

**β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

*В статье оценена безопасность применения β-адреноблокатора карведилола у 53 больных сахарным диабетом 2 типа с сердечной недостаточностью. Данными исследованиями доказано, что карведилол, неселективный β-адреноблокатор с α<sub>1</sub>-активностью уменьшает риск развития гипогликемий, по сравнению с селективными β-адреноблокаторами при совместном использовании с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента у больных с сахарным диабетом и хронической сердечной недостаточностью.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, сердечная недостаточность, карведилол, гипогликемия.

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 ИАПФ обусловлено тем, что в последние несколько лет на основании результатов ряда широкомасштабных исследований достоверно доказано, что гипогликемии являются независимым фактором риска сердечнососудистой смертности [2, 3]. В вышеуказанных рекомендациях 2007 г. подчеркивается настоятельная необходимость тщательного мониторинга уровня глюкозы крови при назначении ИАПФ 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 [4]. 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 [5].

Потенциальная опасность гипогликемий у больных СД с сердечной недостаточностью, получающих ИАПФ, может возрасти при добавлении к терапии β-адреноблокаторов [6].

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 β<sub>2</sub>-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 [7, 8]. В связи с этим рекомендации 2007 г. подчеркивают необходимость их использования на фоне терапии ИАПФ у больных СД с явлениями сердечной недостаточности [1]: β-блокаторы снижают утилизацию свободных жирных кислот миокардом и, соответственно, изменяют пути метаболизма у больных СД 2 типа. Применение β-блокаторов у больных СД и сердечной недостаточностью специально не изучалось. В крупных исследованиях в подгруппах больных СД β-блокаторы снижали смертность и уменьшали симптомы среднетяжелой и тяжелой сердечной недостаточности. Их эффективность была сопоставимой у пациентов с СД и без него. У больных СД смертность значительно выше, поэтому количество больных, которых необходимо пролечить для профилактики одного случая смерти, наоборот, ниже. С учетом результатов клинических исследований, для лечения сердечной недостаточности у больных СД могут быть рекомендованы следующие β-блокаторы: метопролол (MERIT-HF), бисопролол (CIBIS II) и карведилол (COPERNICUS и COMET) [1].

Одним из β-адреноблокаторов, рекомендованных к применению у больных СД с сердечной недостаточностью, является высоколипофильный неселективный β-адреноблокатор с α<sub>1</sub>-блокирующей активностью карведилол [9, 10]. К сожалению, адекватные сведения о влиянии карведилола на частоту развития гипогликемий у больных СД с сердечной недостаточностью практически отсутствуют.

**Цель настоящего исследования** – оценить безопасность применения карведилола с точки зрения его воздействия на количество и выраженность гипогликемических эпизодов у больных СД 2 типа с сердечной недостаточностью, получающих терапию ИАПФ.

**Материал и методы исследования.** Группа обследованных пациентов состояла из 53 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 40 мужчин и 13 женщин, возраст которых колебался от 51 до 70 лет, средний возраст - 59,8±6,7 лет. Артериальная гипертензия 2-3-й ст. отмечалась у 40 больных. У 13 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 40 больных (ожирение 1-й ст. - 32 человека, 2-й ст. - 8 человек). Все больные до включения в исследование получали иэАПФ (периндоприл - 8 человека и эналаприл - 45 человек) и β-адреноблокаторы (атенолол - 38 человек, метопролол - 9 человек, бисопролол - 6 человек). Терапия пероральными сахароснижающими препаратами проводилась у 8 больных (сульфаниламиды - у 6 человека, бигуаниды + сульфаниламиды - у 7 человек). 28 человек находились на инсулинотерапии, комбинированную терапию (пероральные сахароснижающие препараты+инсулинотерапия) получали 17 человек. Средний уровень гликемии при включении в исследование составил - 7,1±2,1 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин - 8,4±1,4%. Анамнез гипогликемий отмечался у 18 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, средняя продолжительность терапии - 62,0±17,4 дня, средняя доза карведилола - 25±12,5 мг/сутки и заключительное обследование после отмены карведилола и возвращения к исходной терапии (средняя продолжительность - 56,5±21,8 дня).

Каждое из обследований включало в себя следующие исследования: эхокардиография проводилась по стандартной методике; контроль артериального давления аускультативным методом Короткова; определение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c); непрерывный мониторинг глюкозы. В результате мониторингов 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).

Статистическая обработка данных проведена с помощью прикладных программ SPSS 12. Данные представлены как средние и стандартные отклонения (M±SD). Достоверными считались различия при p<0,05.

**Результаты исследования и их обсуждение.** При первом, втором и третьем обследовании не отмечалось статистически достоверных различий уровней систолического и диастолического артериального давления.

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. Полученные данные свидетельствуют о том, что смена группы β-адреноблокаторов не сопровождалась существенным изменением показателей компенсации углеводного обмена у больных СД с сердечной недостаточностью.

При анализе данных мониторингов концентрации глюкозы в крови были получены следующие данные: замена исходного β-адреноблокатора на карведилол сопровождалась статистически достоверным уменьшением среднего количества эпизодов снижения гликемии ниже физиологического уровня (гликемия < 4,5 ммоль/л) (исходно - 2,1±1,9 эпизода/человека; на карведилоле - 0,2±0,4 эпизода/человека, p<0,05). После отмены карведилола отмечалось увеличение случаев гликемии < 4,5 ммоль/л (0,8±0,9 эпизода/человека, p<0,05).

Прием карведилола повлиял на общую длительность эпизодов, сопровождающихся низким уровнем гликемии. До назначения карведилола общее время гликемии < 4,5 ммоль/л составило 80,6±105,4 мин. На фоне терапии карведилолом отмечалось достоверное снижение общей продолжительности эпизодов гликемии < 4,5 ммоль/л до 0,9±2,0 мин. При возврате к исходной терапии зарегистрировано статистически достоверное нарастание продолжительности периодов гликемии ниже физиологического уровня до 31,3±51,4 мин.

Эпизоды тяжелой гипогликемии (<2,5 моль/л) отмечались до приема карведилола (1,2±1,6 эпизода/человека) и после его отмены (0,5±0,8 эпизода/человека), на фоне терапии карведилолом случаи тяжелой гипогликемии не зарегистрированы.

Прием карведилола сопровождался более благоприятной динамикой морфофункциональных параметров сердца: к концу наблюдения отмечалось постепенное восстановление сократительной способности миокарда, что характеризовалось повышением фракцией выброса левого желудочка (на 12%). Конечно-диастолический размер левого желудочка изменялся недостоверно.

Следовательно, можно было предположить, что дополнительный α<sub>1</sub>-блокирующий эффект у неселективного β-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 β-адреноблокаторов.

Однако, замена селективных β-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 β-адреноблокаторов.

Карведилол отличается от всех других β-адреноблокаторов рядом дополнительных свойств, которые имеют клиническое значение: оказывает α<sub>1</sub>-адреноблокирующее действие, отличается высокой липофильностью, предупреждает развитие толерантности к нитратам и проявляет выраженную антиоксидантную активность. По степени липофильности он превосходит все липофильные β-адреноблокаторы: ацебутолол, бетаксол, биспролол, метопролол, тимолол [4]. Доказано, что липофильные β-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 центральной нервной системы на

снижение уровня глюкозы в крови и увеличение секреции глюкагона в ответ на гипогликемическую стимуляцию кровотока [11].

Таким образом, карведилол, неселективный  $\beta$ -адреноблокатор с  $\alpha_1$ -активностью уменьшает риск развития гипогликемий, по сравнению с селективными  $\beta$ -адреноблокаторами при совместном использовании с иАПФ у больных с сахарным диабетом и хронической сердечной недостаточностью. Карведилол является препаратом первого выбора при лечении сердечной недостаточности при сахарном диабете 2 типа.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: full 7. Text // Eur Heart J 2007; 1-72.
2. Александров А.А., Шацкая О.А., Кухаренко С.С. и др. Сердечная недостаточность, сахарный диабет, бета-блокаторы и риск гипогликемий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2008. - Т. 4. - № 3. - С. 47-51.
3. Атрощенко Е.С. Сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2 типа: проблемы и решения // Журнал сердечная недостаточность. - 2008. - Т. 9. - № 6. - С. 300-303.
4. Кудинова С.П., Савина Н.М., Гладких А.С., Байдина О.И., Сидоренко Б.А. Хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2 типа: особенности клинического течения // Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 2009. - № 4. - С. 46-50.
5. Литяева Т.Ю. Хроническая сердечная недостаточность в популяции больных сахарным диабетом 2 типа // Журнал сердечная недостаточность. - 2010. - Т. 11. - № 4. - С. 213-215.
6. Стронгин Л.Г., Починка И.Г., Коньшева М.С. и др. Гликемический контроль и течение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. - 2012. - № 2. - С. 17-21.
7. Цапаева Н.Л., Козич И.А., Колядко М.Г., Русских И.И. Влияние различных доз карведилола на функциональное состояние эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа // Кардиология в Беларуси. - 2012. - № 1. - С. 74-82.
8. Kveiborg B, Hermann TS, Major-Pedersen A, Christiansen B, Rask-Madsen C, Raunsø J, Køber L. Metoprolol compared to carvedilol deteriorates insulin-stimulated endothelial function in patients with type 2 diabetes - a randomized study // Cardiovasc Diabetol. 2010 May 25;9:21.
9. Phillips RA, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Bell DS. et al // Demographic analyses of the effects of carvedilol vs metoprolol on glycemic control and insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes and hypertension in the Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives (GEMINI) study // J Cardiometab Syndr. 2008 Fall;3(4):211-7.
10. Del Sindaco D, Pulignano G, Cioffi G, Tarantini L, Di Lenarda A, De Feo S. et al. Safety and efficacy of carvedilol in very elderly diabetic patients with heart failure // J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2007 Sep;8(9):675-82.

#### **2 ТИП ҚАНТ ДИАБЕТИ НАУҚАСТАРЫНЫҢ ЖҮРЕК ЖЕТІСПЕУШІЛІГІ ЖАҒДАЙЫНДАҒЫ $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРЛАР**

Мақалада жүрек жетімсіздігі бар 2-тип қант диабетімен ауыратын 53 науқастың карведилол  $\beta$ -адреноблокаторын қолданғандағы қауіпсіздік бағаланған. Бұл зерттеумен қант диабеті мен жүрек жетімсіздігі науқастарында ангиотензинге айналдырушы ферментті бірлесіп пайдаланған жағдайда карведилолдың,  $\alpha_1$ -активті селективті емес  $\beta$ -адреноблокатордың селективті  $\beta$ -адреноблокатормен салыстырғанда гипогликемияның даму қаупін төмендететіні дәлелденіп отыр.

**Кілт сөздер:** 2-тип қант диабеті, жүрек жетімсіздігі, карведилол, гипогликемия.

#### **B-ADRENOBLOCKER AT THE HEART FAILURE AT PATIENTS WITH THE DIABETES MELLITUS 2 TYPES**

In article safety of application  $\beta$ -adrenoblocker carvedilol at 53 patients with a diabetes mellitus 2 types with a heart failure is estimated. By these researches it is proved that carvedilol, not selective  $\beta$ -adrenoblocker with  $\alpha_1$ -activity reduces risk of development of hypoglycemia, in comparison with selective  $\beta$ -adrenoblocker when sharing with inhibitors of angiotensin converting enzyme at patients with a diabetes mellitus and a chronic heart failure.

**Key words:** diabetes mellitus 2 types, heart failure, carvedilol, hypoglycemia.