

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

Р.Р. Самедов, А.Б. Бахшалиев

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

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

R.R. Samedov, A.B. Bakhshaliyev

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Материал и методы

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 1

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

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

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

Таблица 2

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

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

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

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

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

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

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

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

Результаты и обсуждение

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Выводы

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

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

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

Литература

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

Поступила 17/11-2006

Принята к печати 28/12-2006