

# Бета-адреноблокаторы при сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа: карведилол и риск гипогликемий

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

Отделение кардиологии ЭНЦ Росмедтехнологий, Москва

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению диабета, опубликованных в январе 2007 г., применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и β-адреноблокаторов является основой эффективного лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных сахарным диабетом (СД) [1].

Рекомендации 2007 г. обращают особое внимание врачей на то, что назначение иАПФ больным сахарным диабетом, получающих сахароснижающую терапию, может увеличить риск развития гипогликемических состояний. Внимание к этой стороне действия АПФ-ингибиторов обусловлено тем, что в последние несколько лет на основании результатов ряда широкомасштабных исследований достоверно доказано, что гипогликемии являются независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности. В вышеуказанных рекомендациях 2007 г. подчеркивается настоятельная необходимость тщательного мониторинга уровня глюкозы крови при назначении АПФ-ингибиторов больным СД, особенно в начальный период сочетанной кардиальной и сахароснижающей терапии.

Риск развития гипогликемий при этом зависит от многих факторов и, по-видимому, не одинаков у различных контингентов больных СД. По имеющимся данным, больные с сердечной недостаточностью имеют повышенную склонность к гипогликемиям из-за уменьшения компенсаторных способностей организма противостоять 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 с сердечной недостаточностью, получающих АПФ-ингибиторы, может возрастать при добавлении к терапии β-адреноблокаторов.

Во-первых, β-адреноблокаторы затрудняют своевременную диагностику гипогликемий и, как следствие, затрудняют ее купирование. Это связано с тем, что β-адреноблокаторы подавляют клинические симптомы гипогликемии. Подобное действие более выражено у неселективных, чем у селективных β-адреноблокаторов.

Во-вторых, неселективные β-адреноблокаторы способны препятствовать воздействию катехоламинов на β2-адренорецепторы, которые отвечают за стимуляцию глюконеогенеза и гликогенолиза в печени у больных с сердечной недостаточностью, таким образом уменьшая поступление глюкозы из печени в кровяное русло. Кроме того, использование β-адреноблокаторов при СД связано с рядом других нежелательных эффектов на показатели углеводного обмена. Так, ухудшение компенсации углеводного обмена происходит вследствие снижения секреции инсулина, уменьшения периферического инсулинозависимого захвата глюкозы, повышения инсулинорезистентности.

Тем не менее, согласно данным клинических исследований, применение β-адреноблокаторов у больных СД при недостаточности кровообращения, как правило, улучшает прогноз больных, уменьшает клинические проявления

сердечной недостаточности и улучшает качество жизни больных. В связи с этим рекомендации 2007 г. подчеркивают необходимость их использования на фоне терапии АПФ-ингибиторами у больных СД с явлениями сердечной недостаточности [1].

Одним из β-адреноблокаторов, рекомендованных к применению у больных СД с сердечной недостаточностью является высоколипофильный неселективный β-адреноблокатор с α1-блокирующей активностью 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 безопасность применения карведилола с точки зрения его воздействия на количество и выраженность гипогликемических эпизодов у больных СД 2 с сердечной недостаточностью, получающих терапию АПФ-ингибиторами.

## Материалы и методы

Группа обследованных пациентов состояла из 13 больных сахарным диабетом 2 типа с сердечной недостаточностью, обусловленной наличием ишемической болезни сердца. Критерием включения было наличие у больных фракции выброса левого желудочка менее 45% и наличие клинических признаков сердечной недостаточности: снижение толерантности к физической нагрузке, одышка при физической нагрузке, жесткого дыхания в легких при аускультации и отеков нижних конечностей.

Группа состояла из 10 мужчин и 3 женщин, возраст которых колебался от 51 до 70 лет, средний возраст – 59,8±6,7 лет. Гипертоническая болезнь 2–3-й ст. отмечалась у 10 больных. У 3 больных подъем артериального давления был связан с наличием у них диабетической нефропатии. Ни у одного из больных не было выявлено признаков почечной недостаточности. Среди обследованных больных ожирение было отмечено у 10 больных (ожирение 1-й ст. – 8 человек, 2-й ст. – 2 человека). Все больные до включения в исследование получали АПФ-ингибиторы (периндоприл – 2 человека и эналаприл – 11 человек) и β-адреноблокаторы (атенолол – 9 человек, метопролол – 3 человека, бисопролол – 1 человек). Терапия пероральными сахароснижающими препаратами проводилась у 2 больных (сульфаниламиды – у 1 человека, бигуаниды + сульфаниламиды – у 1 человека). 7 человек находились на инсулинотерапии, комбинированную терапию (ПССП + инсулинотерапия) получали 4 человека. Средний уровень гликемии при включении в исследование составил – 7,1±2,1 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин – 8,4±1,4%. Анамнез гипогликемий отмечался у 4 больных. Ни у одного из больных не было анамнеза 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 β-адреноблокатора на карведилол (талитон, фирмы ЭГИС), средняя продолжительность терапии – 62,0±17,4 дня, средняя доза карведилола – 25±12,5 мг/сутки и заключительное обследование после отмены кар-

ведилола и возвращения к исходной терапии (средняя продолжительность –  $56,5 \pm 21,8$  дня).

Каждое из обследований включало в себя следующие исследования.

1. **Эхокардиография** проводилась по методу Симпсона на аппарате «HDI-5000с» фирмы ATL (США) с использованием трансторакального мультимодального датчика P4-2.

2. **Оценка диастолической дисфункции миокарда** проводилась в импульсно-волновом режиме доплер-эхокардиографического исследования с учетом Национальных рекомендаций ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр, 2002) с помощью измерений 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 Е/А > 1.

3. **Контроль артериального давления.** Измерение АД проводилось аускультативным методом Короткова в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации сердца (American Heart Association, 1981) и Всемирной организации здравоохранения (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 минут, создавая 288 записей за 24 часа. Все данные хранятся в памяти монитора. Исследование проводилось в течение трех суток.

В результате мониторинга рассчитывались следующие показатели:

- средние показатели гликемии натощак;
- средние показатели гликемии через 2 часа после еды;
- количество эпизодов снижения гликемии ниже физиологического уровня (<4,5 ммоль/л);
- общая продолжительность эпизодов снижения гликемии <4,5 ммоль/л в минутах;
- количество тяжелых гипогликемических эпизодов (гликемия <2,5 ммоль/л).

5. **Определение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c).** Определение гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в капиллярной крови методом катионной хроматографии проводилось на аппарате «Dia Stat» фирмы «Bio-Rad» (Германия).

Статистическая обработка данных проведена с помощью прикладных программ SPSS 12. Данные представлены как

средние и стандартные отклонения ( $M \pm SD$ ). Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

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

Средние показатели гликемии натощак и через 2 часа после еды у больных СД 2 с сердечной недостаточностью до, во время и после лечения карведилолом не изменились ( $p > 0,05$ ). На всех этапах обследования не было зафиксировано и достоверной динамики гликозилированного гемоглобина (табл. 2). Полученные данные свидетельствуют о том, что смена группы  $\beta$ -адреноблокаторов не сопровождалась существенным изменением показателей компенсации углеводного обмена у больных СД с сердечной недостаточностью.

При анализе данных мониторинга концентрации глюкозы в крови с помощью системы CGMS были получены следующие данные.

Замена исходного  $\beta$ -адреноблокатора на карведилол сопровождалась статистически достоверным уменьшением среднего количества эпизодов снижения гликемии ниже физиологического уровня (гликемия < 4,5 ммоль/л) (исходно –  $2,1 \pm 1,9$  эпизода/человека; на карведилоле –  $0,2 \pm 0,4$  эпизода/человека,  $p < 0,05$ ). После отмены карведилола отмечалось увеличение случаев гликемии < 4,5 ммоль/л ( $0,8 \pm 0,9$  эпизода/человека,  $p < 0,05$ ) (рис. 1).

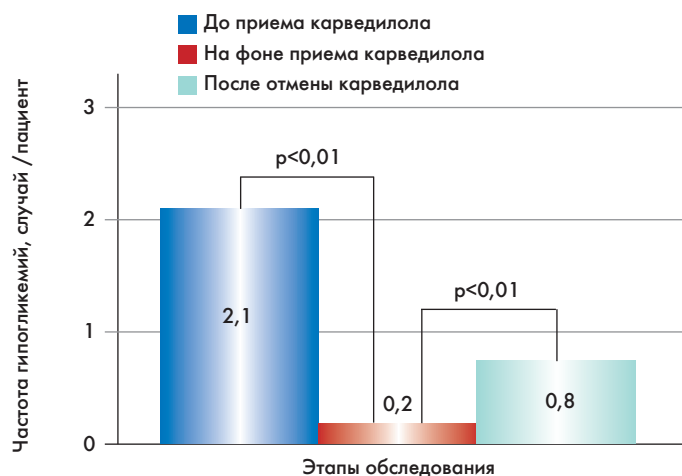


Рис. 1. Частота эпизодов снижения гликемии ниже физиологического уровня (< 4,5 ммоль/л) у больных сахарным диабетом 2 типа с сердечной недостаточностью до, на фоне и после лечения карведилолом

Таблица 1

Сравнительная характеристика уровня АД у обследованных больных СД до, во время и после лечения их карведилолом					
Параметры	До лечения карведилолом	На терапии карведилолом	p	После отмены карведилола	p
САД, мм рт. ст.	$134,6 \pm 8,0$	$134,5 \pm 8,5$	$p > 0,05$	$135,6 \pm 5,0$	$p > 0,05$
ДАД, мм рт. ст.	$86,5 \pm 4,7$	$84,1 \pm 3,8$	$p > 0,05$	$83,1 \pm 4,6$	$p > 0,05$

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей углеводного обмена у обследованных больных до, во время и после лечения их карведилолом					
Параметры	До лечения карведилолом	На терапии карведилолом	p	После отмены карведилола	p
Гликемия натощак, ммоль/л	$7,1 \pm 2,1$	$8,3 \pm 1,2$	$p > 0,05$	$8,6 \pm 2,3$	$p > 0,05$
Гликемия через 2 ч после еды, ммоль/л	$9,3 \pm 2,4$	$10,2 \pm 2,8$	$p > 0,05$	$10,1 \pm 2,4$	$p > 0,05$
HbA1c, %	$8,4 \pm 1,4$	$8,4 \pm 2,6$	$p > 0,05$	$8,1 \pm 1,7$	$p > 0,05$

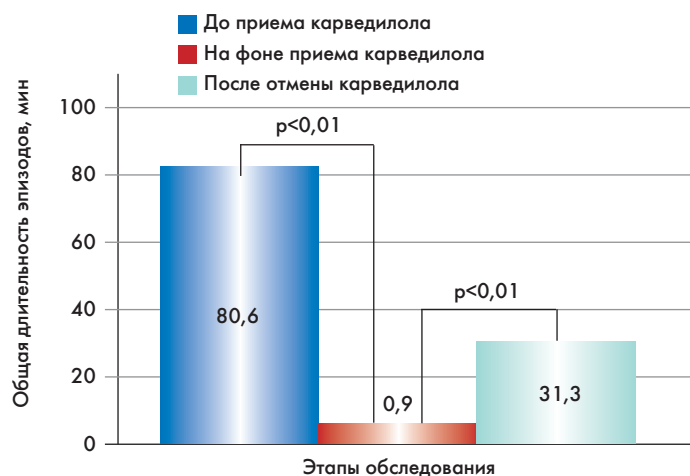


Рис. 2. Общая продолжительность эпизодов снижения гликемии ниже физиологического уровня (< 4,5 ммоль/л) у больных сахарным диабетом 2 типа с сердечной недостаточностью до, на фоне и после лечения карведилолом

Прием карведилола повлиял на общую длительность эпизодов, сопровождающихся низким уровнем гликемии. 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 эпизодов гликемии < 4,5 ммоль/л до  $0,9 \pm 2,0$  мин. При возврате к исходной терапии зарегистрировано статистически достоверное нарастание продолжительности периодов гликемии ниже физиологического уровня 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 полученных результатов и выводы

Результаты проведенного исследования оказались для нас достаточно неожиданными.

Можно было предположить, что дополнительный  $\alpha_1$ -блокирующий эффект у неселективного  $\beta$ -адреноблокатора в лучшем случае как-то сгладит нежелательные последствия его применения в отношении проявлений гипогликемии. Максимум, на который можно было рассчитывать, это то, что влияние карведилола на гипогликемию не будет существенно отличаться от аналогичного влияния селективных  $\beta$ -адреноблокаторов.

Однако мы «просчитались». Замена селективных  $\beta$ -адреноблокаторов на карведилол сопровождалась достоверным объективным уменьшением частоты возникновения и снижением длительности эпизодов гипогликемии. Более того, при применении карведилола полностью исчезали тяжелые формы гипогликемических состояний, которые до начала приема карведилола отмечались, а после его отмены вновь появлялись у больных на фоне приема селективных  $\beta$ -адреноблокаторов.

Впервые данные нашего исследования о влиянии карведилола на проявления гипогликемии у больных сахарным диабетом с сердечной недостаточностью, получающих терапию АПФ-ингибиторами, были доложены на Российском съезде кардиологов в сентябре 2006 г.

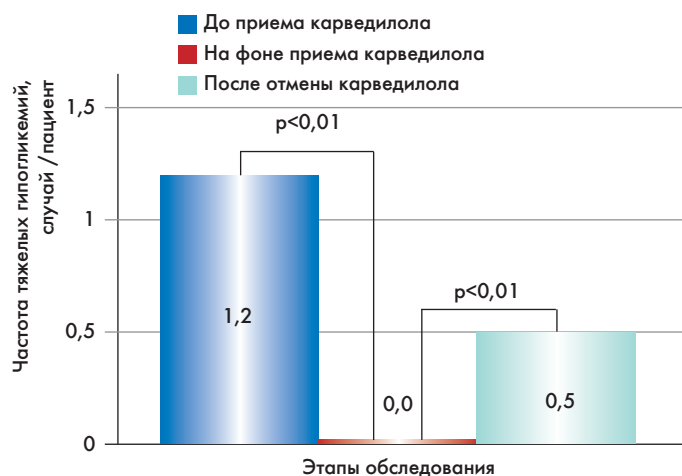


Рис. 3. Частота эпизодов тяжелой гипогликемии (гликемия < 2,5 ммоль/л) у больных сахарным диабетом 2 типа с сердечной недостаточностью до, на фоне и после лечения карведилолом

Год спустя, в сентябре 2007 г. в журнале «Diabetes, Obesity and Metabolism» впервые были опубликованы данные о сравнении влияния карведилола и метопролола на показатели гипогликемии у больных сахарным диабетом 2 типа, получавших терапию, блокирующую активность ренин-ангиотензиновой системы (АПФ-ингибиторы и/или АТ-блокаторы) [2].

Эти результаты были получены в рамках первого рандомизированного, двойного-слепого, многоцентрового, самого крупного в настоящее время контролируемого клинического исследования «Гликемический контроль при Сахарном диабете: Сравнение Карведилола и Метопролола у Гипертоников (The Glycemic Effect in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives – GEMINI). В исследовании сравнивался метаболический эффект добавления вышеуказанных  $\beta$ -адреноблокаторов к лечению лиц с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией, уже получающих блокаторы ренин-ангиотензиновой системы [2]. В исследование были включены 1210 больных, из которых 726 после рандомизации получали метопролол (средняя доза 104,7 мг/сут), 424 – карведилол (средняя доза 15,6 мг/сут).

Исследование GEMINI продолжалось 5 месяцев. Первые результаты были подведены еще в 2004 г. [3]. Было обнаружено, что добавление метопролола и карведилола в одинаковой степени снижали систолическое и диастолическое давление. Однако метаболические последствия добавления этих  $\beta$ -адреноблокаторов оказались различными. Так, при приеме карведилола в отличие от метопролола отмечался достоверно более стабильный уровень гликированного гемоглобина  $A_{1c}$  (средние сдвиги  $HbA_{1c}$  на карведилоле 0,02%,  $p = 0,65$ ; на метопрололе – 0,15%,  $p < 0,001$ ); достоверное снижение резистентности к инсулину (на карведилоле резистентность снижалась на 9,1%,  $p = 0,004$ ; на метопрололе – на 2%,  $p = 0,48$ ); достоверно более выраженное снижение микроальбуминурии (на карведилоле на 14%,  $p < 0,01$ ; на метопрололе на 2,5%,  $p = NS$ ) и достоверно более медленное появление новых случаев микроальбуминурии (на 40% меньше при приеме карведилола по сравнению с метопрололом;  $p = 0,04$ ).

Кроме того, в исследовании GEMINI с помощью специального опросника оценивалась выраженность клинической симптоматики сахарного диабета, сгруппированной в 8 групп, отражающих различные стороны психического состояния, нейропатии, кардиологии, офтальмологии, гипергликемии и гипогликемии. Именно этот фрагмент исследования был опубликован в 2007 г.

По данным опросника GEMINI, добавление карведилола к терапии больных сахарным диабетом 2 типа вело к достоверному уменьшению частоты появления симптомов гипогликемии ( $-12$ ; 95% CI  $-0,23$ ,  $-0,02$ ;  $p=0,02$ ). При добавлении метопролола каких-либо достоверных сдвигов в частоте симптомов гипогликемий выявлено не было ( $0$ ,  $-0,08$ ,  $0,08$ ;  $p=0,98$ ) (№ 3). В то же время при использовании объективных данных об уровнях гликемии, получаемых при контроле глюкозы крови в течение дня самими больными, достоверных отличий по частоте гипогликемий получено не было. Так, бессимптомная гипогликемия отмечалась у 11,6% больных на карведилоле и у 10,3% больных на метопрололе ( $p=0,46$ ). Объективно подтвержденные симптомы гипогликемии на карведилоле отмечались у 8,4% больных, а на метопрололе – у 8,8% ( $p=0,81$ ).

Несмотря на то, что авторы исследования GEMINI подчеркивают, что методически оценка эпизодов гипогликемии в их исследовании была недостаточно совершенна, из него вполне очевидно вытекает заключение о том, что карведилол в отношении гипогликемий, по крайней мере, не более опасен, чем метопролол. Это принципиально важно, так как неселективные  $\beta$ -блокаторы традиционно рассматриваются как препараты, ухудшающие прогноз гипогликемий у больных сахарным диабетом.

Выводы нашего исследования не противоречат по большому счету американскому GEMINI. Безусловно, карведилол не более опасен в изучаемом плане, чем метопролол. Более того, он достоверно более безопасен. Различие в формулировке выводов наиболее вероятно вытекает из различия примененных методов оценки гипогликемий. Очевидно, что, используя более высокие технологии, продвигаясь в изучаемой проблеме на несколько шагов дальше.

Только последующие исследования смогут достоверно объяснить механизмы обнаруженной «гипогликемической» безопасности карведилола в условиях сердечной недостаточности.

Карведилол отличается от всех других  $\beta$ -адреноблокаторов рядом дополнительных свойств, которые, вероятно, имеют клиническое значение: он оказывает  $\alpha_1$ -адреноблоки-

рующее действие, отличается высокой липофильностью, предупреждает развитие толерантности к нитратам и проявляет выраженную антиоксидантную активность. По степени липофильности он превосходит все липофильные  $\beta$ -адреноблокаторы: ацебутолол, бетаксоллол, биспролол, метопролол, тимолол [4]. Доказано, что липофильные  $\beta$ -адреноблокаторы, которые способны более легко проникать через гематоэнцефалический барьер, повышают активность вагуса, снижают возможность желудочковой фибрилляции и снижают риск внезапной смерти [5, 6–10].

Основные механизмы развития «гипогликемической» безопасности карведилола могут включать в себя повышение доставки глюкозы в центры головного мозга в связи с увеличением под его влиянием церебрального кровотока [4], увеличение при его приеме более выраженной специфической компенсаторной реакции ЦНС на снижение уровня глюкозы в крови и увеличение секреции глюкагона в ответ на гипогликемическую стимуляцию кровотока [11].

В заключение хочется напомнить, что только карведилол достоверно улучшает прогноз больных с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с сахарным диабетом. Ни биспролол, ни метопролол CR/ XL не оказывают существенного влияния на течение ХСН у больных сахарным диабетом [4]. А 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.

## Выводы исследования

1. Карведилол, неселективный  $\beta$ -адреноблокатор с  $\alpha_1$ -активностью уменьшает риск развития гипогликемий по сравнению с селективными  $\beta$ -адреноблокаторами при совместном использовании с АПФ-ингибиторами у больных с сахарным диабетом и хронической сердечной недостаточностью.

2. Карведилол является препаратом первого выбора при лечении сердечной недостаточности при сахарном диабете 2 типа.

## Литература

- Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: full text. Eur Heart J 2007; 1-72.
- J.B. McGill, G.L. Bakris, V. Fonseca, P. Raskin et al:  $\beta$ -blocker use and diabetes symptom score: results from the GEMINI study. Diabetes, Obesity and Metabolism 9: 408-417, 2007.
- G.L. Bakris, V. Fonseca, RE Katholi et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. JAMA 292: 2227-2236, 2004.
- Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, И.С. Дедова, Е.В. Тарыкина. Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: место карведилола. Кардиология 12: 2006.
- Kendall MJ, Lynch KP, Hjalmarson A, Kjekshus J.  $\beta$ -blockers and sudden cardiac death. Annals of Internal Medicine. 123: 358-367, 1995.
- Skinner JE, Regulation of cardiac vulnerability by the cerebral defence system. JACC 5: 88B-94B, 1985.
- Townend JN, Litter WA. Cardiac vagal activity: a target for intervention in heart disease. Lancet 345: 937-938, 1995.
- Delsperger KC, Martins JB, Clothier JL, Marcus ML. 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 82: 941-950, 1990.
- Parker GW, Michael LH, Hartley CJ, Skinner JE, Entman MC. Central beta-adrenergic mechanisms may modulate ischemic ventricular fibrillation in pigs. Circulation Research, 66: 259-270, 1990.
- Ablad B, Bjuro T, Bjorkman JA, Edstrom T, Olsson G. Role of central nervous beta-adrenoreceptors in the prevention of ventricular fibrillation through the augmentation of cardiac vagal tone. JACC 17: 165A, 1991.
- Robert P. Hoffman, CA Sinkey, JM Dopp and BG Phillips. System and local adrenergic regulation of muscle glucose utilization during hypoglycemia in healthy subjects. Diabetes 51: 734-742, 2002.