Применение Триметазидина у пожилых пациентов с рефрактерной стенокардией, страдающих сахарным диабетом

А.А. Смирнов, А.Л. Давыдов, О.И. Надеева,
Н.В. Куликова, Н.В. Бочарникова, Л.И. Хромова

Госпиталь для ветеранов войн № 2
(главный врач – канд. мед. наук Г.М. Местергази), Москва

Триметазидин обладает высокой антиишемической активностью и не имеет фармакологических аналогов. Ингибируя окисление жирных кислот в клетках миокарда, триметазидин оказывает стимулирующее влияние на процессы внутриклеточного окисления глюкозы [2], способствует поддержанию необходимого уровня АТФ и фосфокреатина в миокарде, уменьшает тканевой ацидоз, препятствует перегрузке кардиомиоцитов ионизированным кальцием и свободными радикалами [1, 6, 8]. Триметазидин повышает толерантность клеток к гипоксии, улучшает сократительную функцию сердечной мышцы и эффективно устраняет приступы стенокардии [3, 4, 9].

Комплекс метаболических расстройств в миокарде больных сахарным диабетом (СД) [7, 10] полностью соответствует направленности кардиоцитопротективного действия триметазидина. Триметазидин хорошо переносится и может успешно комбинироваться с β-адреноблокаторами, антагонистами кальция и нитропрепаратами пролонгированного действия [5]. Эти два обстоятельства позволяют считать препарат пригодным для лечения пожилых больных ИБС, страдающих СД.

Обследовано 20 пациентов в возрасте старше 65 лет со стенокардией VI функционального класса, рефрактерной к лечению изосорбида динитратом, страдающих СД типа 2.

Диагноз ставили на основании результатов клинико-лабораторного и инструментального обследования, включавшего регистрацию ЭКГ в 12 стандартных отведениях, суточное мониторирование ЭКГ, 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 ЭКГ 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 имелись анамнестические указания на перенесенный ранее инфаркт миокарда. При этом электрокардиографические признаки постинфарктного кардиосклероза не затрудняли анализ динамики смещения сегмента ST в используемых мониторных отведениях. У 17 больных 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 функционального класса, у 9 больных – I-II функционального класса (NYHA). Все 20 пациентов страдали СД типа 2, 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, затрудняющими интерпретацию ЭКГ.)

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 Индапамид (Арифон ретард) – 1,5 мг/сут (при наличии артериальной гипертензии). После того, как на 10-й день лечения при суточном мониторировании ЭКГ выявлялись эпизоды ишемии миокарда, с 11-го дня 10 больным (1-я группа) дополнительно назначали Триметазидин (Предуктал, Сервье, 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).

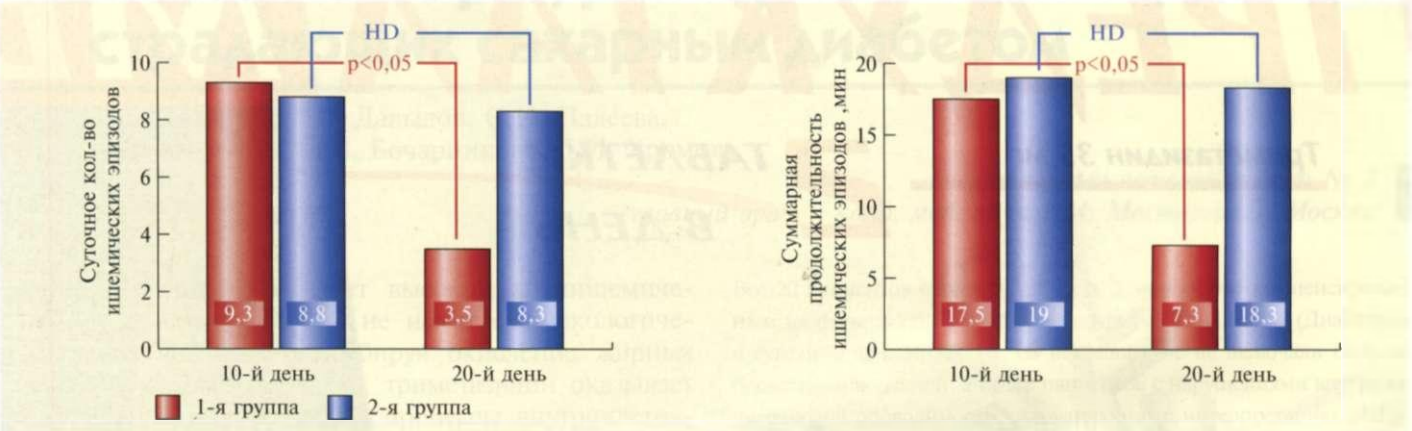
Результаты суточного мониторирования ЭКГ оценивали по следующим показателям: 1) суточное количество эпизодов ишемического смещения сегмента ST, 2) суммарная продолжительность эпизодов ишемического смещения сегмента ST за сутки.

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

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

Уровень среднесуточной гликемии у больных 1-й группы составил 6,7±1,8 ммоль/л, у больных 2-й – 7,0±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 ($p>0,05$).

Суммарное суточное количество эпизодов смещения сегмента ST 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±1,7 и 8,8±2,1 ($p>0,05$). Суммарная суточная продолжительность ишемического смещения сегмента ST на 10-й день лечения составила в 1-й группе 17,5±4,3 мин., во 2-й – 19,1±5,2 мин. ($p>0,05$).



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

Таким образом, две группы больных были полностью сопоставимы по основным количественным критериям выраженности ишемии миокарда на фоне индивидуально подобранной антиангинальной монотерапии изосорбида динитратом.

К 20-му дню лечения у больных 1-й группы отмечалось достоверное уменьшение суммарного суточного количества ЭКГ-документированных ишемических эпизодов до 3,5±1,4 ($p<0,05$, при сопоставлении с 9,3±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±3,1 мин ($p<0,05$, при сопоставлении с 17,5±4,3 на 10-й день лечения).

Относительное количество эпизодов бессимптомной ишемии миокарда (% от общего суточного) у больных 1-й группы на 10-й и 20-й дни лечения составило соответственно 39,2±7,3 и 42,7±10,1% ($p>0,05$); относительная продолжительность бессимптомной ишемии миокарда (% от общей суточной) по тем же временны́м точкам – 27,1±9,3 и 20,5±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 не менялись.

Динамика анализируемых интегральных показателей суточного мониторирования ЭКГ по группам представлена на рисунке. Полученные результаты свидетельствуют о том, что добавление Триметазидина к монотерапии изосорбида динитратом позволяло эффективно устранять ишемию миокарда, рефрактерную по отношению к нитропрепаратам.

В качестве исследуемого контингента были отобраны пожилые пациенты с выраженной хронической коронарной недостаточностью, страдающие СД и получающие по поводу стенокардии изосорбида динитрат. Критерии отбора больных продиктованы спецификой механизма действия Триметазидина.

Препарат влияет на энергетический метаболизм ишемизированного миокарда, он наиболее эффективен в условиях нарушенного углеводного обмена [7, 10, 12]. Отсутствие какой-либо гемодинамической активности значительно улучшает профиль переносимости Триметазидина и позволяет считать его идеальным препаратом выбора для лечения пожилых пациентов, предрасположенных к развитию побочных эффектов на фоне традиционной антиангинальной терапии [11].

Полученные результаты указывают на высокую клиническую эффективность Триметазидина в рассматриваемой «коронарной субпопуляции» (больные ИБС в возрасте старше 65 лет, страдающие сахарным диабетом типа 2 и получающие по поводу стенокардии нитропрепарат пролонгированного действия с недостаточным антиангинальным эффектом).

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

Литература

1. Aussedat J., Ray A., Kay L., et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1993 – V. 21: 128-135.
2. Boddeke E., Hugtenburg J., Jap W., et al. // Trends Pharm. Sci. – 1989 – V. 10: 397-400.
3. Chierchia S. and Fragasso G. // Eur. Heart J. – 1999 – V. 1(Suppl. O): O24-O27.
4. Detry J., Sellier P., Pennaforte S., et al. // Brit. J. Clin. Pharmacol. – 1994 – V. 37: 279-288.
5. Jackson G. // Eur. Heart J. – 1999 – V. 1 (Suppl. O): O28-O31.
6. Kay L., Finelly C., Aussedat J., et al. // Amer. J. Cardiol. – 1995 – V. 76: 45B-49B.
7. Lopaschuk G., Stanley W. // Circul. – 1997 – V. 95: 313-315.
8. Maridonneau-Parini J., Harpey C. // Brit. J. Clin. Pharmacol. – 1985 – V. 20: 148-151.
9. Passeron J. // Presse Med. – 1986 – V. 15: 1775-1778.
10. Randle P., Hales C., Garland P., et al. // Lancet – 1963 – V. 1: 785-789.
11. Swed H., Sadowski Z., Pachocki R. // Clin. Drug Invest. – 1999 – V. 15: 70-74.
12. Swed H., Sadowski Z., Pachocki R. // Cardiovasc. Drugs Ther. – 1999 – V. 13: 215-220.