

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, БЕТА-БЛОКАТОРЫ И РИСК ГИПОГЛИКЕМИЙ

Ан.А. Александров, О.А. Шацкая, С.С. Кухаренко, Е.Н. Дроздова, И.З. Бондаренко, Н.Д. Табидзе, М.В. Шестакова

Отдел кардиологии, Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Сердечная недостаточность, сахарный диабет, бета-блокаторы и риск гипогликемий

Ан.А. Александров, О.А. Шацкая, С.С. Кухаренко, Е.Н. Дроздова, И.З. Бондаренко, Н.Д. Табидзе, М.В. Шестакова
Отдел кардиологии, Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Цель. Оценить влияние карведилола на риск развития гипогликемий у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), получающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

Материал и методы. В исследование включено 13 больных (10 мужчин, 3 женщины, возраст $59,8 \pm 6,7$ лет) СД2 с ХСН, обусловленной ишемической болезнью сердца (ИБС). Все больные до включения в исследование получали терапию ИАПФ и различными бета-блокаторами (атенолол, метопролол, бисопролол). Пациентам проводили замену β -блокатора на карведилол. Исходно, во время приема карведилола и после его отмены выполняли эхокардиографию, контроль артериального давления, мониторинг гликемии, определение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}).

Результаты. Карведилол уменьшает частоту и длительность эпизодов гипогликемии. При приеме карведилола не возникает эпизодов тяжелой гипогликемии.

Заключение. Карведилол уменьшает риск развития гипогликемий при совместном использовании с ИАПФ у больных СД2 и ХСН.

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, гипогликемия, карведилол.

РФК 2008;3:47-51

Heart failure, diabetes, beta-blockers and risk of hypoglycemia

A.A. Aleksandrov, O.A. Shatskaya, S.S. Kuharenko, E.N. Drozdova, I.Z. Bondarenko, N.D. Tabidze, M.V. Shestakova
Department of Cardiology, Endocrinology Research Center of Rosmedtechnology, Moscow

Aim. To evaluate an influence of carvedilol on risk of hypoglycemia in patients with diabetes type 2 (D2) and chronic heart failure (CHF) treated with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors

Material and methods. 13 patients (10 men, 3 women; aged $59,8 \pm 6,7$ y.o.) with D2 and CHF caused by ischemic heart disease were included in the study. Before inclusion all patients were treated with ACE inhibitors and various beta-blockers (atenolol, metoprolol, bisoprolol). These beta-blockers were changed for carvedilol. Heart ultrasonography, blood pressure control, glycemia monitoring, HbA_{1c} level determination were performed before, during and after carvedilol therapy.

Results. Carvedilol reduces frequency and duration of hypoglycaemia episodes. There were not episodes of severe hypoglycaemia during carvedilol therapy.

Conclusion. Carvedilol reduces risk of hypoglycemia when it is used in combination with ACE inhibitors in diabetic patients with CHF.

Key words: diabetes, chronic heart failure, hypoglycaemia, carvedilol.

Rational Pharmacother. Card. 2008;3:47-51

В Рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению диабета 2007 г подчеркивается, что применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и α -адреноблокаторов (БАБ) является основой лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных сахарным диабетом (СД) [1].

Впервые внимание врачей обращается на то, что назначение ИАПФ больным СД, получающим сахароснижающую терапию, может увеличить риск развития гипогликемических состояний. Внимание к этой стороне действия ИАПФ обусловлено тем, что гипогликемия является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности. В вышеуказанных Рекомендациях подчеркивается настоятельная необходимость тщательного мониторинга уровня гликемии при назначении ИАПФ больным СД. Особенно это необходимо в начальный период сочетанной кардиальной и сахароснижающей терапии.

Риск развития гипогликемий зависит от многих факторов и, по-видимому, неодинаков у различных кон-

тингентов больных СД. По имеющимся данным, больные ХСН имеют повышенную склонность к гипогликемиям из-за уменьшения толерантности организма к снижению уровня глюкозы в крови. Подобная функциональная недостаточность во многом определяется нарушением процессов глюконеогенеза в печени и секреции глюкагона поджелудочной железой, которые в норме включены в систему защиты организма от выраженного снижения глюкозы в крови.

Потенциальная опасность гипогликемий у больных СД и ХСН, получающих ИАПФ, может возрастать при добавлении к терапии БАБ.

Во-первых, БАБ, подавляя клинические симптомы гипергликемии, затрудняют ее своевременную диагностику и, как следствие, купирование. Подобное действие особенно выражено у неселективных БАБ.

Во-вторых, неселективные БАБ, блокируя 2-адренорецепторы, препятствуют стимуляции глюконеогенеза и гликогенолиза в печени, что уменьшает поступление глюкозы из печени в кровяное русло. Кроме того, использование БАБ при СД связано с рядом других не-

желательных сдвигов в углеводном обмене. Ухудшение компенсации углеводного обмена происходит вследствие снижения секреции инсулина и повышения инсулинорезистентности.

Тем не менее, применение БАБ у больных СД и ХСН, как правило, улучшает прогноз больных, уменьшает клинические проявления сердечной недостаточности и улучшает качество их жизни.

Одним из БАБ, рекомендованных к применению у больных СД с ХСН, является карведилол. К сожалению, адекватные сведения о влиянии карведилола на частоту развития гипогликемий у больных СД с сердечной недостаточностью практически отсутствуют.

Целью настоящей работы было оценить влияние карведилола на риск развития гипогликемий у больных СД 2-го типа (СД2) с ХСН, получающих ИАПФ.

Материал и методы

В исследование включено 13 больных СД2 с ХСН, обусловленной наличием ИБС. Критерием включения была фракция выброса левого желудочка менее 45% и наличие клинических признаков ХСН.

Группа состояла из 10 мужчин и 3 женщин, возраст которых колебался от 51 до 70 лет, средний возраст – $59,8 \pm 6,7$ лет. Артериальная гипертензия (АГ) 2-3 степени отмечалась у 10 больных. У 3 больных повышение артериального давления (АД) было связано с наличием диабетической нефропатии. Ни у одного из больных не было выявлено признаков почечной недостаточности. Среди обследованных больных ожирение было отмечено у 10 больных (I степени – 8 человек, II степени – 2 человека). Все больные до включения в исследование получали ИАПФ (периндоприл – 2 человека и эналаприл – 11 человек) и БАБ (атенолол – 9 человек, метопролол – 3 человека, бисопролол – 1 человек). Терапия пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) проводилась у 2 больных (производные сульфонилмочевины – у 1 человека, бигуаниды + производные сульфонилмочевины – у 1 человека). Семь человек находились на инсулинотерапии; комбинированную терапию (ПССП + инсулинотерапия) получали 4 человека. Средний уровень гликемии при включении в исследование составил – $7,1 \pm 2,1$ ммоль/л, гликозилированный гемоглобин (HbA_{1c}) – $8,4 \pm 1,4\%$. Анамнез гипогликемий отмечался у 4 больных. Ни у одного из больных не было в анамнезе тяжелых гипогликемий, послуживших причиной их госпитализации или экстренной помощи со стороны третьих лиц.

Протокол исследования предусматривал 3 этапа наблюдения: период исходного обследования при включении; обследование после замены исходного БАБ на карведилол (Таллитон, EGIS). Средняя продолжительность терапии составила – $62,0 \pm 17,4$ дня, средняя доза

карведилола – $25 \pm 12,5$ мг/сутки. Заключительное обследование проводилось после отмены карведилола и возвращения к исходной терапии (средняя продолжительность – $56,5 \pm 21,8$ дней).

На каждом из этапов проводили следующие исследования:

1. Эхокардиография по методу Симпсона на аппарате «HDI-5000c» фирмы ATL (США) с использованием трансоракального мультисекторного датчика P4-2.

2. Оценка диастолической дисфункции миокарда в импульсно-волновом режиме доплер-эхокардиографического исследования с учетом Национальных Рекомендаций ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр, 2002). Проводилось измерение пика раннего диастолического наполнения левого желудочка (Е), пика позднего предсердного диастолического наполнения левого желудочка (А), вычисления их соотношения Е/А. За нормальные значения были приняты соотношения пиков $E/A > 1$.

3. Контроль АД. Измерение АД проводилось аускультативным методом Короткова в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации сердца (American Heart Association, 1981) и ВОЗ (1993). У лиц с ожирением и окружностью плеча более 32 см для измерения давления использовалась широкая манжетка сфигмоманометра фирмы «Omron Healthcare, Inc.» (США).

4. Непрерывный мониторинг глюкозы системой CGMS Gold, Medtronic MiniMed USA. Принцип действия сенсора основан на электрохимической реакции с глюкозой, содержащейся в интерстициальной жидкости пациента. Фермент глюкозо-оксидаза используется для трансформации глюкозы на поверхности сенсора в электронные сигналы. Сенсор непрерывно посылает эти сигналы по кабелю на монитор. Монитор записывает средний сигнал каждые 5 мин, создавая 288 записей за 24 ч. Все данные хранятся в памяти монитора. Исследование проводилось в течение трех суток.

В результате мониторингов рассчитывались следующие показатели: средний уровень гликемии натошак; средний уровень гликемии через 2 ч после еды; количество эпизодов снижения гликемии ниже физиологического уровня ($< 4,5$ ммоль/л); общая продолжительность эпизодов снижения гликемии $< 4,5$ ммоль/л в мин; количество тяжелых гипогликемических эпизодов (гликемия $< 2,5$ ммоль/л).

5. Определение уровня HbA_{1c} . Определение HbA_{1c} в капиллярной крови методом катионной хроматографии проводилось на аппарате «DiaStat» фирмы «Bio-Rad» (Германия).

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета прикладных программ SPSS 12. Данные представлены как средние \pm стандартные отклонения

Таблица 1. Сравнительная характеристика уровня АД у обследованных больных СД до, во время и после лечения карведилолом

Показатель	Исходно	На фоне терапии	После отмены
САД, мм рт ст	134,6±8,0	134,5±8,5	135,6±5,0
ДАД, мм рт ст	86,5±4,7	84,1±3,8	83,1±4,6
САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление			

Таблица 2. Показатели углеводного обмена у больных до, во время и после лечения карведилолом

Показатель	Исходно	На фоне терапии	После отмены
Гликемия натощак, ммоль/л	7,1±2,1	8,3±1,2	8,6±2,3
Гликемия через 2 ч после еды, ммоль/л	9,3±2,4	10,2±2,8	10,1±2,4

(M±SD). Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

При первом, втором и третьем обследовании не отмечалось статистически достоверных различий уровня систолического и диастолического артериального давления (табл. 1).

Средние показатели гликемии натощак и через 2 ч после еды у больных СД2 с ХСН до, во время и после лечения карведилолом не изменились ($p > 0,05$). На всех этапах обследования не было зафиксировано и достоверной динамики HbA_{1c} (табл. 2). Полученные данные свидетельствуют о том, что изменение типа БАБ

не сопровождалось существенным изменением показателей компенсации углеводного обмена у больных СД с ХСН.

Замена исходного БАБ на карведилол сопровождалась статистически достоверным уменьшением среднего количества эпизодов снижения гликемии $< 4,5$ ммоль/л (исходно – $2,1 \pm 1,9$ эпизода/человека; на фоне приема карведилола – $0,2 \pm 0,4$ эпизода/человека, $p < 0,05$). После отмены карведилола отмечалось увеличение случаев гипогликемии ($0,8 \pm 0,9$ эпизода/человека, $p < 0,05$) (рис. 1).

До назначения карведилола общее время гликемии $< 4,5$ ммоль/л составило $80,6 \pm 105,4$ мин. На фоне терапии карведилолом отмечалось достоверное снижение общей продолжительности таких эпизодов до $0,9 \pm 2,0$ мин. При возврате к исходной терапии заре-

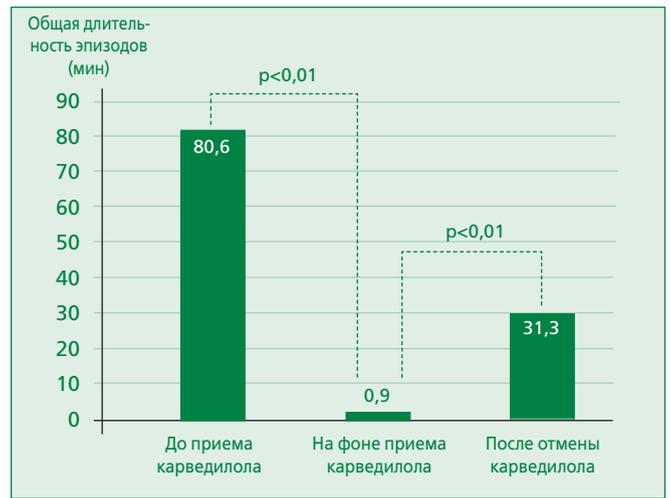


Рисунок 2. Общая продолжительность эпизодов снижения гликемии ниже физиологического уровня (< 4,5 ммоль/л) у больных СД2 с ХСН до, на фоне и после лечения карведилолом



Рисунок 1. Частота эпизодов снижения гликемии ниже физиологического уровня (< 4,5 ммоль/л) у больных СД2 с ХСН до, на фоне и после лечения карведилолом



Рисунок 3. Частота эпизодов тяжелой гипогликемии (< 2,5 ммоль/л) у больных СД2 с ХСН до, на фоне и после лечения карведилолом

гистрировано статистически достоверное нарастание продолжительности этих периодов до $31,3 \pm 51,4$ мин (рис. 2).

Эпизоды тяжелой гипогликемии ($< 2,5$ ммоль/л) отмечались до приема карведилола ($1,2 \pm 1,6$ эпизода/человека) и после его отмены ($0,5 \pm 0,8$ эпизода/человека). На фоне терапии карведилолом случаи тяжелой гипогликемии не зарегистрированы (рис. 3).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования оказались для нас достаточно неожиданными.

Можно было предполагать, что влияние карведилола на уровень гликемии за счет дополнительного 1-блокирующего эффекта либо уменьшится, либо не будет существенно отличаться от такового у селективных БАБ.

Однако замена селективных БАБ на карведилол сопровождалась достоверным уменьшением частоты возникновения и снижением длительности эпизодов гипогликемии. Более того, при применении карведилола полностью исчезали тяжелые формы гипогликемических состояний, имевшие место до его приема.

Впервые данные нашего исследования были доложены на Российском съезде Кардиологов в сентябре 2006 г. Год спустя были опубликованы данные о сравнении влияния карведилола и метопролола на показатели гипогликемии у больных СД2, получавших ИАПФ и/или антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) [2].

Эти результаты были получены в рамках самого крупного контролируемого клинического исследования «Гликемический контроль при сахарном диабете: сравнение карведилола и метопролола у больных артериальной гипертензией» (The Glycemic Effect in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives – GEMINI). В исследовании сравнивался метаболический эффект добавления вышеуказанных БАБ к лечению пациентов с СД2 и АГ, получающих ИАПФ/АРА. В исследование были включены 1210 больных, из которых 726 после рандомизации получали метопролол (средняя доза 104,7 мг/сут), а 424 – карведилол (средняя доза 15,6 мг/сут).

Исследование GEMINI продолжалось 5 мес. Первые результаты были опубликованы еще в 2004 г [3]. Добавление метопролола и карведилола в одинаковой степени снижало систолическое и диастолическое давление. Однако метаболические последствия добавления этих БАБ оказались различными. Так, при приеме карведилола, в отличие от метопролола, отмечался достоверно более стабильный уровень HbA_{1c} (на карведилоле 0,02%, $p = 0,65$; на метопрололе – 0,15%, $p < 0,001$). Также отмечено достоверное снижение ре-

зистентности к инсулину (на карведилоле резистентность снижалась на 9,1%, $p = 0,004$; на метопрололе – на 2%, $p = 0,48$). Помимо этого, выявлено достоверно более выраженное снижение микроальбуминурии (на карведилоле – на 14%, $p < 0,01$; на метопрололе на 2,5%) и достоверно более медленное появление новых случаев микроальбуминурии (на 40% меньше при приеме карведилола по сравнению с метопрололом; $p = 0,04$).

Кроме того, с помощью специального опросника оценивалась выраженность клинической симптоматики при СД, отражающая психическое состояние, неврологические, сердечно-сосудистые и офтальмологические осложнения, а также проявления гипер- и гипогликемии. Именно этот фрагмент исследования был опубликован в 2007 г.

По данным опросника GEMINI, добавление карведилола к терапии больных СД2 вело к достоверному уменьшению частоты появления симптомов гипогликемии ($p = 0,02$). При добавлении метопролола каких-либо достоверных сдвигов в частоте симптомов гипогликемий выявлено не было. В то же время, при использовании данных самоконтроля уровня гликемии достоверных отличий по частоте гипогликемий получено не было. Так, бессимптомная гипогликемия отмечалась у 11,6% больных, принимавших карведилол, и у 10,3%, принимавших метопролол ($p = 0,46$). Объективно подтвержденные симптомы гипогликемии на фоне приема карведилола отмечались у 8,4% больных, а на фоне метопролола – у 8,8% ($p = 0,81$).

Несмотря на то, что авторы исследования GEMINI подчеркивают несовершенство методики оценки эпизодов гипогликемии, очевидно, что карведилол в отношении гипогликемий, по крайней мере, не более опасен, чем метопролол. Это принципиально важно, так как неселективные БАБ традиционно рассматриваются как препараты, ухудшающие прогноз у больных СД.

Выводы нашего исследования не противоречат данным GEMINI. Безусловно, карведилол оказался более безопасным в изучаемом аспекте, чем метопролол. Различие в формулировке выводов наиболее вероятно вытекает из различия примененных методов оценки гипогликемий.

Карведилол отличается от других БАБ рядом дополнительных свойств, которые, вероятно, имеют клиническое значение. Он оказывает α_1 -адреноблокирующее действие, отличается высокой липофильностью, предупреждает развитие толерантности к нитратам и проявляет выраженную антиоксидантную активность. По степени липофильности он превосходит все липофильные БАБ: ацебутолол, бетаксолол, бисопролол, метопролол, тимолол [4]. Доказано, что липофильные БАБ, способные более легко проникать через гематоэнцефалический барьер, повышают актив-

ность N. vagus, что снижает вероятность желудочковой фибрилляции и риск внезапной смерти [5-10].

Можно выделить несколько механизмов «гипогликемической» безопасности карведилола. Повышается доставка глюкозы в центры головного мозга в связи с увеличением под его влиянием церебрального кровотока [4]. Помимо этого, увеличиваются компенсаторная реакция ЦНС на снижение уровня глюкозы в крови, а также секреция глюкагона в ответ на гипогликемическую стимуляцию кровотока [11].

Заключение

В заключение хочется напомнить, что только карведилол достоверно улучшает прогноз больных ХСН в сочетании с СД. Ни бисопролол, ни метопролол CR/XL не оказывают существенного влияния на течение ХСН у больных СД. В то же время, такие больные составляют до 20-30% от всех больных ХСН. Трудно избавиться от мысли, что вышеописанная «гипогликемическая» безопасность карведилола играет при этом одну из ведущих ролей.

Литература

1. Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. 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; 28(1):88-136.
2. McGill J.B., Bakris G.L., Fonseca V. et al. Beta-blocker use and diabetes symptom score: results from the GEMINI study. Diabetes Obes Metab 2007;9(3):408-17.
3. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. JAMA 2004;292(18):2227-36.
4. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Дедова И.С., Тарыкина Е.В. Блокаторы β -адренорецепторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: место карведилола. Кардиология 2006;(12):80-7.
5. Kendall M.J., Lynch K.P., Hjalmarson A., Kjekshus J. Beta-blockers and sudden cardiac death. Ann Intern Med 1995;123(5):358-67.
6. Skinner J.E. Regulation of cardiac vulnerability by the cerebral defense system. J Am Coll Cardiol 1985;5(6 Suppl):88B-94B.
7. Townend J.N., Littler W.A. Cardiac vagal activity: a target for intervention in heart disease. Lancet 1995;345:937-8.
8. Delsperger K.C., Martins J.B., Clothier J.L., Marcus M.L. Incidence of sudden cardiac death associated with coronary artery occlusion in dogs with hypertension and left ventricular hypertrophy is reduced by chronic beta blockade. Circulation 1990;82:941-50.
9. Parker G.W., Michael L.H., Hartley C.J., et al. Central beta-adrenergic mechanisms may modulate ischemic ventricular fibrillation in pigs. Circ Res 1990;66:259-70.
10. Ablad B., Bjur T., Bjrkman J.A., Edström T. Prevention of ventricular fibrillation requires central beta-adrenoceptor blockade in rabbits. Scand Cardiovasc J 2007;41(4):221-9.
11. Hoffman R.P., Sinkey C.A., Dopp J.M., Phillips B.G. System and local adrenergic regulation of muscle glucose utilization during hypoglycemia in healthy subjects. Diabetes 2002;51:734-42.