

*Визит врача и консультация аптекаря.  
Гравюра из книги Bartholomaeus de Glanoffla, Тулуза, 1494.*

УДК 612.172.1



**Заславская Р.М.**

## **Хронотерапия пациентов с безболевым ишемией миокарда на фоне сахарного диабета II типа Моно Маком**

Заславская Рина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, городская клиническая больница № 60 (Москва)

E-mail: rinazaslavskaya@mail.ru

В статье представлены результаты экспериментального исследования пациентов с безболевым ишемией миокарда при сахарном диабете 2-го типа и анализ сравнительной эффективности традиционной терапии и хронотерапии препаратом Моно Мак.

**Ключевые слова:** хронотерапия, болевая ишемия, безболевым ишемией миокарда, Моно Мак.

### **Введение**

Стремление оптимизировать лечение разных заболеваний имеет большую историю. Она началась много веков назад с работ Пифагора с внедрением термина «хрономедицина». Частица «хроно-» предусматривает учёт времени назначения лекарства, а также его дозу. После долгих веков молчания по этому вопросу автором в 1970-х гг. ввела в научный оборот термин «хронотерапия», который обозначает время назначения препарата, ритм чувствительности рецепторов к нему, его фармакокинетику<sup>1</sup>. Такой хронотерапевтический подход чрезвычайно важен при лечении множеством препаратов и, в частности, при сахарном диабете 2-го типа в особен-

<sup>1</sup> См.: Заславская Р.М., Олевский И.Х., Дуда С.Г. Некоторые вопросы хронофармакологии и хронотерапии на современном этапе // Терапевтический архив. 1985. № 12. С. 89–83; Заславская Р.М., Варшицкий М.Г., Варшицкий Б.Г. и др. Эффективность хронодиагностики и хронотерапии при сердечно-сосудистой патологии // III DDR – USSR Symp. Chronobiologie und Chronomedizin. Berlin, 1986. S. 233; Заславская Р.М., Варшицкий М.Г., Тейблом М.М. Хронотерапия больных гипертонической болезнью // III DDR – USSR Symp. Chronobiologie und Chronomedizin. Berlin, 1986. S. 39. Заславская Р.М. Хронодиагностика и хрономедицина заболеваний сердечно-сосудистой системы. М.: Медицина, 1991. Под руководством Р.М. Заславской были выполнены и успешно защищены первые в СССР диссертации по хронотерапии (см.: Варшицкий М.Г. Хронотерапия больных гипертонической болезнью. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 1986; Лилица Г.В. Время-зависимые эффекты эбрантила и бетаксина в больных гипертонической болезнью II стадии. Дисс. ... канд. мед. наук, Актюбинск, 1997).

ности в ситуации наличия безболевого ишемии миокарда.

Целью работы являлось исследование пациентов с безболевым ишемией миокарда (ББИМ) при сахарном диабете (СД) 2-го типа и анализе сравнительной эффективности традиционной терапии (ТТ) и хронотерапии (ХТ) Моно Маком (ММ). Последний представляет собой изосорбид-5-мононитрат, не являющийся дженериком<sup>1</sup>. Выбор Моно Мака был обусловлен тем, что он как представитель группы изосорбид-5 мононитрата митигирует печеночную циркуляцию, даёт надёжный и стойкий антиишемический эффект, не вызывая побочных реакции по сравнению с изосорбид-динитратом.

Выбор пациентов с СД 2-го типа с синдромом безболевого ишемии миокарда был обусловлен тем, что у лечащих врачей не было ясности в необходимости препаратов группы нитратов. Отсутствие болей в области сердца у этой категории больных приводит к развитию тяжелой формы ИБС с исходом в инфаркт миокарда или недостаточность кровообращения. В связи с этим именно этой группе больных необходимо проведение ЭКГ-мониторинга, что позволяет выявить эпизоды депрессии или элевации сегмента S-T, что позволяет определить время (начало и конец) и среднюю продолжительность ишемии миокарда. В таких условиях врач имеет возможность применить принцип хронотерапии, имеющей упреждающий характер (до начала ишемии).

### Материалы и методы<sup>2</sup>

75 пациентов (средний возраст 65 лет) с СД 2-типа были разделены на 2 группы 48 из них страдали ББИМ. 24 пациента имели болевую ишемию миокарда (БИМ). Регистрировали клинические симптомы. Эхокардиографию (ЭХОКГ), артериальное давление (АД) и электрокардиографию, ЭКГ-мониторирование, измеряли уровень базального и постпрандиального глюкозы и инсулина, гликолизированного гемоглобина в крови, параметры липидного метаболизма, диабетической автономной нейропатии.

Таблица 1

Параметры уровней глюкозы и инсулина в крови больных с СД второго типа и ИБС с ББИМ и БИМ

Группа больных	Базальный уровень глюкозы	Постпрандиальный уровень глюкозы	Базальный уровень инсулина	Постпрандиальный уровень инсулина
№ 1 (N = 24)	6,01 ± 0,09	8,6 ± 0,16	126,8 ± 9,7	540,2 ± 25,4 **
№ 2 (N = 48)	7,02 ± 0,07	10,04 ± 2,8	164,5 ± 7,8	880,9 ± 67,9**

**Примечания:** достоверное различие при  $p = 0,05$ , № 1 – болевая ишемия миокарда, № 2 – безболевая ишемия миокарда,

\* сравнение между группами № 1 и № 2

\*\* сравнение между группами № 2 и № 3

Кроме этого, 32 больных получали ТТ с ММ в дозе 20 мг 2 раза в день (08.00 и в 20.00) и 40 пациентов получали ММ однократно в день в дозе 20 мг за 30–40 мин перед миокардиальной ишемией, определённой с помощью ЭКГ-мониторирования. Если эпизоды ББИМ обнаруживались чаще, чем 1 раз в день, ММ давали адекватно чаще. Кроме того, принимали во внимание комбинацию ББИМ со степенью компенсации СД.

### Результаты и обсуждение

Полученные данные выявили зависимость количества эпизодов ББИМ от степени компенсации СД.

При плохой компенсации количество ББИМ составляет 79%, при удовлетворительной – 42%, а при хорошей – 26%. Уровень гликолизированного гемоглобина у больных в крови при ББИМ был  $7,6 \pm 1,5$ , тогда как при БИМ –  $6,3 \pm 1,3$  (табл. 2). Отношение числа пациентов с автономной диабетической нейропатией и без ДАН и с ББИМ было 24 к 16 и 20 к 8 соответственно.

Таблица 2

Отношение между показателями липидного, углеводного метаболизма, числом эпизодов безболевого ишемии миокарда в % и степенью компенсации СД 2-го типа

Уровень компенсации	хороший	удовлетворительный	плохой
Гликемия натощак (ммоль/литр)	4,4–6,7	Менее 7,8	7,8
Гликемия через 1 час после приёма пищи, ммоль/л	4,4–8,9	Менее 10,0	10
Глюкозурия	0	Менее 0,5	0,5
Гликолизированный гемоглобин (НБ)	Менее 7	7–8	8
Холестерол (ммоль/л)	Менее 5,2	5,2–6,5	6,5
Триглицериды (ммоль/л)	Менее 1,5	1,7–2,2	2,2
ОХ ЛПВП	1,1	0,9–1,1	Менее 0,9
Число эпизодов безболевого ишемии миокарда	26	42	79

<sup>1</sup> Дженерик – лекарственное средство, продающееся под международным непатентованным названием либо под патентованным названием, отличающимся от фирменного названия разработчика препарата. (Прим. ред.).

<sup>2</sup> Данные подробно представлены в работах: Тулемисов Е.У. Хронодиагностика, хронотерапия и хронопрофилактика сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом. Дисс. ... д. мед. наук. Актобе, 2001; Заславская Р.М., Айтмагамбетова Б.А. Сравнительная эффективность традиционной и хронотерапии мономаком безболевого ишемии миокарда у больных инсулинонезависимым сахарным диабетом // Клиническая медицина. 2005. Т. 83. № 5. С. 52–54; Заславская Р.М., Тулемисов Е.У., Смирнова Л.В., Айтмагамбетова Б.А. Сосудистые осложнения у больных сахарным диабетом (альтернативные методы диагностики и лечения). М.: Медпрактика, 2006.

Суммарная длительность миокардиальной ишемии уменьшилась под влиянием ТТ с 45 мин 26 сек до 21 мин 43 сек. Под влиянием ХТ это уменьшение было с 43 мин. 50 сек до 12 мин. 20 сек ( $p = 0,01$ ). Число эпизодов миокардиальной ишемии уменьшилось при ТТ с 4,7 до 2,6 ( $p = 0,05$ ), а при ХТ – с 5,9 до 1,1 ( $p = 0,01$ ) (рис. 1, 2, табл. 3).

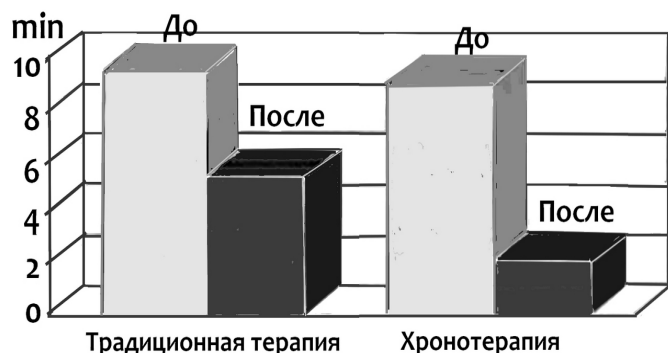


Рис. 1. Средняя длительность эпизодов болевой и безболевой ишемии до и после ТТ и ХТ. Средняя длительность миокардиальной ишемии при ТТ уменьшилась с 9 мин 52 сек ± 4 мин 12 сек до 5 мин 43 сек ± 2 мин 20 сек ( $p < 0,05$ ), при ХТ – с 9 мин 10 сек ± 3 мин 56 сек до 2 мин 15 сек ± 1 мин 05 сек ( $p < 0,01$ ).

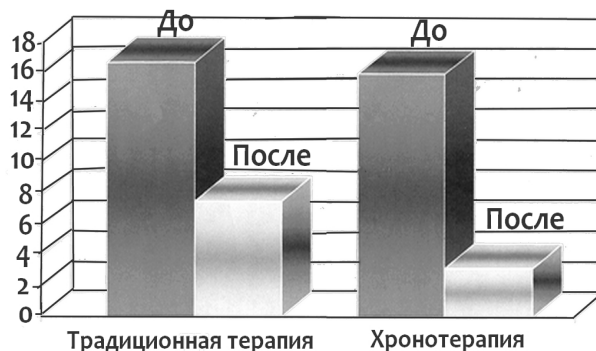


Рис. 2. Число эпизодов безболевой ишемии миокарда. Число эпизодов под действием ТТ уменьшилось с  $16,7 \pm 6,6$  до  $7,6 \pm 3,4$  ( $p < 0,05$ ), под действием ХТ – с  $15,9 \pm 5,4$  до  $3,2 \pm 1,3$  ( $p < 0,01$ ).

Таблица 3

Динамика показателей ЭКГ – мониторингирования у больного безболевой ишемией миокарда перед и после ТТ и ХТ

Длительность ББИМ	Пациенты с безболевой ишемией		
	перед	после ТТ	после ХТ
в течение 24 ч.	45 мин. 26 сек. ± 7 мин. 45 сек.	25 мин. 18 сек. ± 7 мин. 45 сек.	5 мин. 20 сек. ± 1 мин. 12 сек.
при эпизодах элевации S-T	12 мин. 16 сек. ± 3 мин. 34 сек.	9 мин. 26 сек. ± 2 мин. 25 сек.	2 мин. 25 сек. ± 0.34 сек.
при эпизодах депрессии S-T	33 мин. 11 сек. ± 6 мин. 34 сек.	14 мин. 12 сек. ± 2 мин. 34 сек.	1 мин. 26 сек. ± 1 мин. 00 сек.

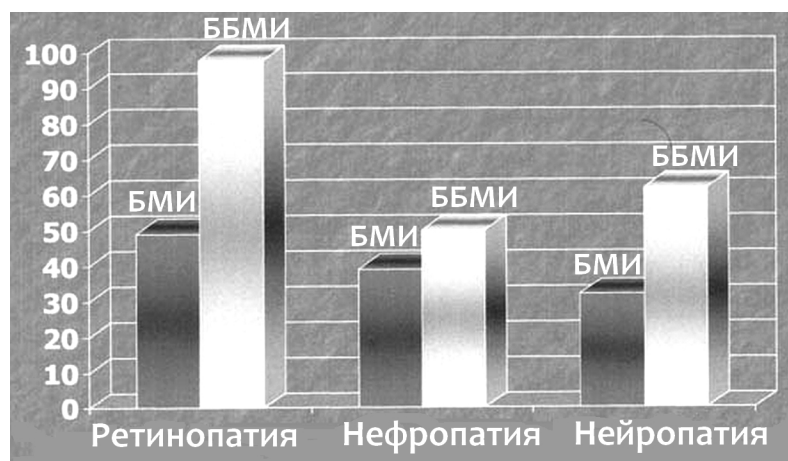


Рис. 3. Осложнения СД II-типа в % у больных с болевой (БМИ) и безболевой (ББМИ) миокардиальной ишемией

Таблица 4

Изменения депрессии S-T сегмент в зависимости от уровня глюкозы и инсулина у больных с безболевой ишемией миокарда

Параметры		Группа 1	Группа 2	Группа 3
Депрессия сегмента S-T	Число эпизодов	7,8 ± 0,8	12,6 ± 2,3	1,42 ± 1,68
	Средняя глубина депрессии S-T	1,92 ± 0,21	2,0 ± 0,29	2,2 ± 0,19
	Суммарная длительность	76,0 ± 13,7	143,2 ± 22,8	179,0 ± 30,3***
Элевация сегмента S-T	Число эпизодов	5,7 ± 0,7	8,6 ± 2,4	12,0 ± 2,2***
	Средняя величина элевации S-T	1,8 ± 0,16	1,9 ± 0,18	2,0 ± 0,20
	Суммарная длительность	14,6 ± 0,6	56,9 ± 2,1*	62,1 ± 2,8**/**

Примечание: достоверность различий при  $p \leq 0,05$

\* при сравнении между группами № 1 и № 2

\*\* при сравнении между группами № 2 и № 3

\*\*\* при сравнении между группами № 1 и № 3

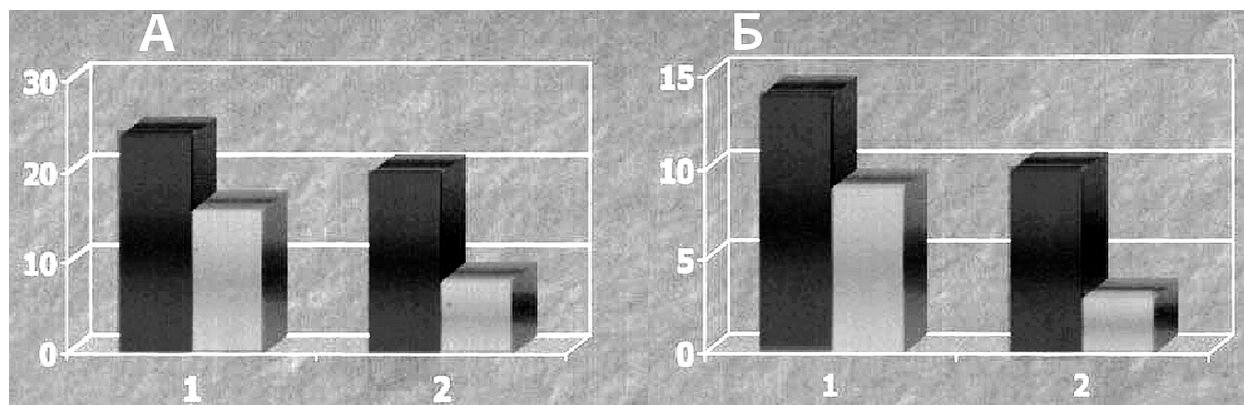


Рис. 4 А. Отношение между числом пациентов: 1 – с высокой степенью автономной, диабетической ангиопатией и безболевой ишемией миокарда (24:16), 2 – с безболевой ишемией и низкой степенью ДАН (20:8).

4 Б. Отношение между порогом болевой чувствительности и частотой безболевой ишемии миокарда: 1 – при высоком пороге болевой чувствительности (14:9), 2 – при низком пороге болевой чувствительности (10:3)

### Заключение

Безболевая ишемия миокарда при сахарном диабете обнаруживается чаще и имеет более длительный характер, чем болевая ишемия миокарда. Нарушение углеводного, липидного метаболизма выражается более чётко при ББИМ. Диабетическая автономная нейропатия при ББИМ проявляется в более грубой форме. Антиишемический эффект Моно Мака у больных с ББИМ и с БИМ был обнаружен, но этот эффект был более длительным и достигался вдвое меньшими дозами при ББИМ. Эти особенности действия Моно Мака были обусловлены его фармакокинетикой беспечёночной циркуляции.

**Благодарность.** Автор благодарит Е.У. Тулемисова и Б.А. Айтмагамбетову за помощь в организации и проведении лабораторных исследований.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Варшицкий М.Г. Хронотерапия больных гипертонической болезнью. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 1986.
2. Вёрткин А.А. Безболевая ишемия миокарда: патогенез, диагностика, лечение // Кардиология. 1989. Т. 41. № 4. С. 118–122.
3. Заславская Р.М. Хронодиагностика и хрономедицина заболеваний сердечно-сосудистой системы. М.: Медицина, 1991.
4. Заславская Р.М. Хронофармакология и хронотерапия / Под ред. акад. РАМН Ф.И.Комарова и засл. деят. науки РФ С.И. Рапопорта. М.: Триада-Х, 2000. С. 197–210.
5. Заславская Р.М., Айтмагамбетова Б.А. Сравнительная эффективность традиционной и хронотерапии Моно Маком безболевой ишемии миокарда у больных инсулинонезависимым сахарным диабетом // Клиническая медицина. 2005. Т. 83. № 5. С. 52–54.
6. Заславская Р.М., Варшицкий М.Г., Варшицкий Б.Г. и др. Эффективность хронодиагностики и хронотерапии при сердечно-сосудистой патологии // III DDR – USSR Symp. Chronobiologie und Chronomedizin. Berlin, 1986. S. 233.
7. Заславская Р.М., Варшицкий М.Г., Тейблём М.М. Хронотерапия больных гипертонической болезнью // III DDR – USSR Symp. Chronobiologie und Chronomedizin. Berlin, 1986. S. 39.
8. Заславская Р.М., Олевский И.Х., Дуда С.Г. Некоторые вопросы хронофармакологии и хронотерапии на современном этапе // Терапевтический архив. 1985. № 12. С. 89–83.
9. Заславская Р.М., Петухова Е.Ю., Кулкаева Ж.Ж. Хронотерапия ишемической болезни сердца. М.: Научно-издат. объединение «Квартет», 1997.
10. Заславская Р.М., Тулемисов Е.У., Смирнова Л.В., Айтмагамбетова Б.А. Сосудистые осложнения у больных сахарным диабетом (альтернативные методы диагностики и лечения). М.: Медпрактика, 2006.
11. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. М.: Триада-Х, 2000.
12. Лилица Г.В. Время-зависимые эффекты эбрангила и беталпрессина у больных гипертонической болезнью II стадии. Дисс. ... канд. мед. наук, Актобинск, 1997.
13. Тулемисов Е.У. Хронодиагностика, хронотерапия и хронопрофилактика сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом. Дисс. ... д. мед. наук. Актобе, 2001.
14. Cornelissen G., Beaty P.R., Czaplicki J., Hillman D., Schwartzkopff O. "Diagnosing Vascular Variability Anomalies, Not Only." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 305 (2013): H279–H294.
15. Lemmer, B., Portaluppi F. "Chronopharmacology of Cardiovascular Diseases." *Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms*. Berlin Heidelberg: Springer, 1997, pp. 251–297.
16. Stone P.H. "ST-Segment Analysis in Ambulatory ECG (AECG or Holter) Monitoring in Patients with Coronary Artery Disease: Clinical Significance and Analytic Techniques." *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 10.2 (2005): 263–278.

Цитирование по ГОСТ Р 7.0.11—2011:

Заславская, Р. М. Хронотерапия пациентов с безболевой ишемией миокарда на фоне сахарного диабета II типа Моно Маком / Р.М. Заславская // Пространство и Время. — 2014. — № 1(15). — С. 238—241. Стационарный сетевой адрес: 2226-7271prov\_st1-15.2014.91.