

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНЕНИЯ КАРВЕДИЛОЛА С АТЕНОЛОЛОМ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА, СОЧЕТАННЫМ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Кафедра эндокринологии ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета

Применение бета-адреноблокаторов у больных с инфарктом миокарда (ИМ), развившимся на фоне сахарного диабета (СД), основывается на данных подгруппового анализа результатов проведенных исследований и патофизиологических представлениях. В ряде исследований было показано, что терапия бета-адреноблокаторами особенно эффективна у пациентов с СД [15, 20]. Поэтому назначение бета-адреноблокаторов рекомендуется всем больным СД при развитии острого коронарного синдрома, разумеется, в отсутствие общеизвестных противопоказаний [19]. Кроме того, у таких пациентов чаще развивается хроническая сердечная недостаточность (ХСН), при которой удается значительно улучшить прогноз, длительно применяя некоторые бета-адреноблокаторы [9, 21]. Крупных рандомизированных клинических исследований сравнительной эффективности отдельных бета-адреноблокаторов у больных СД 2-го типа, перенесших эпизод нестабильной стенокардии (НС), не проводилось.

Цель работы – сопоставить кардиогемодинамические, биохимические и прогностические эффекты карведилола и атенолола у больных СД 2-го типа, перенесших эпизод НС.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 70 больных СД 2-го типа, осложнившимся НС. Во всех случаях диагностировались прогрессирующая стенокардия напряжения или впервые возникшая тяжелая стенокардия III–IV функциональных классов, появившаяся в предшествующий месяц [7]. В соответствии с критериями С. Намт и Е. Braunwald [14] все больные на момент включения в работу имели первичную НС.

Кроме общепринятой терапии НС пациентам случайным образом выбирали для лечения бета-адреноблокатор карведилол – до 25–50 мг/сутки (1-я группа, n=35) или атенолол – до 50–100 мг/сутки (2-я группа, n=35). В процессе контролируемой терапии отмечали смертность от сердечно-сосудистых причин, частоту повторных госпитализаций по поводу НС и случаев развития ИМ. Обследование пациентов в динамике проводилось в условиях стационара после стабилизации их состояния, а также через 6 месяцев. Кроме общеклинического исследования выполнялись перечисленные ниже методики.

1. Биохимическое исследование крови.
2. Запись стандартной ЭКГ в 12 отведениях проводилась на регистраторе «Shiller Cardiovit CH-6340» (Швейцария).
3. Эхокардиографическое исследование проводили по стандартной методике [5] на ультразвуковом аппарате «Combison 420» (Австрия). Массу миокарда ЛЖ вычисляли по формуле R. Devereux и соавт. [10].

Структуру диастолического наполнения ЛЖ классифицировали в соответствии с традиционными критериями [1]. Псевдонормальный тип трансмитрального диастолического потока идентифицировали с помощью пробы Вальсальвы.

4. Тест с 6-минутной ходьбой [13].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программы SPSS 12.0. Достоверными считали показатели при $p < 0,025$.

Результаты исследования

Демографические и клинические показатели в обеих группах при включении пациентов в исследование оказались сопоставимыми. По исходным структурно-геометрическим и функциональным показателям ЛЖ группы существенно не различались.

Средняя доза карведилола, достигавшаяся в процессе ее титрования и использовавшаяся для длительной терапии, составляла $39,2 \pm 6,7$ мг/сутки, атенолола – $56,3 \pm 8,5$ мг/сутки. Через полгода лечения карведилолом отмечалось значительное увеличение средней величины фракции выброса ЛЖ – на 16,3% ($p < 0,025$). Рост этого показателя систолической функции ЛЖ происходил на фоне снижения индексов конечного диастолического и конечного систолического объемов ЛЖ – на 9,4% ($p > 0,025$) и 24,9% ($p < 0,025$) соответственно. В контрольной группе эти показатели практически не изменялись.

Уменьшение выраженности дилатации полости ЛЖ приводило к увеличению относительной толщины его стенки (на 3,5%, $p > 0,025$) и снижению индекса сферичности (на 5,9%, $p > 0,025$). В контрольной группе эти показатели практически не изменялись. Длительный прием карведилола в отличие от атенолола обеспечивал тенденцию к регрессу гипертрофии ЛЖ, индекс массы его миокарда снижался на 7% ($p > 0,025$).

Максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ снижалась на 8,4% ($p > 0,025$), а максимальная скорость предсердного его наполнения увеличивалась на 9,6% ($p > 0,025$), в результате чего их соотношение достоверно уменьшалось – на 16,9% ($p < 0,025$). Время изоволюметрического расслабления удлинялось на 4,9% ($p > 0,025$).

Карведилол улучшал ($\chi^2 = 11,306$, $p = 0,023$) спектр трансмитрального диастолического кровотока вследствие трансформации у части больных рестриктивного типа диастолического наполнения ЛЖ в псевдонормальный, псевдонормальный – в ригидный, а ригидного – в нормальный.

Толерантность пациентов к физической нагрузке возрастала при длительном лечении каждым из бета-адреноблокаторов. В группе карведилола дистанция 6-минутной ходьбы увеличивалась с $347,2 \pm 21,8$ до $379,5 \pm 24,6$ м (на 9,3%, $p > 0,025$), что примерно

**Динамика параметров липидного и углеводного обмена
на фоне лечения карведилолом в сравнении с ателололом (M±m)**

Показатель	Группа обследованных			
	Карведилол		Ателолол	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
	n=35	n=33	n=35	n=31
Общий холестерин, ммоль/л	6,3±0,2	6,4±0,3	6,4±0,2	6,6±0,3
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	3,9±0,2	4,0±0,3	4,0±0,3	4,1±0,2
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	0,96±0,1	0,98±0,1	0,95±0,1	0,93±0,1
Триглицериды, ммоль/л	2,8±0,3	2,7±0,2	2,8±0,2	2,8±0,2
Глюкоза плазмы, ммоль/л	6,8±0,4	6,7±0,3	6,7±0,3	6,9±0,4
Гемоглобин А1с, %	8,2±0,4	7,5±0,4	8,1±0,4	7,9±0,5

Таблица 2

**Частота сердечно-сосудистых осложнений
на фоне лечения карведилолом в сравнении с ателололом**

Показатель	Группа обследованных		p
	Карведилол	Ателолол	
	n=35	n=35	
Госпитализация по поводу нестабильной стенокардии	8 (22,9%)	13 (37,1%)	>0,025
Инфаркт миокарда	4 (11,4%)	6 (17,1%)	>0,025
Смерть от сердечно-сосудистых причин	2 (5,7%)	4 (11,4%)	>0,025

соответствовало степени ее изменений в контрольной группе.

Длительный прием карведилола (как и ателолола) сопровождался тенденцией к увеличению концентрации в плазме крови общего холестерина на 1,6% ($p>0,025$). При этом повышался уровень липопротеидов низкой плотности (на 2,6%, $p>0,025$) и липопротеидов высокой плотности (на 2,1%, $p>0,025$), а содержание триглицеридов уменьшалось (на 3,6%, $p>0,025$). Уровень глюкозы плазмы крови натощак и содержание гемоглобина А1с изменялись незначительно (табл. 1).

В течение полугода контролируемой терапии карведилолом зарегистрированы сердечно-сосудистые осложнения (табл. 2).

Обсуждение

Снижение поступления кислорода к миокардиальным клеткам у больных СД может быть связано не только с сужением просвета крупных коронарных артерий, но и с поражением мелких артериол, обусловленным наличием диабетической микроангиопатии. Развитие фибро-

за периваскулярных тканей, а затем и самого миокарда приводит к увеличению его ригидности, нарушению диастолической и систолической функций. Следовательно, применение у больных ИБС на фоне СД препаратов, улучшающих функцию миокарда, представляется патогенетически обоснованным. В первую очередь к ним относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и бета-адреноблокаторы [4].

В нашей работе карведилол обеспечивал значительное увеличение фракции выброса ЛЖ, тогда как при лечении ателололом наблюдалась лишь тенденция к ее повышению. Согласно результатам крупных рандомизированных клинических исследований не все бета-адреноблокаторы улучшают прогноз больных с дисфункцией ЛЖ [6]. Наилучшим образом доказана возможность улучшения выживаемости пациентов с ХСН при длительном лечении метопрололом CR, бисопрололом и карведилолом, общим свойством которых является липофильность [17, 26].

Ателолол является гидрофильным препаратом, что ограничивает его способность накапливаться в тканях,

в том числе в миокарде, и оказывать кардиопротективное действие [16].

В качестве возможных механизмов улучшения выживаемости больных ИБС и дисфункцией ЛЖ при лечении бета-адреноблокаторами упоминаются антиишемический эффект, снижение симпатической гиперактивности и артериального давления [6]. Существует и точка зрения о том, что практически все позитивные эффекты этого класса препаратов при ИБС и ХСН могут быть обусловлены их брадикардическим действием [27].

Несмотря на лечение бета-адреноблокаторами, частота смертельных исходов в нашем исследовании оказалась сравнительно высокой. По данным регистра REACH сердечно-сосудистая смертность при стабильной ИБС составляет 2% в год [25]. Однако следует учитывать, что такой результат достигается при комбинированном лечении бета-адреноблокаторами, статинами, ингибиторами АПФ и антитромбоцитарными средствами. К сожалению, в реальной клинической практике нашего здравоохранения терапия стабильной ИБС обычно проводится недостаточно активно. Несомненно, прогноз пациентов в нашей работе значительно ухудшался вследствие сочетания ИБС с СД [24]. Кроме того, известно, что большая часть неблагоприятных событий происходит в первые месяцы после перенесенного эпизода ИС [28].

Способность бета-адреноблокаторов вызывать регресс геометрических и функциональных нарушений ЛЖ, по-видимому, обусловливается обратным развитием внутриклеточных белковых нарушений [21]. Благодаря отрицательным инотропному и хронотропному эффектам бета-адреноблокаторов снижается потребление миокардом кислорода, что приводит к улучшению перфузии ишемизированных зон миокарда, способствуя при этом выходу части кардиомиоцитов из состояния гибернации. При этом уменьшается переполнение кардиомиоцитов кальцием, теоретически возможно улучшение и диастолической функции сердца [23], что, однако, не достигалось у исследованных нами больных СД, перенесших эпизод ИС, при лечении атенололом. Способность бета-адреноблокаторов воздействовать на миоциты и процессы интерстициального роста является ключевым фактором в их способности ингибировать процессы ремоделирования [6].

На вопрос о влиянии бета-адреноблокаторов на диастолическую функцию ЛЖ до последнего времени не давалось однозначного ответа. В отличие от атенолола карведилол в нашем исследовании улучшал не только систолическую, но и диастолическую функцию ЛЖ. Наблюдавшиеся изменения структуры диастолы можно рассматривать как результат снижения ригидности миокарда ЛЖ и облегчения опорожнения левого предсердия. Особенностью фармакологического действия карведилола является не только блокирование сразу трех типов адренергических рецепторов (альфа₁-, бета₁- и бета₂-), вследствие чего препарат вызывает расширение прекапилляров и снижает постнагрузку [8]. У карведилола также выявлен ряд дополнительных положительных свойств.

В исследовании у крыс с экспериментальным ИМ карведилол в отличие от метопролола оказывал выраженное антипролиферативное действие, ограничивая образование коллагена вне зоны поражения и гипертрофию миокарда [29]. Разумеется, предот-

ращение и/или регресс фиброзных изменений миокарда ЛЖ должны предупреждать развитие тяжелых форм его диастолической дисфункции. По данным другой подобной экспериментальной работы, карведилол также превосходил метопролол и пропранолол в способности ограничивать постинфарктное ремоделирование ЛЖ за счет кардиопротективного влияния на ишемизированный, но жизнеспособный миокард [30]. Положительную роль у пациентов с ИБС, особенно на фоне СД, приводящего к окислительному стрессу, может играть и антиоксидантный эффект карведилола [11].

Известна способность этого препарата ограничивать гиперактивность не только симпатико-адреналовой, но и ренин-ангиотензиновой систем [3]. У больных с умеренной ХСН карведилол не уступал каптоприлу в способности уменьшать гипертрофию ЛЖ и ремоделирование его полости, благодаря значительному уменьшению конечного систолического объема в большей степени, чем ингибитор АПФ, увеличивал фракцию выброса ЛЖ [18].

У крыс с экспериментальным СД и хронической перегрузкой давлением в результате пережатия аорты D. Grimm и соавт. [12] наблюдали ограничение гипертрофии ЛЖ при использовании карведилола.

Вероятно, более выраженное кардиопротективное действие карведилола и обеспечило снижение общей смертности при его использовании у больных с ХСН на протяжении в среднем 5 лет на 17% (p=0,0017) по сравнению с лечением метопрололом в исследовании COMET [22].

Исследований, в которых оценивались бы метаболические эффекты бета-адреноблокаторов у больных СД 2-го типа, перенесших эпизод ИС, до настоящего времени не проводилось. Дать ответ на закономерно возникающий вопрос о причине наблюдавшихся неоднозначных изменений липидного и углеводного обмена при длительном применении карведилола и атенолола затруднительно. Нельзя исключить, что они в известной степени являются отражением таких же неоднозначных изменений гемодинамики при различных вариантах бета-адреноблокирующей терапии. Впрочем, отмечавшиеся разнонаправленные тенденции не достигали статистической значимости. Согласно полученным нами данным карведилол и атенолол в используемых нами дозах метаболически нейтральны, что позволяет без особых опасений применять их у данной категории пациентов.

Карведилол обеспечивал тенденцию к снижению частоты повторных госпитализаций по поводу ИС, случаев развития ИМ и наступления смерти по сравнению с атенололом. Однако главным образом из-за в целом небольшого количества наступивших осложнений эти различия не достигали уровня статистической значимости.

Поступила 24.01.2008

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алехин М. Н., Седов В. П.* Допплер-эхокардиография в оценке диастолической функции левого желудочка // Тер. архив. 1996. № 12. С. 84–88.
2. *Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Скворцов А. А.* Эналаприл против карведилола. Сравнительное рандомизированное исследование у больных хронической сердечной недостаточностью (ЭКСТАЗ) // Сердечная недостаточность. 2001. № 2. С. 84–92.

3. Беленков Ю. Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход // Сердечная недостаточность. 2002. № 4. С. 161–164.
4. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2007. № 1. С. 4–41.
5. Фейгенбаум Х. Эхокардиография. / Пер. с англ. под ред. В. В. Митькова. М.: Видар, 1999. 512 с.
6. Bristow M. R. β -Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure // *Circulation*. 2000. Vol. 101. P. 558–569.
7. Bertrand M. E., Simoons M. L., Fox K. A. et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* 2000. Vol. 21. P. 1406–1432.
8. Cohn J. N. Overview of the treatment of heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997. Vol. 80. P. 21–61.
9. Deedwania P. C., Giles T. D., Klibaner M. et al. MERIT-HF Study Group. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF // *Am. Heart J.* 2005. Vol. 149. P. 159–167.
10. Devereux R. B., Alonso D. R., Lutas E. M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings // *Am. J. Cardiol.* 1986. Vol. 57. P. 450–458.
11. Ferrari R., Angoletti L., Comini L. et al. Oxidative stress during myocardial ischaemia and heart failure // *Eur. Heart J.* 1998. Suppl. B. P. 2–11.
12. Grimm D., Jabusch H. C., Kossmehl P. et al. Experimental diabetes and left ventricular hypertrophy: effects of beta-receptor blockade // *Cardiovasc. Pathol.* 2002. Vol. 11. P. 229–237.
13. Guyatt G. H., Sullivan M. J., Thompson P. J. et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure // *C. M. A. J.* 1985. Vol. 132. P. 919–923.
14. Hamm C. W., Braunwald E. A classification of unstable angina revisited // *Circulation*. 2000. Vol. 102. P. 118–122.
15. Haas S. J., Vos T., Gilbert R. E., Krum H. Are β -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. Vol. 146. P. 848–853.
16. Hjalmarson A. Cardioprotection with beta-adrenoceptor blockers. Does lipophilicity matter? // *Basic. Res. Cardiol.* 2000. Vol. 95. Suppl. 1. P. 141–145.
17. Hunt S. A., Abraham W. T., Chin M. H. et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult – Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) // *Circulation*. 2005. Vol. 112. P. 1825–1852.
18. Khattar R. S., Senior R., Soman P. et al. Regression of left ventricular remodeling in chronic heart failure: Comparative and combined effects of captopril and carvedilol // *Am. Heart J.* 2001. Vol. 142. P. 704–713.
19. Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J. et al. Task Force on Beta-Blockers of the ESC. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers // *Eur. Heart J.* 2004. Vol. 25. P. 1341–1362.
20. McDonald C. G., Majumdar S. R., Mahon J. L., Johnson J. A. The effectiveness of β -blockers after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. P. 2113–2117.
21. Packer M., Coats A. J., Fowler M. B. et al. for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. P. 1651–1658.
22. Poole-Wilson P. A., Swedberg K., Cleland J. G. et al. for the COMET Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial // *Lancet*. 2003. Vol. 362. P. 7–13.
23. Prabhu S. D., Chandrasekar B., Murray D. R. et al. Beta-adrenergic blockade in developing heart failure: effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide, and remodeling // *Circulation*. 2000. Vol. 101. P. 2103–2109.
24. Ryden L., Standl E., Bartnik M. et al. Guidelines on diabetes, pre diabetes, and cardiovascular diseases: full text. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 9. Suppl. C. P. 3–74.
25. Steg P. G., Bhatt D. L., Wilson P. L. et al. REACH: Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis // *J.A.M.A.* 2007. Vol. 297. P. 1197–1206.
26. Swedberg K., Cleland J., Dargie H. et al.; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. 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. Vol. 26. P. 1115–1149.
27. Thackray S. D., Ghosh J. M., Wright G. A. et al. The effect of altering heart rate on ventricular function in patients with heart failure treated with beta-blockers // *Am. Heart J.* 2006. Vol. 152. P. 9–13.
28. Theroux P., Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction // *Circulation*. 1998. Vol. 97. P. 1195–1206.
29. Wei S., Chow L. T., Sanderson J. E. Effect of carvedilol in comparison with metoprolol on myocardial collagen postinfarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000. Vol. 36. P. 276–281.
30. Yaoita H., Sakabe A., Maehara K., Maruyama Y. Different effects of carvedilol, metoprolol, and propranolol on left ventricular remodeling after coronary stenosis or after permanent coronary occlusion in rats // *Circulation*. 2002. Vol. 105. P. 975–980.

L. A. IVANOVA

RESULTS OF COMPARISON KARVEDILOL WITH ATENOLOL OF THE PATIENT FROM THE 2nd TYPE DIABETES AND UNSTABLE ANGINA

We have examined 70 people suffering from the 2nd type diabetes complicated by unstable angina. Apart from traditional treatment of unstable angina the patients were treated by one beta-blocker – Karvedilol up to 25–50 mg/day (1st group, n=35) or Atenolol up to 50–100 mg/day (2nd group, n=35) which were drawn at random. The echocardiograph dimensions of left ventricle's systolic and diastolic functions were improved only in the group of patients who were treated by Karvedilol. Results of a 6 minute walking test showed improvements in both groups of patients. Karvedilol showed properties decreasing the readmission occurrence due to unstable angina, myocardial infarction and death in comparison to Atenolol.