/л); \* -  $p < 0,05$ .

Рис. 1 Динамика гликемии у больных с ХСН + СД-2 на фоне применения бисопролола.

препаратов в реальной практике. В связи с этим задачей настоящего исследования являлось определить соотношение безопасность / эффективность при лечении бисопрололом больных с ХСН + СД-2.

#### **Влияние бисопролола на клиничко-функциональный, нейрогормональный статусы и суточную ВСП больных с ХСН + СД- 2**

Современная модель патогенеза ХСН рассматривает данное состояние, прежде всего как патологию нейрогуморальных механизмов регуляции кровообращения. Конкурентная блокада действия катехоламинов и, таким образом, подавление активности САС сделали  $\beta$ -АБ ключевым компонентом современной терапии ХСН. Среди многочисленных положительных свойств данной группы препаратов – повышение ФВ ЛЖ, уменьшение ЧСС и, таким образом, потребности миокарда в кислороде, антиишемическое, антиаритмическое, вазодилатирующее и антигипертензивное действия. Только они могут осуществить перевод гибернирующих клеток миокарда в клетки со способностью к активному сокращению, обеспечивая надежную кардиопротекцию. Чрезвычайно важна способность замедлять процессы ремоделирования миокарда и сосудов, ослаблять активность других нейрогуморальных систем, уменьшать окислительный стресс, подавлять процессы некроза и апоптоза. Однако безопасность их применения при ХСН и СД-2 во многом обусловлена кардиоселективностью, фармакинетическими и фармакодинамическими свойствами. В этой связи бисопролол, обладающий  $\beta_1$ -селективностью (в сравнении с  $\beta_2$ -селективностью) 1:100–120, а также характеризующийся 90 % биодоступностью, длительным периодом полувыведения, позволяющим однократный прием в сутки, и амффильными свойствами, обеспечивающими безопасность при длительном применении у больных с на-

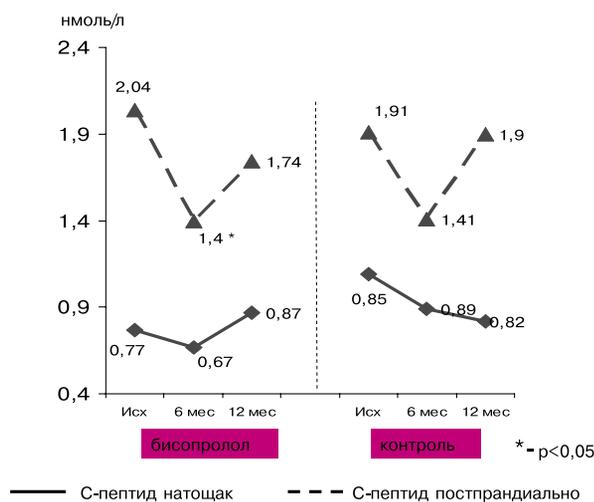


Рис. 2. Динамика уровней С-пептида у больных с ХСН + СД-2 на фоне применения бисопролола.

рушением функции печени или почек, и определяющими его кардиопротективное действие имеет клинические преимущества [20].

При сравнительном анализе у больных ОГ было выявлено, что терапия бисопрололом сопровождается улучшением ФК ХСН, показателей центральной гемодинамики и, в особенности — более ранним, чем в ГК, ростом ФВ ЛЖ, а также снижением ЧСС и увеличением ТФН. Таким образом, положительное влияние бисопролола, ранее подтвержденное в многочисленных исследованиях  $\beta$ -АБ при ХСН, сохранялось и при сопутствующем СД-2.

Следует отметить, что в настоящем исследовании не обнаружено какого-либо значимого влияния бисопролола на содержание нейrogормонов. В обеих группах имела место одинаковая динамика — рост концентрации НА и АТ II к 12 мес. и отсутствие изменений в отношении МНУП. Отсутствие разницы между группами можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, пациенты начинали исследование в состоянии максимальной компенсации ХСН, принимали оптимальную терапию и исходные уровни нейrogормонов были низкими, а, следовательно, влияние добавления  $\beta$ -АБ на них было минимальным. Во-вторых, учитывая отсутствие повышения концентрации МНУП, изменения в содержании НА и АТ II могли быть обусловлены в первую очередь СД-2, а не декомпенсацией ХСН.

Наличием СД-2 также можно объяснить отсутствие эффекта терапии бисопрололом на суточную ВСР. Известно, что у пациентов с ХСН наблюдается устойчивое снижение ее показателей, доказана значимость уменьшения SDNN как независимого прогностического маркера неблагоприятного исхода [21] и эффективность терапии  $\beta$ -АБ в отношении этого показателя [22]. У больных СД-2 также отмечается уменьшение ВСР, но прогностическая роль этого признака при СД-2 неизвестна [23]. Причиной снижения ВСР является диабетическая автономная

нейропатия, в условиях которой влияние  $\beta$ -АБ на показатели ВСР значительно снижено [7].

Несколько неожиданным стало отсутствие улучшения КЖ больных в ОГ (бисопролол), несмотря на явную положительную динамику объективных критериев тяжести ХСН, и уменьшение этого показателя в первые 6 мес. наблюдения в ГК. Вероятно, в отношении изменения КЖ значительную роль сыграл СД. Снижение гликемии в ГК через 6 мес., по всей видимости, привело к улучшению КЖ и, наоборот, повышение концентрации HbA1c к 12 мес. сопровождалось негативной динамикой. Подобная зависимость была отмечена ранее. Дополнительным фактором также является большая продолжительность ХСН у пациентов, принимавших бисопролол по сравнению с ГК.

#### Влияние бисопролола на почечную функцию больных ХСН + СД-2

Снижение СКФ у больных с ХСН является сильным, независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности [24]. Наличие диабетической нефропатии (ДН) при СД также многократно увеличивает смертность этих больных [25]. Результаты исследований: UKPDS, GEMINI (The Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives trial), AASK (African American Study of Kidney disease and hypertension) доказано нефропротективное действие  $\beta$ -АБ, связанное с уменьшением экскреции белка с мочой и замедлением темпов снижения СКФ как у больных СД с ДН и без нее, так и у больных без СД. Механизм нефропротективного действия  $\beta$ -АБ (связан ли он со специфическим воздействием препаратов на ткань почек или со стабилизацией уровня АД) остается до конца не выясненным [26].

В настоящем исследовании в ОГ в течение всех 12 мес. отсутствовала какая-либо динамика СКФ. Одновременно в ГК через 6 мес. отмечалось достоверное улучшение этого показателя с последующим возвратом его к прежним значениям к концу исследования. Эти изменения были параллельны динамике уровня гликемии: снижение концентрации HbA1c сопровождалось увеличением СКФ и наоборот — нарастание гликемии ухудшало функции почек. Эти результаты также подтверждают опубликованные данные по влиянию гликемического контроля СД на течение ХСН, где на выборке пациентов с ХСН + СД-2 с жестким контролем уровня гликемии (снижение HbA1c  $\geq 1\%$ ) также было зарегистрировано значимое улучшение СКФ. Таким образом, функция почек у больных СД-2 + ХСН в большой степени зависит от состояния их углеводного обмена, а отсутствие динамики СКФ у пациентов на фоне терапии бисопрололом объясняется незначительными изменениями в уровне гликемии.

#### Влияние бисопролола на углеводный обмен больных ХСН + СД-2

Известно, что негативное влияние  $\beta$ -АБ на углеводный обмен состоит в способности снижать

чувствительность тканей к инсулину, угнетать его секрецию [27], тормозить гликогенолиз и глюконеогенез, вследствие чего уменьшается высвобождение ГЛК в ответ на гипогликемию, таким образом, повышая риск ее развития [20]. Помимо этого, происходит “смазывание” ее клинической картины, во многом обусловленной адренергической активацией [28].  $\beta$ -АБ могут способствовать увеличению МТ, снижению уровня липопротеинов высокой плотности (ЛВП), увеличению концентрации триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности, возможному уменьшению периферического кровотока вследствие вазоконстрикции [29]. Однако эти эффекты могут возникать при назначении неселективных  $\beta$ -АБ, т. к. связаны исключительно с блокадой  $\beta_2$ -адренорецепторов печени, жировой ткани, поджелудочной железы и сосудов. Селективные  $\beta$ -АБ (бисопролол, метопролол, небиволол, бетаксолол), преимущественно блокирующие  $\beta_1$ -рецепторы, практически не обладают указанными побочными эффектами.

В конце 80-х годов прошлого века было высказано предположение, что высокая эффективность раннего назначения  $\beta$ -АБ при ИМ во многом связана с уменьшением накопления внутри кардиомиоцитов СЖК и повышением утилизации ГЛК [30]. Подобный эффект крайне желателен именно в условиях СД-2, когда уже исходно нарушены процессы окисления ГЛК. Отсутствие значимого влияния бисопролола на уровень гликемии натощак, HbA1c, глюкозурию, улучшение чувствительности к инсулину или, по крайней мере, отсутствие их изменений и ухудшения, а также меньшее влияние на липидный обмен были продемонстрированы во многих исследованиях [12–14].

У больных из ОГ применение бисопролола также не ухудшало течение СД-2, что нашло отражение в стабильных уровнях HbA1c, гликемии натощак и постпрандиально в течение всего периода наблюдения. Отсутствие повышения и даже более того, тенденции к снижению постпрандиального прироста гликемии на фоне уменьшения постпрандиального уровня С-пептида (особенно через 6 мес.) в ОГ могут свидетельствовать об отсутствии прогрессирования ИР и ее снижении.

При сравнительном анализе изменений сахароснижающей терапии за весь период наблюдения разница между группами практически отсутствовала (рисунок 3). Количество больных с отсутствием изменений терапии в ОГ было даже больше, чем в ГК (27 % vs 13 %). По количеству пациентов, у которых происходило повышение доз исходных препаратов (49 % vs 53 %), больных, потребовавших добавления или перевода на новый ПСП (18 % vs 27 %), а также случаев перевода на инсулин (6 % vs 7 %), группы не различались. Таким образом, у больных не было необходимости дополнительно усиливать терапию СД-2 на фоне приема высокоселек-

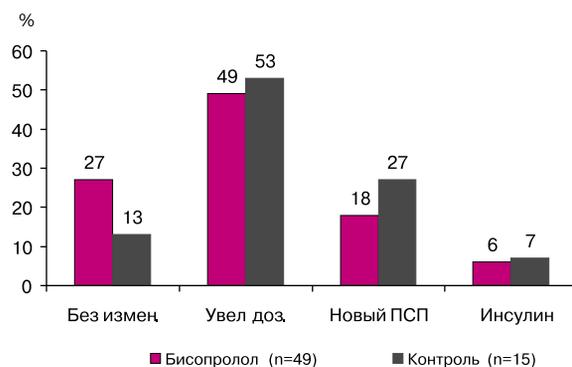


Рис. 3. Изменение сахароснижающей терапии у больных с ХСН, получавших и не получавших лечение бисопрололом.

тивного  $\beta$ -АБ бисопролола в противоположность исследованию UKPDS, в котором группе пациентов, лечившихся атенололом, такое изменение в сахароснижающем лечении потребовалось [8].

Таким образом, можно констатировать, что в целом безопасность лечения бисопрололом больных с ХСН + СД-2 в проведенном исследовании оказалась высокой даже при исходном состоянии СД, близком к декомпенсации. У больных бисопролол не оказывал негативного влияния на углеводный обмен и был метаболически нейтрален. Важнейшим фактором, позволяющим минимизировать риск побочных эффектов и осложнений, является адекватный режим подбора терапии  $\beta$ -АБ, заключающийся в использовании только дополнительно к ИАПФ, начале терапии в состоянии компенсации ХСН и с малых доз с последующим медленным длительным титрованием под тщательным клиническим контролем. У таких пациентов следует строго придерживаться этих непреложных правил.

Результаты проспективного исследования позволяют рекомендовать назначение бисопролола пациентам с ХСН + СД-2.

## Выводы

У больных с ХСН в сочетании с СД-2 назначение в комплексной терапии бисопролола позволяет существенно улучшить клинико-функциональный статус и некоторые показатели ремоделирования сердца, поэтому присоединение СД не следует рассматривать как основание для отказа применения в комплексном лечении ХСН  $\beta$ -АБ бисопролола.

Назначение бисопролола в комплексной терапии пациентов с легкой и умеренной ХСН + СД-2 возможно и безопасно при условии компенсации и строгом соблюдении режима медленного титрования дозы до максимально переносимой под тщательным клиническим контролем.

Терапия бисопрололом не ухудшает течение СД-2, не приводит к нарастанию ИР и не требует усиления гипогликемической терапии даже у больных с клинически выраженной ХСН.

## Литература

1. Packer M. The neurohormonal hypothesis a theory explain the mechanism of disease progression in heart failure. *JACC* 1992; 20: 248.
2. М. В. Шестакова Сахарный диабет и артериальная гипертония. *Cons med* 2004; 6(9): 631–5.
3. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000; 283: 1295–302.
4. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651–8.
5. Bristow M, Gilbert E, Abraham W, et al. Effect of carvedilol on LV function and mortality in diabetic versus non-diabetic patients with ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1996; 94 (Suppl-1): I-664.
6. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, Wiemann H. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3(4): 469–79.
7. Haas SL, Vos T, Gilbert RE, et al. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trial. *Am Heart J* 2003; 146(5): 848–53.
8. UKPDS Study. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 1998; 317: 713–20.
9. Chen J, Marciniak TA, Radford JM, et al. Beta-blocker therapy for secondary prevention of myocardial infarction in elderly diabetic patients. Results from the national cooperative cardiovascular project. *JACC* 1999; 34: 1388–94.
10. Jonas M, Reicher-Reiss H, Royko V, et al. Usefulness of beta-blocker therapy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1273–7.
11. Heinemann L, Heise T, Ampudia J, et al. Four week administration of an ACE inhibitor and a cardioselective beta-blocker in healthy volunteers: no influence on insulin sensitivity. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 595–600.
12. Ziegler AG, Disselhoff G, Mehnert H. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1 in noninsulin-dependent diabetics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (Suppl 11): S96–9.
13. Fogari R, Zoppi A, Corradi L, et al.  $\beta$ -blocker effects on plasma lipids during prolonged treatment of hypertensive patients with hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 534–9.
14. Fogari R, Zoppi A, Tettamanti F, et al.  $\beta$ -blocker effects on plasma lipids in antihypertensive therapy: importance of the duration of treatment and the lipid status before treatment. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (Suppl 5): S76–80.
15. Dominguez LJ, Barbagallo M, Jacober SJ, et al. Bisoprolol and captopril effects on insulin receptor tyrosine kinase activity in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1349–55.
16. С. Н. Терещенко Использование  $\beta$ -адреноблокаторов у больных с относительными противопоказаниями к их применению. *Сердце* 2002; 4(4): 180–2.
17. С. Р. Гиляревский, Н. И. Столярова, Ю. П. Новикова и др. Эффективность и безопасность применения карведилола и бисопролола при лечении хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа. *Ж серд недостат* 2004; 5(4): 137–40.
18. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
19. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005; 18: 2426–35.
20. Д. В. Преображенский, Е. В. Тарыкина, Б. А. Сидоренко и др. Блокаторы  $\beta$ -адренергических рецепторов в лечении артериальной гипертонии у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Cons med* 2006; 1: 35–42.
21. Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al. Prospective Study of Heart Rate Variability and Mortality in Chronic Heart Failure. Results of the United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK-Heart). *Circulation* 1998; 98: 1510–6.
22. Pousset F, Copie X, Lechat P, et al. Effects of bisoprolol on heart rate variability in heart failure. *Am J Cardiol* 1996; 77(8): 612–7.
23. С. Ф. Соколов Т. А. Малкина Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца. *Ж Сердце* 2002; 2(2): 72–5.
24. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, et al. Renal function neurohormonal activation and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102(2): 203–10.
25. Wang SL, Head J, Stevens L, et al. Excess mortality and its relation to hypertension and proteinuria in diabetic patients. The world health organization multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19(4): 305–12.
26. М. В. Шестакова, Ярек-И. Р. Мартынова Артериальная гипертония в прогрессировании диабетической нефропатии: обладают ли  $\beta$ -блокаторы нефропротективным действием? *Cons Med* 2006; 8(9): 27–31.
27. Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко Лечение артериальной гипертонии. Часть I. Москва “Сервье” 1999; 215 с.
28. В. Б. Мычка, И. Е. Чазова  $\beta$ -Блокаторы и сахарный диабет типа 2 Артер гиперт 2002; 8(5): 160–4.
29. Bell DS. Beta adrenergic blocking agents in patients with diabetes: friend and foe. *Endocr Pract* 1999; 5: 51–3.
30. Malmberg K, Herlitz J, Hjalmarsson A, Ryden L. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infarction. Retrospective data from two large studies. *Eur Heart J* 1989; 10: 423–8.

Поступила 22/04–2008