Оптимизация фармакотерапии у больных сахарным диабетом 2 типа с инфарктом миокарда или с нестабильной стенокардией в анамнезе

Л.А. Иванова

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

Сахарный диабет (СД) 2 типа встречается у 1/5 больных с острыми коронарными синдромами (ОКС), являясь независимым предиктором неблагоприятных исходов. СД ассоциируется с более тяжелым коронарным атеросклерозом, большей частотой и выраженностью сопутствующей патологии и худшими отдаленными результатами коронарной реваскуляризации, особенно баллонной ангиопластитки [1]. Это указывает на важную роль медикаментозной терапии ОКС у больных СД 2 типа, особенности ведения которых не представлены в современных рекомендациях [2,3]. Клинико-гемодинамические, антиремоделирующий и метаболические эффекты, влияние на прогноз отдельных β-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и их комбинаций у больных с ОКС ранее не сравнивались. При этом вполне вероятно, что оптимально подобранная фармакотерапия способна снизить риск неблагоприятных исходов у больных СД 2 типа, осложнившимся ОКС.

Цель исследования – разработка оптимальной медикаментозной терапии у больных СД 2 типа, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST или нестабильную стенокардию (НС).

Материал и методы

Обследовано 477 больных (326 мужчин и 151 женщина) СД 2 типа в возрасте от 39 до 74 лет (в среднем 61,8±4,7 года), получавших стационарное лечение по поводу ИМ с подъемами сегмента ST (n=132) или НС (n=344), которые дифференцировали с помощью клинических, инструментальных и биохимических методов [4]. В работу не включали больных с противопоказаниями к применению β-адреноблокаторов и/или ингибиторов АПФ, тяжелыми заболеваниями внутренних органов с нарушением их функции, которые могли повлиять на результаты исследования, постоянной формой фибрилляции предсердий, лиц в возрасте 75 лет и старше. Кроме стандартной терапии ИМ больным случайным образом назначали бисопролол в дозе, титровавшейся до 5–10 мг/сут (1-я группа, n=44), эналаприл – до 10–20 мг/сут (2-я группа, n=45) или их комбинацию (3-я группа, n=43). Пациенты с НС кроме общепринятого лечения получали метопролол CR/XL – до 100–200 мг/сутки (4-я группа, n=42), бисопролол – до 5–10 мг/сут (5-я группа, n=44), карведилол – до 25–50 мг/сут (6-я группа, n=43) или комбинацию бисопролола с периндоприлом (9-я группа, n=44). Контролем служили пациенты, получавшие атенолол до 50–100 мг/сут после ИМ (10-я группа, n=43) или НС (11-я группа, n=44). Лечение выбранными препаратами начинали после стабилизации состояния – на 2–3-й неделе от начала ОКС, при необходимости заменяя ими первоначально назначенный β-адреноблокатор или иАПФ.

В начале контролируемой терапии и через 6 мес ее проведения во всех случаях выполнялись эхокардиография в М- и В-режимах, а также допплер-эхокардиография на ультразвуковом аппарате «Combison 420» (Австрия) датчиком 3,5 МГц по стандартной методике. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки, задней стенки левого желудочка, рассчитывали конечный диастолический и конечный систолический его размеры, фракцию выброса. Диастолическую функцию левого желудочка оценивали по допплеровскому трансмитральному спектру, измеряя максимальные скорости кровотока в период раннего и предсердного наполнения, вычисляя их соотношение.

У всех больных оценивались изменения уровней общего холестерина (ХС) липопротеидов низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП), триглицеридов (ТГ) в плазме. У больных, перенесших ИМ, в динамике исследовали уровень глюкозы в плазме натощак, после еды и перед сном, а у больных с эпизодом НС – только натощак. У выживших после ИМ изучали частоту микроальбуминурии, уровень протеинурии, скорость клубочковой фильтрации, уровень креатинина в крови, а также частоту ретинопатии в динамике.

У всех больных оценивали дистанцию 6-минутной ходьбы, показатели клинического состояния и качества жизни до и в конце лечения [5]. В процессе контролируемой терапии после ИМ регистрировали общую смертность, смертность от сердечно-сосудистых причин и СД, частоту госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности и повторных ИМ. После эпизода НС отмечали смертность от сердечно-сосудистых причин, частоту повторных госпитализаций по поводу НС и случаев развития ИМ.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ SPSS 12.0. Все данные представлены как M±m. Достоверность различий показателей по количественным признакам определяли с использованием критерия t Стьюдента с поправкой Бонферрони, по качественным признакам – по тесту χ^2. Статистическую достоверность устанавливали с помощью двустороннего сравнения ($p<0,025$).

Таблица 1

Динамика показателей систолической и диастолической функций левого желудочка на фоне лечения эналаприлом, бисопрололом и их комбинацией у больных, перенесших ИМ (M±m)

Группа	Вид лечения	ФВ ЛЖ, %	Ve/Va, ед.
1-я	исходно (n=45)	45,8±2,7	2,19±0,09
	эналаприл (n=43)	50,0±2,9	1,76±0,07*
2-я	исходно (n=44)	45,3±2,7	2,42±0,11
	бисопролол (n=42)	51,1±2,8*	2,50±0,12
3-я	исходно (n=43)	48,8±2,8	2,29±0,10
	эналаприл + бисопролол (n=42)	55,1±3,0*	1,95±0,08*
10-я (контрольная)	исходно (n=43)	45,8±2,7	2,22±0,09
	атенолол (n=40)	47,2±2,8	2,24±0,09

Примечание. Здесь и в табл. 3: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; Ve/Va – соотношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения левого желудочка; * достоверность различий (p<0,025) по сравнению с исходным значением.

Результаты исследования

После рандомизации группы больных ИМ (1–3-я и 10-я), а также перенесших НС (4–9-я и 11-я) оказались сопоставимыми по ряду демографических, клинических и эхокардиографических показателей. Группы больных с ИМ существенно не различались по его локализации и частоте проведения тромболитической терапии.

Результаты лечения больных СД 2 типа, перенесших ИМ. Прием бисопролола, эналаприла или их комбинации в течение 6 мес после ИМ сопровождался достоверным увеличением средних значений фракции выброса левого желудочка на 9,2, 11,7 и 12,9% соответственно. В то же время в группе лечения атенололом этот показатель изменялся несущественно (+ 3,1%). Соотношение пиковых скоростей раннего и позднего предсердного наполнения левого желудочка значительно улучшалось под действием эналаприла (-19,6%) и его комбинации с бисопрололом (-14,8%), но имело тенденцию к ухудшению при приеме бисопролола (+9,5%) и атенолола (+1,8%) (табл.1).

Динамика всех исследовавшихся показателей липидного обмена на фоне лечения эналаприлом, бисопрололом, их комбинацией или атенололом не достигала статистической значимости. Из показателей углеводного обмена достоверно изменялся лишь уровень глюкозы после еды, который снижался на 12,6% при приеме эналаприла по сравнению с исходными данными.

Количество пациентов с микроальбуминурией значительно снижалось под влиянием эналаприла (на 22,2%) и его комбинации с бисопрололом (на 11,8%). При этом уменьшалась экскреция белка с мочой (на 14,1 и 14,2%), увеличивалась скорость клубочковой фильтрации (на 30,8 и 25,3% соответственно).

При исследовании глазного дна в динамике не отмечалось прогрессирования ретинопатии в каждой из групп пациентов.

Дистанция 6-минутной ходьбы существенно возрастала на фоне приема бисопролола (на 57,4%) и его комбинации с эналаприлом (на 59,9%), но мало изменялась при приеме эналаприла (+8,3%) или атенолола (+15%). Только в группе комбинированной терапии достигалось значительное превосходство перед контрольной. Средний балл по шкале оценки клинического состояния достоверно уменьшался у пациентов 1–3-й и 10-й групп на 41,1, 50,0, 53,8 и 36,3%, однако только при комбинированной терапии средний балл значительно больше уменьшался по сравнению с контролем. Показатель качества жизни достоверно улучшался (снижался) в 1-й и 2-й группах (на 32,1 и 21,5% соответственно по сравнению с исходными данными), но только в 3-й группе значительно по сравнению с контролем (44% против 3,2%).

Влияние лечения эналаприлом, бисопрололом и их комбинацией на частоту сердечно-сосудистых осложнений и смертность больных СД 2 типа, перенесших ИМ, представлено в табл. 2. При лечении бисопрололом и его комбинацией с эналаприлом отмечалось существенное снижение количества госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности.

Результаты лечения больных СД 2 типа, перенесших НС. Через 6 месяцев лечения после эпизода НС β-адреноблокаторами, метопрололом CR/XL, бисопрололом, карведилолом отмечалось статистически значимое увеличение средних значений фракции выброса левого желудочка на 12,5, 14,6 и 16,2% соответственно, тогда как атенолол практически не влиял на этот показатель (+3,5%). Ингибиторы АПФ каптоприл и периндоприл, а также комбинация периндоприла с бисопрололом обеспечивали достоверное увеличение фракции выброса левого желудочка на 9,9, 10,2 и 18,8% соответственно. Соотношение пиковых скоростей раннего и предсердного наполнения левого желудочка значительно снижалось в 6, 7, 8 и 9-й группах на 16,9, 18,9, 19,1 и 14,0% соответственно (табл. 3).

Динамика всех исследовавшихся показателей липидного и углеводного обмена при длительном лечении каждым из 4 β-адреноблокаторов, каждым из 2 иАПФ или комбинаций периндоприла с бисопрололом не достигала статистической значимости.

Таблица 2

Частота сердечно-сосудистых осложнений на фоне лечения эналаприлом, бисопрололом и их комбинацией больных, перенесших ИМ (M±m)

Показатель	Эналаприл (n=45)	Бисопролол (n=44)	Эналаприл + бисопролол (n=45)	Атенолол (контроль) (n=45)
Общая смертность	2	2	1	3
Смерть от сердечно-сосудистых причин	2	2	1	3
Смерть от СД	0	0	0	0
Госпитализация по поводу хронической сердечной недостаточности	10	5*	5*	16
Повторный ИМ	4	3	2	6

Примечание. Здесь и в табл. 4: *p<0,025 при сравнении с контрольной группой.

Дистанция 6-минутной ходьбы имела тенденцию к увеличению на фоне приема каждого из β-адреноблокаторов (на 9,3–10%), каптоприла (на 8,5%) и периндоприла (на 9,4%), что не обеспечивало преимущества этим вариантам лечения по сравнению с контролем. Комбинированная терапия периндоприлом и бисопрололом сопровождалась значительным увеличением (на 12,6%) дистанции 6-минутной ходьбы по сравнению с исходным уровнем.

Влияние терапии отдельными β-адреноблокаторами, иАПФ и их комбинацией на прогноз больных СД 2 типа, перенесших НС, отражено в табл. 4. При лечении комбинацией периндоприла с бисопрололом отмечалось существенное снижение количества госпитализаций по поводу НС.

Обсуждение

Полученные результаты дополняют известные стандарты медицинской помощи больным СД [6] применительно к ведению пациентов, перенесших ОКС. Показано, что исследовавшиеся β-адреноблокаторы (кроме атенолола) и иАПФ существенно улучшают систолическую функцию левого желудочка у больных СД 2 типа, перенесших ИМ или эпизод НС. Наблюдавшееся различие, вероятно, связано с гидрофильностью атенолола, уступающего липофильным β-адреноблокаторам в способности накапливаться в тканях и оказывать кардиопротективное действие [7]. Именно липофильность является общим свойством β-адреноблокаторов, улучшающих прогноз больных с хронической сердечной недостаточностью, в том числе после перенесенного ИМ [8, 9].

Диастолическую функцию левого желудочка у пациентов, перенесших ОКС, улучшали как гидрофильные (каптоприл и эналаприл), так и липофильный (периндоприл) ингибиторы АПФ, а также неселективный α- и β-адреноблокатор карведилол. Полученные нами данные о неспособности большинства β-адреноблокаторов улучшать диастолическую функцию левого желудочка согласуются с результатами других исследований [10]. По-видимому, кардиогемодинамические эффекты иАПФ можно рассматривать как свойство всего этого класса препаратов. Напротив, следует учитывать различия в действии отдельных β-адреноблокаторов у пациентов, перенесших ОКС, на фоне СД 2 типа.

В нашем исследовании комбинированная терапия β-адреноблокатором и иАПФ обеспечивала выраженное улучшение систолической и диастолической

Таблица 3

Динамика показателей систолической и диастолической функций левого желудочка на фоне лечения β-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ и их комбинацией у больных, перенесших НС (M±m)

Группа	Вид лечения	ФВ ЛЖ, %	Ve/Va, ед.
4-я	исходно (n=42)	51,5±1,3	1,33±0,09
	метопролол CR/XL (n=40)	57,9±1,6*	1,28±0,09
5-я	исходно (n=44)	51,1±1,4	1,32±0,10
	бисопролол (n=42)	58,6±1,6*	1,36±0,11
6-я	исходно (n=43)	51,6±1,2	1,36±0,12
	карведилол (n=41)	60,0±1,5*	1,13±0,08*
7-я	исходно (n=42)	50,8±1,7	1,37±0,11
	каптоприл (n=39)	55,8±1,6*	1,12±0,08*
8-я	исходно (n=43)	50,5±1,3	1,36±0,11
	периндоприл (n=41)	55,7±1,4*	1,10±0,08*
9-я	исходно (n=44)	51,7±1,2	1,29±0,08
	периндоприл + бисопролол (n=43)	61,4±1,5*	1,11±0,07*
11-я (контрольная)	исходно (n=44)	51,9±1,4	1,35±0,10
	атенолол (n=40)	53,7±1,6	1,39±0,09

Таблица 4

Частота сердечно-сосудистых осложнений на фоне лечения β-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ и комбинацией периндоприла с бисопрололом у больных, перенесших НС (M±m)

Вид лечения по группам	Госпитализация по поводу НС	Инфаркт миокарда	Смерть от сердечно-сосудистой причины
4-я группа (метопролол CR/XL; n=42)	10	5	3
5-я группа (бисопролол; n=44)	11	5	3
6-я группа (карведилол; n=43)	10	5	3
7-я группа (каптоприл; n=42)	13	6	4
8-я группа (периндоприл; n=43)	10	4	3
9-я группа (периндоприл + бисопролол; n=44)	4*	3	2
11-я группа (контрольная) – атенолол (n=44)	19	8	6

функций левого желудочка, повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение клинического состояния и качества жизни пациентов. В исследовании CARMEN [11] комбинация карведилола с эналаприлом в большей степени улучшала систолическую функцию левого желудочка у больных с его дисфункцией и хронической сердечной недостаточностью по сравнению с монотерапией этими препаратами. В исследовании CIBIS III оценивалась возможность первоначального лечения больных с дисфункцией левого желудочка бисопрололом или эналаприлом, но в дальнейшем все пациенты получали терапию комбинацией данных лекарственных средств, представлявшуюся предпочтительной [12]. В нашей работе наблюдалось достоверное снижение частоты госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности после ИМ и после перенесенного эпизода НС при комбинированой терапии β-адреноблокаторами и иАПФ.

Терапия β-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ и их комбинацией не оказывала негативного влияния на липидный и углеводный обмен. У больных, перенесших ИМ, не выявляли ухудшения показателей функции почек, прогрессирования ретинопатии. Эти результаты не противоречат данным других исследований, проводившихся у больных с сочетанием СД 2 типа и артериальной гипертензии [13].

Таким образом, можно констатировать высокую эффективность и безопасность, а также предположить позитивное влияние на прогноз комбинаций эналаприла с бисопрололом у больных СД 2 типа, перенесших ИМ, и периндоприла с бисопрололом после эпизода НС. Одновременная блокада двух нейрогуморальных систем (симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой), активация которых играет важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, целесообразна у больных СД 2 типа, перенесших ОКС. Такое лечение соответствует представлениям о перспективности многофакторного вмешательства с целью предупреждения сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов [14, 15].

Литература

1. Brindis R.G., Fischer E., Besinque G. et al. Acute coronary syndromes clinical practice guidelines. Critical Pathways Cardiol 2006; 5: 69-90.
2. Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). J Am Coll Cardiol 2004; 44: E1-E211.
3. Bertrand M.E., Simoons M.L., Fox K.A.A. et al. Management of acute coronary syndromes in patients without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2002; 23: 1809-1840.
4. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Кардиология 2004; 4: Приложение: 1-28.
5. Аронов Д.М., Зайцев В.П. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиология 2002; 5: 92-95.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2005; 28: S4-S36.
7. Hjalmarson A. Cardioprotection with beta-adrenoceptor blockers. Does lipophilicity matter? Basic Res Cardiol 2000; 95: Suppl 1: I41-I45.
8. Swedberg K., Cleland J., Dargie H. et al. Executive summary of the guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005; 26: 1115-1140.
9. 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: 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). J Am Coll Cardiol 2005; 46: e1-e82.
10. Dubach P., Myers J., Bonetti P. et al. Effects of bisoprolol fumarate on left ventricular size, function, and exercise capacity in patients with heart failure: analysis with magnetic resonance myocardial tagging. Am Heart J 2002; 143: 676-683.
11. Remme W.J., Riegger G., Hildebrandt P. et al. The benefits of early combination treatment of carvedilol and an ACE-inhibitor in mild heart failure and left ventricular systolic dysfunction. The Carvedilol and ACE-inhibitor Remodelling Mild Heart Failure Evaluation trial (CARMEN). Cardiovasc Drugs Ther 2004; 18: 57-66.
12. Willenheimer R., van Veldhuisen D.J., Silke B. et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence. Results of the Randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. Circulation 2005; 112: 2426-2435.
13. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М: Медицинское информационное агенство 2006; 344.
14. Ahmed S.A., Manning D., McGurk C. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in type 2 diabetes. N Engl J Med 2003; 348: 1925-1927.
15. Gaede P., Vedel P., Larsen N. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003; 348: 383-393.