

Применение Триметазидина® при ишемической болезни сердца в сочетании с сахарным диабетом

Ю.А. Федоткина, А.В. Добровольский, Е.В. Титаева,
Т.А. Шубина, Е.П. Панченко

*Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК
(дир. — акад. РАМН и член-корр. РАН Ю.Н. Беленков) МЗ РФ, Москва*

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти больных сахарным диабетом типа 2 (СД 2) [5]. У людей, страдающих СД 2, риск развития ССЗ в 2-5 раз выше, чем у лиц с нормальным углеводным обменом [22, 28]. Среди причин, увеличивающих риск развития ССЗ при СД 2, рассматривают гипергликемию [10], резистентность к инсулину и гиперинсулинемию [5, 12].

Гипергликемия является фактором, нарушающим функционирование эндотелия, что приводит к усилению адгезии и агрегации тромбоцитов, увеличению в кровотоке коагуляционных факторов риска [1]. Инсулинорезистентность способствует повышению синтеза ингибитора типа I активаторов плазминогена, угнетающего фибринолитическую активность плазмы крови [1, 6, 11].

Возникающие при СД метаболические изменения в кардиомиоцитах приводят к замедлению гликолиза и окислительного декарбоксилирования пирувата. Возрастает роль жирных кислот, как источника ацетилкоэнзима А [24, 29, 33]. Подобные нарушения повышают восприимчивость миокарда к ишемическому повреждению. Результаты экспериментальных работ свидетельствуют о том, что именно при СД можно ожидать наибольший эффект при применении препаратов, действие которых направлено на снижение окисления жирных кислот во время ишемии и реперфузии.

Триметазидин (ТМЗ) является представителем препаратов метаболического действия. Его эффект связан с ингибированием окисления свободных жирных кислот (СЖК). Принимая во внимание нарушение метаболизма кардиомиоцитов при СД и особенно при сочетании его с ИБС, учитывая доказанность эффективности ТМЗ у больных стабильной стенокардией, можно предположить, что применение ТМЗ будет особенно эффективным в лечении больных ИБС в сочетании с нарушениями углеводного обмена [9, 13, 32].

Целью исследования было сравнительное изучение антиишемического действия триметазидина у больных стабильной стенокардией без и с нарушениями углеводного обмена, а также исследование показателей гемостаза с оценкой эффектов изучаемого препарата.

В исследовании включено 40 больных ИБС и стабильной стенокардией II-III ФК, из них 37 мужчин и 3 женщины, средний возраст которых составил $56,7 \pm 1,95$ лет.

Все больные имели положительную (депрессия сегмента ST не менее 1 мм через 0,08 с после точки J) и воспроизводимую ВЭМ пробу (отклонение времени до появления депрессии сегмента ST не более 20%), на подобранной ранее антиангинальной терапии. Длительность ВЭМ-пробы должна была быть не менее 3-х мин. Больные подобраны в виде пар, состоящих из лиц со стенокардией без и с наличием нарушений углеводного обмена (СД 2 с гликемией натощак до 6 ммоль/л и постпрандиальной до 8 ммоль/л или нарушением толерантности к глюкозе). По показателям толерантности к физической нагрузке больные каждой пары различались не более чем на 20%.

Верификация диагноза ИБС проводилась с помощью ВЭМ-пробы, у 21 больного в сочетании со сцинтиграфией миокарда с радиофармпрепаратом МИБИ (метоксиизобутилизометрил, Технетрил, Россия), выполненной на максимуме ВЭМ пробы и в покое; у 15 — больных с помощью коронароангиографии; у 21 — больного на основании указаний на перенесенный инфаркт миокарда, подтвержденных результатами ЭКГ.

Сформированы 2 группы по 20 человек (см. таблицу). В группу I (ИБС) включены 20 больных стабильной стенокардией, у которых на основании теста толерантности с 75 г глюкозы (ТТГ) были исключены нарушения углеводного обмена (НУО). При определении концентрации глюкозы в цельной капиллярной крови — гликемия натощак 5,5 ммоль/л, через 2 часа после приема 75 г глюкозы — менее 7,0 ммоль/л (Report of WHO Consultation, 1999). В группу II (ИБС+НУО) включены 20 больных стабильной стенокардией и нарушениями углеводного обмена.

В группе II СД 2 диагностирован у 15 человек; из них у 12 его длительность составила $3,8 \pm 0,24$ г. Впервые СД 2 выявлен у 3-х пациентов на основании ТТГ. При определении концентрации глюкозы в цельной капиллярной крови — гликемия натощак $\geq 6,1$ ммоль/л, через 2 часа после приема 75 г глюкозы — $\geq 11,1$ ммоль/л (Report of WHO Consultation, 1999). Диагноз СД основывался на данных анамнеза, результатах ТТГ, гликемического профиля, заключении эндокринолога. У 5 больных из группы II на основании результатов ТТГ выявлено нарушение толерантности к глюкозе.

Нормогликемия у 12 больных СД группы II была достигнута на фоне диеты (стол 9) и приема пероральных сахароснижающих средств (2 больных получали диабетон и 10 больных — манинил), у 8 пациентов нормогликемия была достигнута на фоне диеты (стол 9).

Клиническая характеристика больных представлена в таблице. Сравнимые группы сопоставимы по клиническим характеристикам; достоверные различия были отмечены лишь по уровню постпрандиальной гликемии и индексу массы тела.

До начала терапии триметазидином протокол исследования предусматривал проведение двух ВЭМ-проб с интервалом в одну неделю. ВЭМ-пробы проводились на подобранной антиангинальной терапии, включавшей нитраты, β -блокаторы, антагонисты кальция в виде монотерапии или их комбинации.

В дополнение к антиангинальной терапии больным назначался триметазидин (Предуктал 20, «Servier», Франция) по 20 мг х 3 раза в день в течение 2-х мес. Контрольные ВЭМ-пробы (3-я и 4-я)

проводились через 1 и 2 мес. терапии триметазидином.

Аналізу подлежали следующие расчетные показатели ВЭМ-пробы: продолжительность ВЭМ-пробы до появления депрессии ST на 1 мм (исходные показатели рассчитывались как среднее арифметическое показателей двух ВЭМ-проб, выполненных последовательно с интервалом в 1 нед.); величина двойного произведения (ДП) к моменту возникновения депрессии ST на 1 мм; выполненная работа к моменту возникновения депрессии ST на 1 мм.

В дневниках больные ежедневно учитывали количество приступов стенокардии и принятых таблеток нитроглицерина. Исходно и через два мес. терапии триметазидином определялись показатели системы гемостаза.

Клиническая характеристика больных

Показатель	Группы больных		p
	I (ИБС) (n=20)	II (ИБС+СД) (n=20)	
Возраст, годы ($M \pm m$)	55,8 $\pm$ 1,7	57,6 $\pm$ 2,2	нд
Пол (м/ж)	20/0	17/3	нд
Давность стенокардии, годы ($M \pm m$)	5,8 $\pm$ 1,76	7,5 $\pm$ 3,8	нд
Артериальная гипертензия (n)	6	13	нд
Курение (n)	5	4	нд
Индекс Кетле ($M \pm m$)	25,3 $\pm$ 0,34	26,8 $\pm$ 0,5	p<0,05
Холестерин, ммоль/л ($M \pm m$)	6,04 $\pm$ 0,25	6,26 $\pm$ 0,2	нд
Триглицериды, ммоль/л ($M \pm m$)	1,3 $\pm$ 0,25	2 $\pm$ 0,19	нд
Гликемия натощак, ммоль/л ($M \pm m$)	5,34 $\pm$ 0,16	5,5 $\pm$ 0,41	нд
Уровень постпрандиальной гликемии, ммоль/л ($M \pm m$)	4,98 $\pm$ 0,17	6,5 $\pm$ 0,6	p<0,05
Распространенный атеросклероз (n)	16	15	нд
Инфаркт миокарда в анамнезе/повторные инфаркты (n)	10/0	11/1	нд
Наличие клинических признаков цереброваскулярной недостаточности (n)	1	1	нд
Стабильная стенокардия (n)	20	20	нд
• II ФК	13	12	нд
• III ФК	7	6	нд
Эпизоды безболевого ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (n)	0	2	нд
Редкие приступы покоя (n)	0	4	нд
Количество приступов стенокардии в месяц ($M \pm m$)	10 $\pm$ 2,6	13 $\pm$ 4,3	нд
Реваскуляризация миокарда в анамнезе операция АКШ/ТБАП (n)	2/0	0/1	нд
Антиангинальная терапия на момент включения в исследование (n)			
• нитраты	1	0	нд
• β -блокаторы	8	8	нд
• антагонисты кальция	1	0	нд
• нитраты + β -блокаторы	5	5	нд
• β -блокаторы + антагонисты кальция	1	1	нд
• нитраты + β -блокаторы + антагонисты кальция	1	3	нд
• ИАПФ	7	6	нд
Количество дополнительно принимаемого нитроглицерина для купирования приступа стенокардии в месяц ($M \pm m$)	7,5 $\pm$ 0,78	12 $\pm$ 1,6	нд

Всем больным за 14 дней до включения в исследование, отменялись дезагреганты и антикоагулянты.

Фибриноген (Фг) определяли по скорости образования и преципитации дезАА-фибрина (Bescke и соавт. 1984), антигены Д-Димера и фактора фон Виллебранда (ФВ) определяли иммуноферментным методом (ИФМ) с использованием реактивов производства «Diagnostica Stago». Активность ингибитора типа I активаторов плазминогена (ИАП-I) определялась фотометрическим методом по ингибированию стандарта тканевого активатора плазминогена производства «Chromogemix». Фактор VIIa определяли с помощью ИФМ с использованием реактивов «American diagnostica».

Статистическая обработка проводилась методами непараметрической статистики. Использовались тесты Mann-Whitney, Wilcoxon, Fisher. Полученные значения представлены как $M \pm m$.

Сравниваемые группы по исходной продолжительности ВЭМ-пробы достоверно не различались, средняя длительность ВЭМ-пробы до появления депрессии ST ≥ 1 мм в группах I и II соответственно составила $553 \pm 10,5$ и $555 \pm 10,2$ с. Через 1 месяц терапии ТМЗ отмечалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение продолжительности ВЭМ-пробы до появления депрессии сегмента ST в обеих группах по сравнению с исходной величиной до $656 \pm 18,8$ с в группе I и $642 \pm 11,6$ с в группе II. К концу 2 мес. терапии продолжительность ВЭМ-пробы до появления депрессии сегмента ST в группе II (ИБС+НУО) продолжала увеличиваться и состави-

ла $695 \pm 10,1$ с ($p_{vs \text{ исходно}} < 0,05$, $p_{vs \text{ 1 мес. терапии}} < 0,05$), в то время как в группе I (ИБС) дальнейшего прироста не наблюдалось и показатель составил $657 \pm 15,3$ с ($p_{vs \text{ исходно}} < 0,05$). После двух месяцев терапии продолжительность ВЭМ-пробы в группе II была достоверно выше, чем в группе I ($p_{I-II} < 0,05$). Прирост продолжительности ВЭМ-пробы до появления депрессии сегмента ST на 1 мм после 2 мес. терапии ТМЗ в группах I и II соответственно составил 11 % и 25% (рис. 1).

Через 2 мес. терапии ТМЗ в обеих группах уменьшилось число больных с наличием депрессии сегмента ST на максимуме ВЭМ-пробы: в группе I — на 40% ($p_{vs \text{ исходно}} < 0,05$), в группе II — на 50% ($p_{vs \text{ исходно}} < 0,05$). В группе II (ИБС+НУО) отмечалось увеличение величины выполняемой работы на 22% ($p_{vs \text{ исходно}} < 0,05$), в группе I (ИБС) — увеличение величины выполняемой работы составило 14%. Достоверного прироста величины двойного произведения через два месяца терапии ТМЗ не было отмечено ни в одной из групп.

В обеих группах больные отмечали улучшение качества жизни: уменьшение количества приступов стенокардии и принимаемого нитроглицерина, в группе I — соответственно на 30% и 13%, в группе II — на 43% и 51%. Потребность в нитроглицерине в большей степени была снижена в группе II (ИБС+НУО).

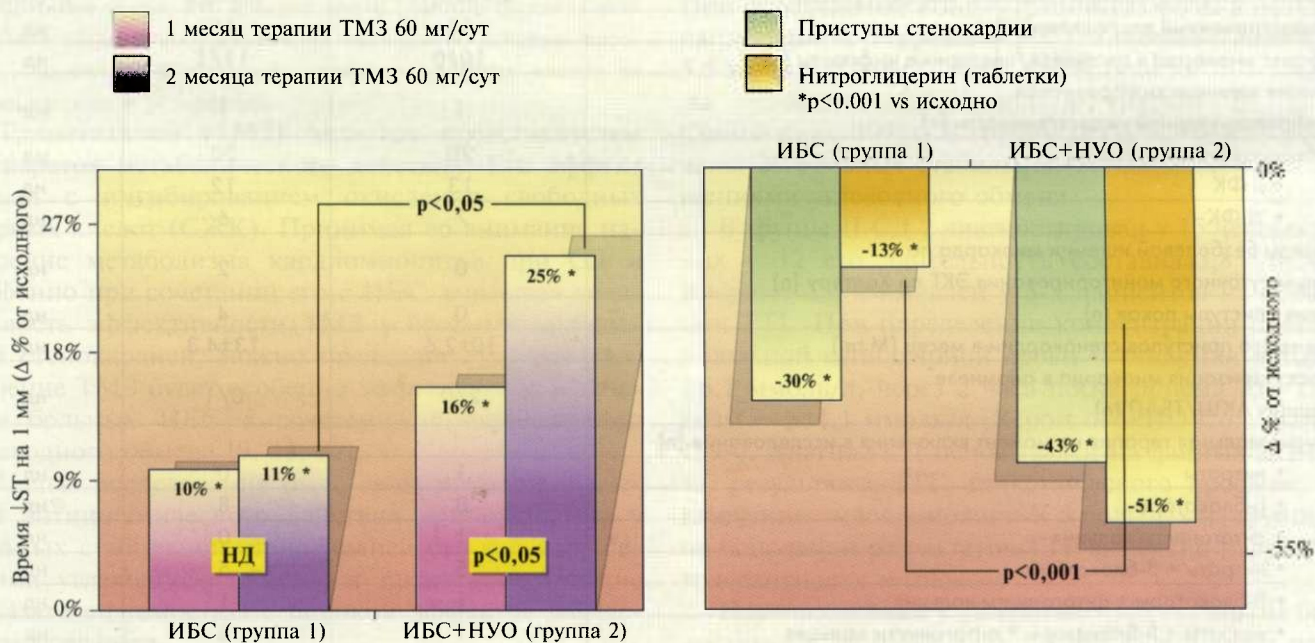


Рис. 1. Влияние триметазидина на толерантность к физической нагрузке и качество жизни у больных стабильной стенокардией и нарушениями углеводного обмена. ТМЗ — триметазидин. НУО — нарушения углеводного обмена.

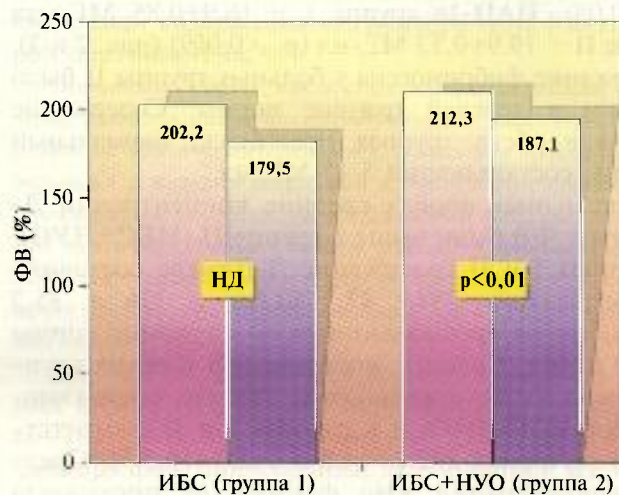
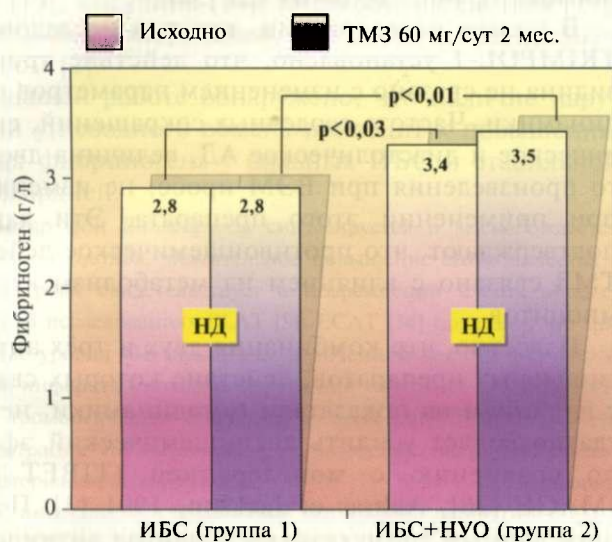


Рис. 2. Фибриноген и фактор фон Виллебранда у больных стабильной стенокардией и нарушениями углеводного обмена до и после терапии триметазидом. ТМЗ – триметазидин. НУО – нарушения углеводного обмена. ФВ – фактор Виллебранда.

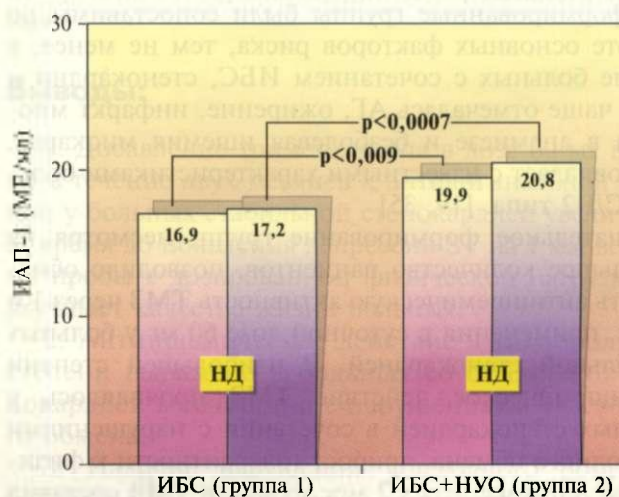
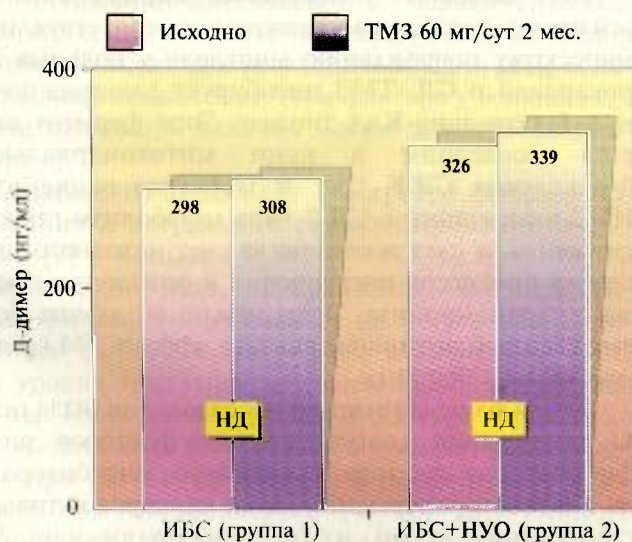


Рис. 3. Д-Димер и ингибитор типа I активаторов плазминогена у больных стабильной стенокардией и нарушениями углеводного обмена до и после терапии триметазидом. ТМЗ – триметазидин. НУО – нарушения углеводного обмена. ИАП-I ингибитор типа I активаторов плазминогена