

Эффективность карведилола в комплексной терапии больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

Р.М. Шакирова, А.С. Галявич

Казанский государственный медицинский университет. Казань, Россия

Carvedilol effectiveness in complex treatment of patients with arterial hypertension, coronary heart disease, and Type 2 diabetes mellitus

R.M. Shakirova, A.S. Galyavich

Kazan State Medical University. Kazan, Russia

Цель. Оценить эффективность карведилола у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертонией (АГ) в сочетании с и без сахарного диабета (СД).

Материал и методы. В исследовании участвовали 27 пациентов с мягкой и умеренной АГ с различными функциональными классами стенокардии напряжения. У 13 больных в анамнезе отмечен СД. Карведилол назначали в стартовой дозе 6,25-12,5 мг/сут. Исходно и по завершению исследования оценивались клиническое состояние больного, биохимические показатели крови и результаты суточного мониторирования электрокардиограммы.

Результаты. Регулярный прием карведилола способствует достоверному снижению частоты сердечных сокращений, артериального давления, микроальбуминурии, количества и длительности эпизодов болевой и безболевой ишемии с различными нарушениями ритма, без существенных изменений метаболических показателей крови у больных в сочетании и без СД.

Заключение. Карведилол показал свою эффективность у больных СД в комплексной терапии ИБС и АГ.

Ключевые слова: карведилол, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония.

Aim. To assess carvedilol effectiveness in patients with coronary heart disease (CHD) and arterial hypertension (AH), with or without associated diabetes mellitus (DM).

Material and methods. The study included 27 participants with mild to moderate AH and effort angina of various functional classes. Thirteen patients also had DM in anamnesis. Carvedilol was administered in initial dose of 6,25-12,5 mg/d. At baseline and in the end of the study, clinical status, blood biochemistry, and 24-hour ECG monitoring data were analyzed.

Results. In patients with or without DM, regular carvedilol therapy facilitated significant decrease in heart rate, blood pressure, microalbuminuria, frequency and duration of pain and silent ischemia episodes with various rhythm disturbances. Carvedilol therapy was not associated with substantial metabolic disturbances.

Conclusion. Carvedilol was effective in complex CHD and AH treatment among DM patients.

Key words: Carvedilol, diabetes mellitus, coronary heart disease, arterial hypertension.

β -адреноблокаторы (β -АБ) — одна из широко применяемых групп сердечно-сосудистых средств при лечении артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сердечных аритмий. Однако применение их ограничено у больных сахарным диабетом (СД) в связи с возможным неблагоприятным влиянием на углеводный и липидный обмен, на периферическое кровообращение, тонус бронхов и т.д. [1].

Карведилол является неселективным β -АБ с сосудорасширяющим эффектом, обусловленным блокадой α -адренорецепторов.

Анализ некоторых клинических исследований обнаружил снижение абсолютного риска смертности под влиянием β -АБ (бисопролола, метопролола и карведилола) у больных СД, однако оно было выражено меньше, чем у пациентов без него. Одновременно в ряде исследований карведилола результаты лечения и смертность, не отличались у больных СД и с нормальным углеводным обменом. Переносимость препарата также не зависела от наличия СД [3,4].

Цель исследования — изучить клинико-гемодинамическую эффективность и переносимость β -АБ карведилола (Таллитон, ЭГИС, Венгрия) в комплексной терапии АГ и ИБС у больных СД 2 типа (СД-2) и без СД.

Материал и методы

Проспективное, открытое исследование проведено сравнительным методом. Продолжительность наблюдения составила 3 месяца.

Каждый пациент подписывал информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: возраст > 18 лет; мягкая и умеренная АГ: $140 \text{ мм рт.ст.} < \text{систолическое артериальное давление (САД)} < 180 \text{ мм рт.ст.}$ и /или $90 \text{ мм рт.ст.} < \text{диастолическое АД (ДАД)} < 110 \text{ мм рт.ст.}$; инсулиннезависимый СД-2 в стадии компенсации или субкомпенсации; синусовый ритм; отсутствие протеинурии.

Критериями исключения служили: САД $< 85 \text{ мм рт.ст.}$; атриовентрикулярная блокада II-III степеней; синдром слабости синусового узла; период < 2 месяцев после острых коронарных событий (ОКС), эпизодов тромбоэмболии легочной артерии, острого нарушения мозгового кровообращения; бронхиальная астма; хронические обструктивные заболевания легких с бронхоспастическим компонентом; декомпенсированный инсулиннезависимый СД; тяжелая печеночная недостаточность; хронический алкоголизм; указания на непереносимость β -АБ в анамнезе; протеинурия; фибрилляция предсердий.

В исследование были включены 27 больных (13 мужчин и 14 женщин) в возрасте 49-72 лет, средний возраст — 59 лет. У всех больных была диагностирована ИБС: стено-

кардия напряжения I функционального класса (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов наблюдалась у 1 (3,70%), II ФК — у 14 (51,86%), III ФК — у 12 (44,44%) больных; у 11 (40,7%) в анамнезе был острый инфаркт миокарда (ОИМ).

Больные были разделены на 2 группы: 1 группа — 13 (48,15%) больных СД и 2 группа — 14 (51,85%) больных без СД.

Карведилол назначали в стартовой дозе 6,25-12,5 мг/сут.; в дальнейшем титровали дозу каждые 14 дней (до максимально переносимой или «целевой»). Целевая доза карведилола — 50 мг/сут.

Исходно и по завершению терапии оценивалось клиническое состояние пациента, учитывалось количество и длительность ишемических приступов в сутки, а также доза нитросодержащих препаратов; определялись биохимические показатели крови: тест толерантности к глюкозе (ТТГ), триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛВП), липопротеиды низкой плотности (ЛНП); уровень микроальбуминурии (МАУ) определялся тест-полоской в утренней порции мочи, электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование (СМ) ЭКГ. СМ ЭКГ проводили в течение 24 часов. Изучали следующие показатели: частота сердечных сокращений (ЧСС), эпизоды болевой и безболевой ишемии, количество одиночных желудочковых (ЖЭС) и наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС), парных ЖЭС и НЖЭС, пароксизмы желудочковой и наджелудочковой тахикардии (ЖТ и НЖТ).

Контроль клинического состояния пациентов и ЭКГ выполняли через 2, 4, 8 и 12 недель от начала приема препарата. Антигипертензивный эффект препарата оценивали по результатам измерения АД (изменение от базового уровня после 12 недель терапии).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи программы Microsoft Excel 2003. Различия расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

На рисунке 1 представлена динамика ЧСС на фоне терапии. В обеих группах отмечено достоверное уменьшение ЧСС через 3 месяца лечения ($p < 0,01$), причем более выраженный эффект наблюдался в группе больных без СД ($p < 0,01$).

На рисунках 2 и 3 показана динамика САД и ДАД у больных исследуемых групп. На фоне терапии отмечено достоверное снижение САД и ДАД ($p < 0,01$), причем без значимых различий в группах без СД и с СД.

В таблице 1 отражена динамика количества и длительности ишемических приступов в сутки, а также изменение дозы нитратов у больных без СД и СД на фоне приема карведилола. В обеих исследуемых группах наблюдалось уменьшение количества и длительности ишемических приступов ($p < 0,01$), причем больший эффект был зарегистрирован в группе больных СД ($p < 0,05$). Доза принимаемых нитратов достовер-

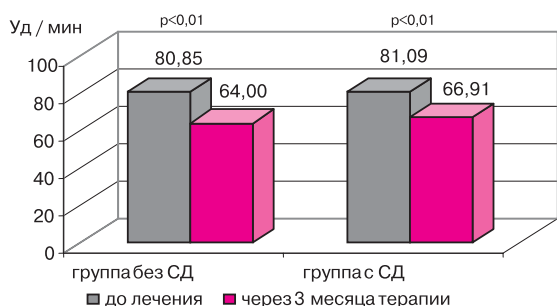


Рис. 1 Изменение ЧСС на фоне приема карведилола.

но снизилась в обеих группах, за период наблюдения ($p < 0,01$), полученные данные достоверно между собой не отличались.

В таблице 2 представлены биохимические показатели крови и изменения МАУ у больных до и после приема препарата. Достоверного влияния карведилола на биохимические показатели крови в исследуемых группах не получено. Уровень МАУ на фоне терапии достоверно снизился как в группе больных без СД, так и СД ($p < 0,01$), причем наибольшее снижение МАУ было отмечено в группе больных без СД ($p < 0,01$).

По результатам СМ ЭКГ в группе больных без СД после лечения карведилолом получено достоверное снижение частоты эпизодов болевой и безболевой ишемии на фоне лечения ($p < 0,05$). По остальным показателям статистически достоверные данные отсутствовали.

В группе больных СД наблюдалось достоверное снижение количества безболевой ишемии ($p < 0,01$), пароксизмов ЖТ и НЖТ ($p < 0,01$), количества одиночных НЖЭС ($p < 0,05$). На рисунке 4 отражена динамика количества эпизодов безболевой ишемии в исследуемых группах. В обеих группах было зарегистрировано статистически значимое снижение числа эпизодов безболевой ишемии, особенно в группе больных СД ($p < 0,01$).

Из 27 пациентов, включенных в исследование, выбыли 3 в течение первых двух недель от

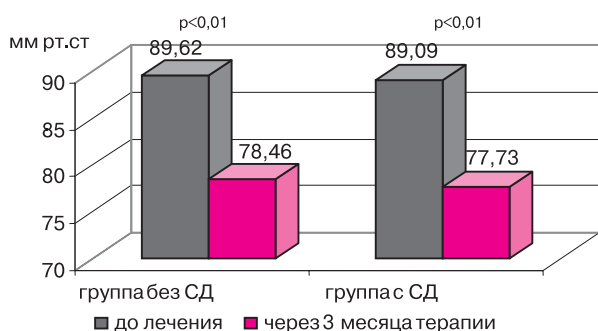


Рис. 3 Динамика ДАД в исследуемых группах.

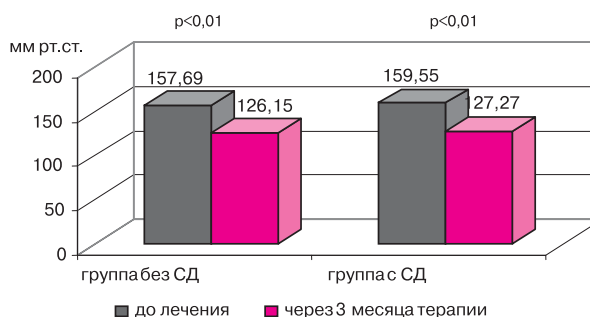


Рис. 2 Динамика САД в исследуемых группах.

начала лечения: 1 (3,7%) – кожная аллергическая реакция (группа с СД), 1 (3,7%) – ортостатическая гипотензия (группа с СД), 1 (3,7%) – артериальная гипотония (группа без СД).

Средняя доза карведилола в группе в целом составила $42,08 \pm 20,29$ мг, в группе больных СД – $47,73 \pm 18,39$ мг и в группе больных без СД – $37,31 \pm 21,30$ мг.

Обсуждение

Проведенное исследование показало эффективность применения карведилола в лечение больных ИБС и АГ при наличии и отсутствии СД. Отмечается достоверное снижение ЧСС, уровня АД в течение 3 месяцев применения карведилола, что совпадает с результатами работ отечественных исследователей [5,6]. В исследовании GEMINI (Glycemic Effects in diabetes Mellitus: carvedilol-metoprolol IN hypertensives), изучавшем эффективность карведилола у больных СД и АГ, были получены аналогичные результаты. Использование карведилола у данной группы больных способствовало достоверному снижению альбуминурии, а также уменьшению частоты диагностики новых случаев МАУ [7]. В настоящем исследовании были получены схожие результаты: через 3 месяца лечения наблюдалось достоверное снижение МАУ у пациентов с СД. Показатели липидного спектра (ЛС) по данным зарубежных и отечественных авторов за 3-6 меся-

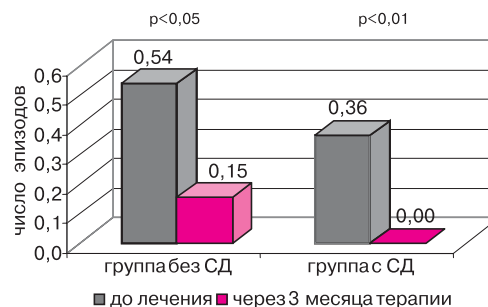


Рис. 4 Динамика частоты безболевой ишемии в исследуемых группах.

Таблица 1

Количество, продолжительность ишемических приступов и суточная доза нитратов при лечении карведилолом у больных СД и без СД

показатели	группа без СД			группа с СД		
	до лечения	ч/з 3 мес. лечения	р	до лечения	ч/з 3 мес. лечения	р
количество ишемических приступов (сут.)	3,08±0,16	0,77±0,11	<0,01	2,54±0,12	0,36±0,08	<0,01
длительность приступов (мин)	7,70±0,69	2,54±0,34	<0,01	6,36±0,47	1,45±0,34	<0,01
суточная доза нитратов (мг)	30,77±3,80	9,23±2,36	<0,01	23,64±2,36	4,54±1,25	<0,01

Таблица 2

Динамика показателей углеводного, липидного обменов и МАУ у больных СД и без СД

Показатели	группа без СД			группа с СД		
	до лечения	ч/з 3 мес. лечения	р	до лечения	ч/з 3 мес. лечения	р
Гликемия натощак (ммоль/л)	4,43±0,11	4,65±0,08	нд	6,33±0,26	6,13±0,18	нд
Гликемия ч/з 2 часа	5,75±0,12	5,73±0,07	нд	8,83±0,34	8,35±0,28	нд
ОХС (ммоль/л)	5,79±0,33	5,59±0,20	нд	5,84±0,17	5,71±0,12	нд
ТГ (ммоль/л)	1,80±0,14	1,79±0,11	нд	2,64±0,25	2,59±0,17	нд
ЛВП (ммоль/л)	1,04±0,08	1,24±0,07	нд	0,99±0,04	1,30±0,05	нд
ЛНП (ммоль/л)	3,09±0,37	2,84±0,35	нд	2,93±0,20	2,81±0,22	нд
МАУ (мг/дл)	13,85±3,07	2,31±1,25	<0,01	21,82±2,17	10,91±2,50	<0,01

Примечание: нд – недостоверно; ОХС – общий холестерин.

Таблица 3

Показатели СМ ЭКГ у больных СД и без СД

показатели	группа без СД			группа с СД		
	до лечения	ч/з 3 мес. лечения	р	до лечения	ч/з 3 мес. лечения	р
ЧСС max (уд/мин)	130,23±5,45	120,15±6,81	нд	120,45±2,53	112,00±5,05	нд
ЧСС min (уд/мин)	54,85±2,52	52,92±2,69	нд	50,45±0,81	47,00±2,42	нд
ЧСС сред. (уд/мин)	78,92±3,48	73,08±3,78	нд	73,91±1,15	68,70±2,91	нд
кол-во эпизодов болевой ишемии	0,54±0,22	0,00±0,00	<0,05	0,00±0,00	0,10±0,04	нд
кол-во эпизодов безболевой ишемии	0,54±0,19	0,15±0,06	<0,05	0,36±0,10	0,00±0,00	<0,01
кол-во одиночных ЖЭС	54,54±13,38	52,54±21,02	нд	2401,7±1072,8	1156,10±477,59	нд
кол-во парных ЖЭС	0,00±0,00	0,31±0,17	нд	48,54±15,82	48,70±19,88	нд
пароксизмы ЖТ	0,08±0,04	0,08±0,04	нд	0,73±0,23	0,00±0,00	<0,01
кол-во одиночных НЖЭС	42,77±8,57	36,77±16,77	нд	41,36±8,18	17,50±3,63	<0,05
кол-во парных НЖЭС	0,54±0,25	0,61±0,21	нд	0,09±0,04	0,10±0,04	нд
пароксизм НЖТ	1,15±0,51	0,31±0,10	нд	0,82±0,18	0,00±0,00	<0,01

Примечание: нд – недостоверно.

цев применения карведилола существенно не изменялись; таким образом, препарат является метаболически нейтральным [6,7]. Хотя, украинские коллеги отмечают улучшение ЛС в виде достоверного снижения ОХС и ХС ЛНП с параллельным повышением ХС ЛВП у пациентов с II-III ФК стенокардии напряжения на фоне 3-месячного приема карведилола [8].

В настоящей работе произошло уменьшение эпизодов болевой и безболевой ишемии, с сокращением потребления суточной дозы нитратов. В работах отечественных авторов были подтверждены подобные результаты: прием карведилола в течение 6 месяцев снижает процентное отношение больных стенокардией от исходного уровня, с уменьшением приема как пролонгированных, так и короткодействующих нитратов [5]. В работе отмеча-

ется уменьшение случаев нарушений ритма, что совпадает с полученными результатами. Произошло достоверное снижение количества ЖЭС и НЖЭС, а также уменьшение пароксизмов ЖТ и НЖТ, что подтверждается результатами исследования CAPRICORN (Carvedilol Post-infarct survival Control in left ventricular dysfunction), показавшего уменьшение не числа злокачественных желудочковых аритмий, всех суправентрикулярных аритмий и фибрилляции предсердий при назначении карведилола [9].

Выводы

Лечение карведилолом (Таллитоном) приводит к достоверному снижению ЧСС, АД, количества и длительности ишемических приступов, а также сокращению суточной до-

зы нитратов у больных АГ и ИБС без СД и на фоне СД.

Снижение числа и длительности ишемических приступов в большей степени наблюдается в группе больных СД.

Длительное (12-недельное) лечение карведилолом не вызывает существенных метаболических изменений у больных СД.

При применении карведилола происходит статистически значимое снижение МАУ у всех

пациентов, причем в большей степени у больных без СД.

По данным СМ ЭКГ лечение карведилолом приводит к достоверно уменьшает число эпизодов безболевой ишемии, причем в большей степени у больных СД.

По данным СМ ЭКГ в группе больных СД на фоне терапии карведилолом отмечается уменьшение числа случаев пароксизмов ЖТ и НЖТ, а также количества одиночных НЖЭС.

Литература

1. Fonarow GC. Managing the patient with diabetes mellitus and heart failure: issues and considerations. *Am J Med* 2004; 116(Suppl 5A): 76-80.
2. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, et al. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J* 2003; 146: 848-53.
3. Mohacsi P, Fowler MB, Krum H, et al. Should physicians avoid the use of beta-blockers in patients with heart failure who have diabetes? Results of the COPERNICUS study. *Circulation* 2001; 104 (Suppl.II): II-754.
4. Nodari S, Metra M, Dei Cas L. Efficacy and tolerability of the long-term administration of carvedilol in patients with chronic heart failure with and without concomitant diabetes mellitus. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 803-9.
5. Нестерова И.В., Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А. и др. Существуют ли различия в эффектах бета-адреноблокаторов у больных хронической сердечной недостаточностью? *Кардиология СНГ* 2005; 3: 73-8.
6. Маркова Л.И., Радзевич А.Э. Опыт длительного применения карведилола у больных артериальной гипертонией II степени. *РКЖ* 2006; 3: 63-7.
7. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic Effects of Carvedilol vs Metoprolol in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *JAMA* 2004; 292: 2227-36.
8. Волков В.И., Тучинская М.А., Серик С.А. Влияние карведилола на липидный спектр крови и процессы перекисного окисления липидов у больных с постинфарктным кардиосклерозом. *Укр тер ж* 2004; 1: 77-80.
9. Dargie HJ. Carvedilol post-infarct survival controlled evaluation (CAPRICORN): a multinational, randomized, double blind study on the effects of carvedilol on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after MI. 50th Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology 2001.

Поступила 23/05-2007