

## **АНТИАНГИНАЛЬНЫЙ И АНТИИШЕМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТЫ ПРЕПАРАТА ПРЕДУКТАЛ МВ В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

**Н.В. Микова, В.В. Петрий\***

**ФГУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина Росздрава»  
\* Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва**

*Оценивалась эффективность препарата предуктал МВ в составе комбинированной антиангинальной терапии у пациентов с ИБС и СД 2 типа. Обследовано 25 больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения (СН) II–III ФК в возрасте от 48 до 65 лет. Во всех случаях предуктал МВ включали в дозе 35 мг два раза в сутки 2-м или 3-м препаратом в состав комбинированной терапии. Длительность лечения составила 8 нед. Эффективность предуктала МВ оценивали по клиническому состоянию пациентов, результатам велоэргометрических тестов (ВЭМ) и суточного мониторирования ЭКГ (СМ). Динамика клинических показателей больных свидетельствует об отчетливом терапевтическом эффекте препарата. Так, среднее количество приступов стенокардии уменьшилось на 61,2%, а количество принятых за последнюю неделю таблеток нитроглицерина на 62,8%. При повторной ВЭМ-пробе через 8 нед. терапии выявлено достоверное увеличение пороговой мощности нагрузки на 20,3% и длительности нагрузки до начала приступа стенокардии на 22,5% и до депрессии сегмента ST на 19% ( $p < 0,05$ ). Через 8 нед. суммарное количество ишемических эпизодов снизилось до 44. Имеется выраженное влияние терапии на частоту ишемических эпизодов, причем суточные колебания эпизодов безболевой ишемии миокарда значительно уменьшаются на фоне терапии препаратом. Таким образом, эффективность назначения новой лекарственной формы предуктала МВ больным СН II–III ФК у пациентов с СД 2 типа составила 62% по клиническим критериям.*

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одна из ведущих причин смерти во всех странах мира. Несмотря на снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, которое было достигнуто благодаря активной первичной и вторичной профилактике факторов риска, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди больных сахарным диабетом (СД) существенно выше, чем в остальной популяции: в два раза выше среди мужчин и в четыре-пять раз – среди женщин [1, 7, 9].

Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали прямую зависимость между СД и ИБС [7, 9]. У больных СД атеросклероз чаще поражает дистальные отделы коронарного русла, имеет более диффузный характер и в большем проценте случаев изменения имеются во всех трех коронарных артериях [1]. Наличие СД у больных ИБС предрасполагает к формированию так называемого «осложненного» поражения коронарных артерий (разрыв

атеросклеротической бляшки с развитием острого коронарного тромбоза), что объясняет частое развитие острого инфаркта миокарда (ОИМ) и внезапной коронарной смерти у этих больных [1, 2, 7, 9].

Важной клинической особенностью течения ИБС у больных СД является высокая частота безболевой ишемии миокарда, обусловленной дисфункцией эндотелия и повышением вазомоторной активности коронарных сосудов, что определяет специфику подходов к лечению [2].

Наличие СД у больных ИБС существенно затрудняет проведение баллонной ангиопластики и повышает риск рестеноза коронарной артерии после хирургического вмешательства [7], отрицательно влияет на прогноз после АКШ [1, 2] и ограничивает возможность использования бета-адреноблокаторов [6, 7].

В связи с этим определенные перспективы в лечении больных ИБС, особенно у пациентов с СД 2 типа, связывают с применением анти-

ангинальных препаратов с метаболическим механизмом действия. В ходе многоцентрового клинического исследования Trimprol-1 показана высокая эффективность и хорошая переносимость триметазидина (в комбинации с традиционными антиангинальными препаратами) у больных стабильной СН и СД [12]. Создание новых, современных форм лекарственных препаратов (форм модифицированного высвобождения) позволяет повысить клиническую эффективность и приверженность пациентов лечению. Цель работы – оценка эффективности препарата предуктал МВ в составе комбинированной антиангинальной терапии у пациентов с ИБС и СД 2 типа.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 25 больных ИБС со стабильной СН II–III ФК по Канадской классификации (11 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 48 до 65 лет (средний возраст  $56,4 \pm 8,6$  года). Из них у 9 (36%) больных была стенокардия напряжения II ФК и у 16 (64%) III ФК. Давность ИБС по группе составила от 2,5 до 25 лет (в среднем 12,5 года). 40% лиц, включенных в исследование (10 чел.), перенесли ранее инфаркт миокарда (ИМ), и у 16 (64%) пациентов выявлялась артериальная гипертензия (АГ). У всех пациентов сопутствующим заболеванием был СД 2 типа в состоянии компенсации углеводного обмена.

Диагноз ИБС был верифицирован результатами нагрузочной пробы и суточного мониторинга по методу Холтера (горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST более 1 мм, продолжительностью более 0,08 с после точки J). У 6 (24%) больных ИБС диагноз коронарного атеросклероза (стеноз более 70% одной–трех основных артерий) был подтвержден данными коронароангиографии.

В исследование не включали больных со СН IV ФК, застойной сердечной недостаточностью, серьезными нарушениями ритма сердца (мерцательная аритмия, пароксизмальная тахикардия, частая желудочковая экстрасистолия), преходящими ишемическими атаками сроком до 6 мес., нарушениями функции печени и почек, а также с плохой воспроизводимостью проб с физической нагрузкой на велоэргометре.

Во всех случаях предуктал МВ включали 2-м или 3-м препаратом в состав комбинированной терапии. Все пациенты продолжали лекарственную терапию другими антиангинальными препаратами (нитратами, бета-адреноблока-

торами, антагонистами кальция), но эта терапия была стабильной и не изменялась на протяжении всего периода исследования и за 2 нед. до включения в исследование. Двадцать (80%) пациентов получали кардикет в суточной дозе 80–120 мг, 18 (72%) – эгилон 50–100 мг/сут, 8 (32%) – амловас 5–10 мг/сут, 16 (64%) – ингибиторы АПФ, 7 (28%) – гипотиазид 25–50 мг, 7 (28%) – гиполипидемические препараты и 24 (96%) – тромбо-АСС 100 мг.

Предуктал МВ назначался в дозе 35 мг два раза в сутки. Длительность лечения составила 8 нед. Эффективность предуктала МВ оценивали по клиническому состоянию пациентов, результатам ВЭМ и СМ ЭКГ.

Каждому больному было выполнено 3 ВЭМ-пробы: две – в контрольном периоде для оценки воспроизводимости результатов и одну – через 8 недель регулярного приема препаратов [5]. ВЭМ-пробу выполняли по методике ступенчатой непрерывно возрастающей нагрузки начиная с 25 Вт, с последующим увеличением мощности на величину начальной ступени; длительность каждой ступени составляла 3 мин. ЭКГ регистрировали в 12 общепринятых отведениях в конце каждой ступени и при пороговой нагрузке, а также до 10-й минуты отдыха. Нагрузку прекращали при появлении типичного приступа стенокардии и/или снижении сегмента ST на 1 мм и более. При анализе эффективности препарата учитывали динамику длительности нагрузки (ДН): до начала приступа стенокардии, до регистрации ишемической депрессии сегмента ST, а также величину двойного произведения на пике нагрузки и пороговую мощность нагрузки. Препарат считали эффективным, если прирост порога стенокардии составлял 20% и более.

СМ ЭКГ выполняли дважды: до начала регулярного приема препарата и через 8 нед. терапии. Регистрацию ЭКГ осуществляли на аппарате фирмы «Burdic» по 3 модифицированным отведениям. Учитывали общее количество ишемических эпизодов, количество и длительность болевых и безболевых эпизодов, суммарную продолжительность и глубину смещения сегмента ST. Препарат считали эффективным при уменьшении количества, глубины и длительности ишемии миокарда на 50% и более [8].

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программ Excel и Statistica. Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки средней  $M \pm m$ . Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика клинических показателей больных свидетельствует об отчетливом терапевтическом эффекте препарата. Так, среднее количество приступов стенокардии уменьшилось с  $11,6 \pm 2,4$  до  $4,5 \pm 1,8$  (на 61,2%) ( $p < 0,01$ ), а количество принятых за последнюю неделю таблеток нитроглицерина с  $9,8 \pm 2,1$  до  $3,7 \pm 1,3$  (на 62,8%) ( $p < 0,01$ ) по сравнению с исходными данными (рис. 1).

Динамика показателей ВЭМ-пробы представлена в табл. При повторной ВЭМ-пробе через 8 нед. терапии выявлено достоверное увеличение пороговой мощности нагрузки на 20,3% и длительности нагрузки до начала приступа стенокардии на 22,5% и до депрессии сегмента ST на 19% ( $p < 0,05$ ). Прирост толерантности к ФН выявлен у 18 (72%) больных. Приступ стенокардии не был спровоцирован у 3 (12%) больных, при этом, однако, пороговая суммарная депрессия сегмента ST у них не изменилась. У 4 (16%) пациентов, наоборот, без изменения интенсивности спровоцированного приступа на пике нагрузки уменьшилась суммарная депрессия сегмента ST на 1,8 мм (31%).

У всех больных до назначения предуктала МВ отмечалось 122 эпизода ишемии миокарда, по данным суточного мониторирования ЭКГ: 39 болевых (32%) и 83 безболевых (68%). Суммарная продолжительность всех эпизодов составила 320 мин. Зафиксировано от 1 до 9 ишемических эпизодов (в среднем  $4,8 \pm 0,84$ ) за сутки, их длительность варьировала от 1 до 6 мин (в среднем  $2,6 \pm 0,84$  мин) (рис. 2, 3).

Через 8 нед. суммарное количество ишемических эпизодов снизилось до 44 (на 64%): болевых 20 (на 49%) и безболевых 24 (на 71%). Общее количество эпизодов ишемии миокарда за сутки уменьшилось с  $4,8 \pm 0,84$  до  $1,6 \pm 0,26$  (на 67%) ( $p < 0,01$ ), болевых – с  $1,6 \pm 0,24$  до  $0,8 \pm 0,16$  (на 56%) ( $p < 0,05$ ) и безболевых – с  $3,2 \pm 0,88$  до  $0,9 \pm 0,22$  (на 72%) ( $p < 0,01$ ).

Соответственно снизилась и суммарная продолжительность всех эпизодов ишемии ми-

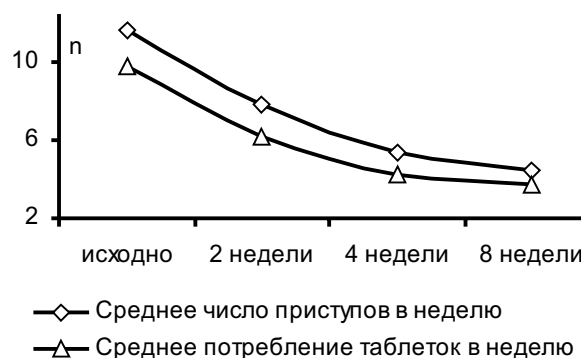


Рис. 1. Влияние терапии предукталом мв на течение стенокардии.

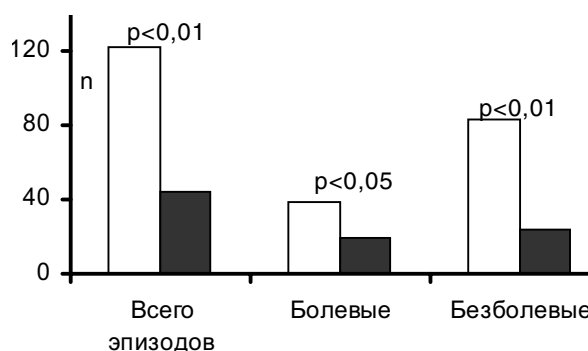


Рис. 2. Частота эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда под влиянием терапии предукталом МВ.

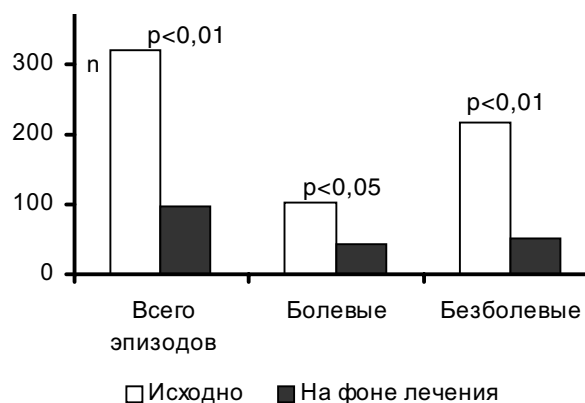


Рис. 3. Продолжительность эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда за сутки под влиянием терапии предукталом МВ.

## Показатели пробы с физической нагрузкой через 8 недель терапии

| Показатель                         | Исходно    | Через 8 недель |       |
|------------------------------------|------------|----------------|-------|
| Длительность ВЭМ, с                |            |                |       |
| до начала стенокардии              | 292,1±21,3 | 357,8±22,8*    | 22,5% |
| до депрессии сегмента ST           | 281,7±21,0 | 335,4±23,6*    | 19,0% |
| Пороговая мощность, Вт             | 62,6±3,7   | 75,3±4,4*      | 20,3% |
| ЧСС×АДс×10 <sup>2</sup> , усл. ед. | 198,8±9,9  | 211,5±10,7     | 6,4%  |

окарда за сутки с  $320,4 \pm 22,52$  до  $96,8 \pm 12,56$  мин (на 69,8%) ( $p < 0,01$ ), преимущественно за счет уменьшения продолжительности эпизодов безболевой ишемии миокарда с  $218,6 \pm 9,36$  до  $52,2 \pm 3,86$  мин (на 76,2%) ( $p < 0,01$ ), тогда как продолжительность болевой ишемии миокарда уменьшилась со  $102,2 \pm 12,48$  до  $44,5 \pm 4,16$  мин (на 56,5%) (рис. 3). Имеется выраженное влияние терапии на частоту ишемических эпизодов, причем суточные колебания эпизодов безболевой ишемии миокарда значительно уменьшаются на фоне терапии препаратом. Таким образом, эффективность назначения новой лекарственной формы предуктала МВ больным СН II–III ФК у пациентов с СД 2 типа составила 62% по клиническим критериям.

Поскольку механизмы коронарной недостаточности во время проведения «пороговой» пробы с физической нагрузкой не идентичны таковым во время холтеровского мониторирования ЭКГ, мы выявили различную оценку эффективности лечения предукталом МВ с использованием этих методов.

По данным литературы, совпадение субъективной и объективной оценки эффективности проводимого лечения отмечается в 60–82% случаев [5, 8]. При этом известно, что обычно увеличение толерантности к физической нагрузке при проведении ВЭМ-пробы отстает от выраженности клинического эффекта и результатов суточного мониторирования ЭКГ. Данное явление называется диссоциация между антиангинальным и антиишемическим эффектом и встречается при использовании антиангинальных препаратов трех основных групп [6].

При проведении ВЭМ на фоне лечения выявлено достоверное увеличение толерантности к ФН на 20%. Однако отчетливого уменьшения признаков коронарной недостаточности (суммарного смещения сегмента ST) на фоне лечения не отмечалось, что свидетельствует о тяжести обструктивного процесса пораженных артерий в обследованной группе больных.

Данные последних лет [4, 9, 11] и результаты нашего исследования свидетельствуют о выраженном антиишемическом эффекте предуктала МВ у пациентов ИБС в сочетании с СД за счет преимущественного снижения количества и продолжительности эпизодов безболевой ишемии миокарда.

Для больных ИБС характерно увеличение частоты эпизодов ишемии миокарда (болевых и безболевых) в утренние (8–10) и дневные (14–17) часы, что связано с увеличением ЧСС и повышением потребности миокарда в кислоро-

де. Кроме того, у пациентов ИБС с СД в связи с нарушенной функцией эндотелия обнаружена способность сегментов коронарных сосудов к повышению вазомоторной активности в ранние утренние (4–5) часы [2, 3, 7]. Этими факторами и объясняется необходимость назначения новой пролонгированной формы предуктала МВ для постоянного, устойчивого антиангинального эффекта на протяжении суток и максимальной защиты миокарда от ишемии в наиболее опасные ранние утренние часы.

## ВЫВОДЫ

Предуктал МВ при двукратном приеме в сутки в течение 8 нед. у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа оказывает отчетливое клинически выраженное антиангинальное действие. ВЭМ, проведенное на фоне лечения, показало достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке и длительности нагрузки до появления приступа стенокардии и/или депрессии сегмента ST у этих больных. Противоишемическое действие предуктала МВ, зарегистрированное с помощью СМ ЭКГ, свидетельствует о снижении частоты и продолжительности ишемических эпизодов, преимущественно за счет безболевых форм, причем их суточные колебания значительно уменьшаются.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александров А.А. // *Consilium medicum*. 2001. Т. 3. № 10. С. 464–468.
2. Бувальцев В.И. // *Международный Медицинский журнал*. 2001. № 3.
3. Дзизинский А.А., Смирнова Ю.Ю., Белялов Ф.И. // *Кардиология*. 1999. № 1. С. 34–37.
4. Lallouette A. // *Сердце и метаболизм*. 1999. № 1. Р. 11–13.
5. Метелица В.И., Кокурина Е.В., Бочкарева Е.В. // *Тер. архив*. 1992. № 9. Р. 35–39.
6. Сидоренко Б.А., Лупанов В.П., Куликова Т.В. // *Клин. медицина*. 1984. № 2. С. 44–50.
7. Терещенко С.Н., Голубев А.В., Джаиани Н.А. // *Consilium Medicum*. 2005. Т. 7. № 5. С. 3–6.
8. Тихоненко В.М., Кулешова Э.В., Костромина Н.В. *Подбор антиангинальной терапии у больных стенокардией напряжения на основе суточного мониторирования: Методические рекомендации*. СПб.: ИНКАРТ, 2002.
9. Федоткина Ю.А., Добровольский А.Б., Титаева Е.В. // *Сахарный диабет*. 2002. № 2. С. 1–8.
10. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina // *JACC*. 1999. V. 33. № 7. Р. 2092–2197.
11. Sadowski Z. // *Медикография*. 1999. V. 21. № 2. Р. 101–102.