

Результаты применения предуктала (триметазидина) у пожилых пациентов с рефрактерной стенокардией, страдающих сахарным диабетом

А.А. Смирнов, О.И. Надеева, А.В. Уваров,
Е.В. Радванская, К.С. Штандель, Ю.В. Севостьянов,
Н.В. Куликова, Н.В. Бочарникова, Л.И. Хромова

Госпиталь для ветеранов войн № 2

(главный врач - канд. мед. наук Г.М. Местергази), Москва

В последние годы активно развивается принципиально новый подход к лечению коронарной недостаточности, в основе которого лежит фармакологическая коррекция метаболизма ишемизированного миокарда. В арсенале средств для реализации этого подхода ведущее положение занимает Предуктал (триметазидин) - препарат, обладающий высокой антиишемической активностью и не имеющий фармакологических аналогов.

Ингибируя окисление жирных кислот в клетках миокарда, Триметазидин оказывает стимулирующее влияние на процесс внутриклеточного окисления глюкозы [2], способствует поддержанию необходимого уровня АТФ и фосфокреатина в миокарде, уменьшает тканевой ацидоз, а также препятствует перегрузке кардиомиоцитов ионизированным кальцием и свободными радикалами [1, 6, 8]. Оказывая столь выраженное благотворное влияние на метаболические процессы, протекающие в ишемизированном миокарде, триметазидин повышает толерантность клеток к гипоксии, улучшает сократительную функцию сердечной мышцы и эффективно предотвращает приступы стенокардии [3, 4, 9].

Комплекс метаболических расстройств, возникающих в миокарде больных сахарным диабетом (СД) [7, 10], делает патогенетически обоснованным назначение триметазидина. Благодаря отсутствию какой-либо гемодинамической активности, триметазидин превосходно переносится и может успешно комбинироваться с бета-адреноблокаторами, антагонистами кальция и нитропрепаратами пролонгированного действия [5]. Эти два обстоятельства позволяют считать препарат идеально пригодным для лечения пожилых больных ИБС, страдающих СД. Однако опыт клинического применения триметазидина у таких пациентов пока весьма ограничен и недостаточен для окончательного однозначного суждения по этому вопросу.

Объем и методы исследования

В исследование включено 20 пациентов в возрасте старше 65 лет со стенокардией IV ф.к., рефрактерной к лечению изосорбида динитратом; страдающих СД 2 типа. Диагноз ставили на основании результатов клинико-лабораторного и инструментального обследования, включавшего регистрацию ЭКГ в 12 стандартных отведениях, суточное мониторирование ЭКГ (по Холтеру), рутинные анализы крови и мочи, определение гликемического и глюкозурического профиля. Основным критерием включения в исследование являлось наличие электрокардиографически документированных эпизодов ишемии миокарда (преходящее косонисходящее или горизонтальное снижение сегмента ST более чем на 0,1 мВ в репрезентативном отведении), выявляемых при Холтеровском мониторировании на 10-й день индивидуального подбора монотерапии изосорбида динитратом.

У 14 из 20 обследованных больных в анамнезе указания на перенесенный ранее инфаркт миокарда. Имеющиеся у них электрокардиографические признаки постинфарктного кардиосклероза не затрудняли анализ динамики смещения сегмента ST в мониторных отведениях. У 17 больных была диагностирована эссенциальная артериальная гипертензия; у 15 из них имелись электрокардиографические и эхокардиографические признаки гипертрофии миокарда левого желудочка; у 5 больных имела место хроническая застойная сердечная недостаточность III ф.к., у 9 больных - I-II ф.к. (NYHA). Все 20 пациентов страдали СД 2 типа, полностью компенсированным на фоне диеты и регулярного приема гликлазида (Диабетона) в суточной дозе 80-160 мг. В исследование не включали больных бронхиальной астмой, а также пациентов с нарушениями внутрижелудочковой проводимости.

Все больные с 1-го по 10-й день лечения в стационаре получали изосорбида динитрат (по индивидуально подобранной схеме, 80-150 мг/сут.), аспирин (125 мг/сут.), гликлазид (Диабетон) (80-160 мг/сут.) и диуретики (при наличии артериальной гипертензии). После того как на 10-й день лечения при суточном мониторировании ЭКГ выявлялись признаки ишемии миокарда, с 11-го дня 10 больных (1-я группа) дополнительно назначали триметазидин (Предуктал, Servier, Франция) в суточной дозе 60 мг. 10 больных (2-я группа) продолжали получать медикаментозное лечение по прежней схеме. Распределение больных по группам осуществлялось посредством двойной слепой рандомизации с использованием закрытых конвертов.

Всем больным на 10-й и 20-й дни лечения проводили суточное мониторирование ЭКГ при помощи портативных мониторов-регистраторов и компьютерного диагностического комплекса "ИКАР" ("Медиком", Россия). При суточном мониторировании ЭКГ сигнал регистрировался в цифровом виде дискретным методом на твердый носитель информации. Полученные записи конвертировали в аналоговую форму и математически анализировали на персональном компьютере (P-133, RAM-16 MB, HDD-1 HB) при помощи программного обеспечения "Медиком" (Россия).

Результаты суточного мониторирования ЭКГ оценивали по суточному количеству эпизодов ишемического смещения сегмента ST, суммарной продолжительности эпизодов ишемического смещения сегмента ST за сутки.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием стандартного пакета медицинско-статистических программ и включала сравнение средних величин по методу Стьюдента с определением критерия t.

Результаты и их обсуждение

Группы больных были полностью сопоставимы по числу включенных в них пациентов с артериальной гипертензией (1-я группа – 9 больных, 2-я группа – 8), а также по числу больных с указаниями на перенесенный ранее инфаркт миокарда (6 и 8 больных соответственно, $p > 0,05$).

Максимальный уровень глюкозы в крови (по данным анализа гликемического профиля) у больных 1-й группы составил $6,7 \pm 1,8$ ммоль/л, у больных 2-й группы – $7,0 \pm 1,1$ ммоль/л ($p > 0,05$). Глюкозурия, не превышающая 0,1%, выявлялась у 3 больных 1-й группы и у 2 больных 2-й группы ($p > 0,05$).

Суммарное суточное количество эпизодов ишемического смещения сегмента ST на ЭКГ более чем на 0,1 мВ в репрезентативном отведении на 10-й день лечения в 1-й и 2-й группах составило соответственно $9,3 \pm 1,7$ и $8,8 \pm 2,1$ ($p > 0,05$). Суммарная суточная продолжительность ишемического смещения сегмента ST ЭКГ на 10-й день лечения составила: в 1-й группе $17,5 \pm 4,3$ мин, во 2-й – $19,1 \pm 5,2$ мин ($p > 0,05$). Таким образом, две группы больных, в результате рандомизации были полностью сопоставимы по основным количественным критериям выраженности ишемии миокарда, рецидивирующей на фоне индивидуально подобранной антиангинальной монотерапии изосорбида динитратом.

К 20-му дню лечения у больных 1-й группы отмечалось достоверное уменьшение суммарного суточного количества документированных с помощью ЭКГ ишемических эпизодов до $3,5 \pm 1,4$ ($p < 0,05$, при сопоставлении с $9,3 \pm 1,7$ на 10-й день лечения). Суммарная продолжительность ишемических эпизодов за сутки у больных 1-й группы к 20-му дню лечения достоверно уменьшилась и составила $7,3 \pm 3,1$ мин. ($p < 0,05$, при сопоставлении с $17,5 \pm 4,3$ на 10-й день лечения). Относительное ко-

личество эпизодов бессимптомной ишемии миокарда (% от общего суточного) у больных 1-й группы на 10-й и 20-й дни лечения составило соответственно $39,2 \pm 7,3$ и $42,7 \pm 10,1\%$ ($p > 0,05$). Относительная продолжительность бессимптомной ишемии миокарда (% от общей суточной) по тем же временным точкам – $27,1 \pm 9,3$ и $20,5 \pm 11,2\%$ ($p > 0,05$).

Таким образом, у больных 1-й группы отмечено достоверное уменьшение частоты возникновения и суммарной продолжительности ишемических эпизодов без каких-либо изменений процентного соотношения бессимптомной и манифестированной ишемии миокарда.

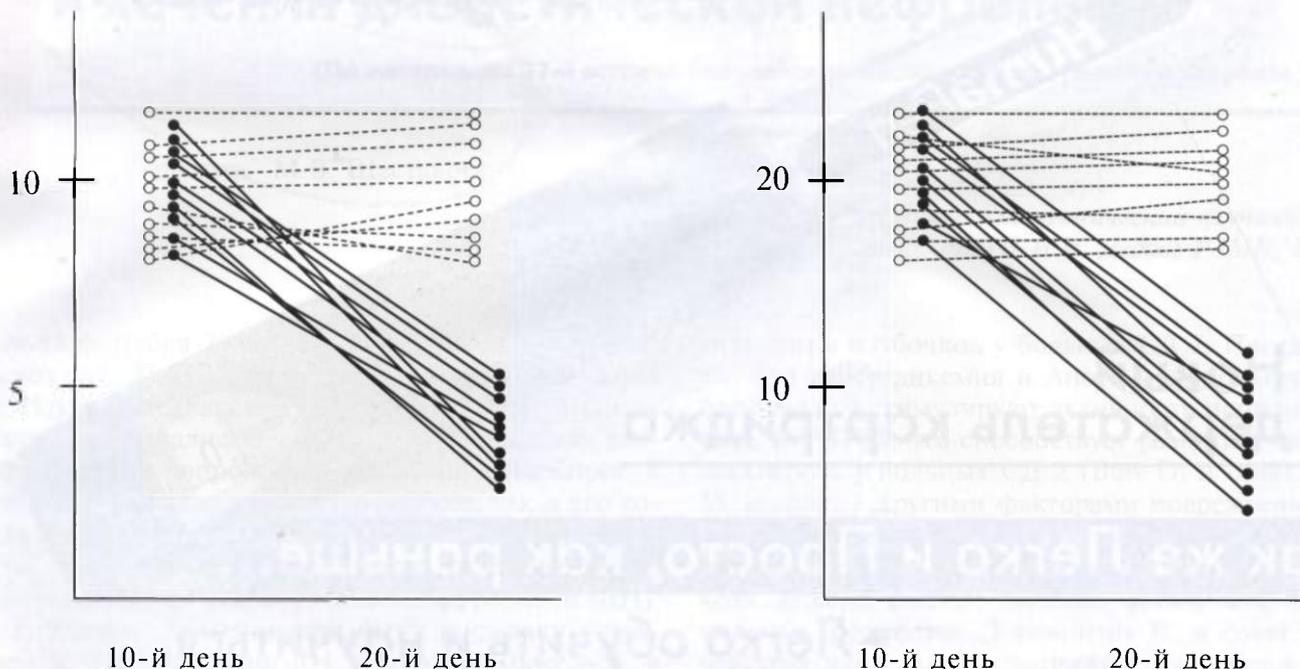
У больных 2-й группы суммарное количество ишемических эпизодов за сутки и суммарная их суточная продолжительность к 20-му дню лечения достоверно не менялись и составили, соответственно: $8,3 \pm 1,9$ ($p > 0,05$, при сопоставлении с $8,8 \pm 2,1$ на 10-й день лечения) и $18,3 \pm 3,8$ мин ($p > 0,05$, при сопоставлении с $19,1 \pm 5,2$ мин).

Динамика анализируемых интегральных показателей суточного мониторирования ЭКГ по группам представлена на рисунке.

Таким образом добавление триметазида к монотерапии изосорбида динитратом позволяло эффективно устранять ишемию миокарда, рефрактерную по отношению к нитропрепаратам. Используемые критерии отбора больных продиктованы, прежде всего, спецификой механизма действия триметазида. Препарат активно влияет на энергетический метаболизм ишемизированного миокарда, причем – наиболее эффективен в условиях нарушенного углеводного обмена [7, 10, 12]. Отсутствие какой-либо гемодинамической активности значительно улучшает профиль переносимости триметазида и позволяет считать его идеальным препаратом выбора для лечения пожилых пациентов, предрасположенных к развитию побочных эффектов на фоне традиционной антиангинальной терапии [11]. Наконец, метаболический механизм действия, реализующийся на клеточном уровне и не связанный с изменениями гемодинамики, определяет абсолютную аддитивность триметазида по отношению к традиционным антиангинальным препаратам [5] (в нашем исследовании в качестве такого препарата использовался изосорбида динитрат).

Триметазидин (Предуктал) можно рекомендовать в качестве полноценной альтернативы современным методам реваскуляризации миокарда у больных ИБС с такими неблагоприятными особенностями течения заболевания, как пожилой возраст, наличие СД и рефрактерность стенокардии по отношению к традиционным антиангинальным препаратам.

Динамика показателей суточного мониторирования ЭКГ у больных 1-й и 2-й групп



Суточное количество
ишемических эпизодов

Суммарная продолжительность
ишемических эпизодов

—●— — 1 группа
-○- - 2 группа

Литература

1. Aussedat J., Ray A., Kay L., et al. Improvement of long-term preservation of isolated arrested rat heart: beneficial effect of the antiischemic agent trimetazidine. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 1993 - V. 21: 128-135.
2. Boddeke E., Hugtenburg J., Jap W., et al. New antiischemic drugs; cyto-protective action with no primary haemodynamic effects. *Trends Pharm. Sci.* - 1989 - V. 10: 397-400.
3. Chierchia S. and Fragasso G. Protective effects of trimetazidine on ischaemic myocardial dysfunction. *Eur. Heart J.* - 1999 - V. 1(Suppl. O): O24-O27.
4. Detry J., Sellier P., Pennaforte S., et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* - 1994 - V. 37: 279-288.
5. Jackson G. Clinical benefits of a metabolic approach to the management of coronary patients. *Eur. Heart J.* - 1999 - V. 1 (Suppl. O): O28-O31.
6. Kay L., Finelly C., Aussedat J., et al. Improvement of long-term preservation of the isolated arrested rat heart by trimetazidine: effects on the energy state and mitochondrial function. *Amer. J. Cardiol.* - 1995 - V. 76: 45B-49B.
7. Lopaschuk G., Stanley W. Glucose metabolism in the ischaemic heart. *Circul.* - 1997 - V. 95: 313-315.
8. Maridonneau-Parini J., Harpey C. Effects of Trimetazidine on membrane damage induced by oxygen free radicals in human red cells. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* - 1985 - V. 20: 148-151.
9. Passeron J. Efficacy of Trimetazidine in stable effort angina. Double-blind study against placebo. *Presse Med.* - 1986 - V. 15: 1775-1778.
10. Randle P., Hales C., Garland P., et al. The glucose fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* - 1963 - V. 1: 785-789.
11. Swed H., Sadowski Z., Pachocki R. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in elderly coronary patient. A sub-study from TRIMPOL-I. *Clin. Drug Invest.* - 1999 - V. 15: 70-74.
12. Swed H., Sadowski Z., Pachocki R. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A sub-study from TRIMPOL-I. *Cardiovasc. Drugs Ther.* - 1999 - V. 13: 215-220.