Применение Предуктала при лечении больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца, ассоциированных с сахарным диабетом 2 типа

Р.С. Карпов, О.А. Кошельская, В.И. Чернов

ГУ НИИ кардиологии научного центра СО РАМН, Томск

Как известно, следствием нарушений углеводного и липидного метаболизма, характерных для сахарного диабета (СД), является активация катаболизма жирных кислот с аккумуляцией производных ацилкарнитина и коэнзима, способных оказывать повреждающее воздействие на гомеостаз кальция и функцию миокарда [1–4]. Этим обосновывается использование при СД и ассоциированных с ним заболеваниях препаратов, частично ингибирующих процессы окисления жирных кислот и усиливающих катаболизм глюкозы. Одним из таких фармакологических подходов является применение Предуктала, селективно угнетающего длинноцепочечную 3-кетоацил-КоА-тиолазу [5]. В последние годы было продемонстрировано, что включение Предуктала в схемы лечения больных с сочетанием ИБС и СД оказывает антиишемический эффект [6, 7] и положительное воздействие на функциональное состояние эндотелия и миокарда левого желудочка [8]. Влияние Предуктала на кровоснабжение сердца у больных СД в отсутствие нарушений коронарного кровообращения до настоящего времени не изучалось.

Цели нашего исследования были следующие: 1) провести сравнительную оценку влияния курсовой терапии ингибиторами АПФ (иАПФ) и их комбинации с Предукталом на сцинтиграфические показатели перфузии миокарда у больных АГ и ИБС, ассоциированных с сахарным диабетом; 2) изучить динамику показателей физической работоспособности и функции миокарда левого желудочка под воздействием комбинированной терапии иАПФ и Предукталом у этого контингента больных.

Объект и методы исследования

В исследование были включены 69 больных (38 мужчин, 31 женщина, средний возраст 51,3±4,9 лет) артериальной гипертонией (АГ) 1-2-й степени, ассоциированной с СД 2 типа средней тяжести, которые находились на регулярной антигипертензивной терапии иАПФ (каптоприл 75–150 мг/сут, периндоприл 4–8 мг/сут, эналаприл 10–20 мг/сут). У всех пациентов было документировано наличие преходящих дефектов перфузии при проведении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) миокарда с ^{199}Tl-хлоридом. У 36 больных в ходе дополнительного комплексного обследования с использованием стресс-эхокардиографии и чреспищеводной предсердной электростимуляции была верифицирована ИБС со стабильной стенокардией напряжения II функционального класса, из них у 21 пациента по данным рентгеноконтрастной ангиографии был документирован стенозирующий коронарный атеросклероз. В исследование не включались больные с нестабильной стенокардией, не контролируемой приемом иАПФ АГ, тяжелой сопутствующей патологией, инфарктом миокарда в анамнезе.

Работа выполнялась в 2 этапа. На первом этапе было проведено сравнительное открытое контролируемое рандомизированное параллельное исследование, в котором оценивалось влияние антигипертензивной терапии ингибиторами АПФ и их комбинации с Предукталом на сцинтиграфические

Таблица 1

Клиническая характеристика больных		
Показатель	Группа 1 (n=29)	Группа 2 (n=40)
Возраст, лет	50,7±4,7	51,4±5,3
Пол (муж/жен)	16/13	20/20
Индекс массы тела, кг/м^2	28,8±3,7	29,5±4,2
Длительность АГ, годы	10,2±5,9	9,9±5,7
Длительность СД, годы	7,8±3,9	8,0±4,6
Число больных с ИБС	15 (51,7%)	21 (52,5%)
Длительность ИБС, годы	4,8±2,9	4,3±2,7
Длительность приема ингибиторов АПФ, мес	13,4±2,5	11,8±2,0
САД, мм рт.ст.	134,1±17,2	130,9±16,3
ДАД, мм рт.ст.	83,4±9,8	82,8±9,5
Базальная гликемия, ммоль/л	7,8±3,9	8,0±4,6
HbA1, %	8,3±1,3	8,5±1,5
Число больных, получающих - препараты СМ - препараты СМ±бигуаниды	 22 (75,9%) 7 (24,1%)	 32 (80%) 8 (20%)
ОХС, ммоль/л	6,3±1,0	6,6±1,2
Индекс массы миокарда, г/м^2	110±29,7	112,1±33,4
Число больных с гипертрофией ЛЖ	8 (27,6%)	12 (30%)
Исходное количество дефектов перфузии миокарда	21,7±10,2	23,2±11,1

Примечание: достоверных различий между группами нет;
СМ – препараты сульфонилмочевины,
ОХС – общий холестерин сыворотки

Таблица 2

Влияние комбинированной терапии ингибиторами АПФ и Предукталом на показатели нагрузочной томосцинтиграфии миокарда с ^{199}Tl-хлоридом у больных основной и контрольной групп

Группа больных		Количество дефектов перфузии		p	Общий миокардиальный клиренс ^{199}Tl-хлорида, %		p
		до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
Группа 1 (n=29)	1А (n=15)	20 (12–15)	17 (10–37)		31,3 (17,9–43,2)	35 (27–44)	
	1Б (n=14)	17 (12–30)	16 (13–20)		32,3 (17,9–45,3)	38,5 (27,9–45,7)	
Группа 2 (n=40)	2Б (n=21)	22 (19–32)	13 (10–20)	0,048	37 (26–43,2)	48,2 (37–53,3)	0,042
	2Б (n=19)	17 (13–30)	8 (0–22)	0,002	37,9 (25,8–48)	50,7 (37,9–57,6)	0,026

Примечание. Данные представлены как медиана (25–75%) процентилей.

показатели перфузии миокарда. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: контрольную, где после исходных исследований продолжалась назначенная прежде терапия иАПФ (группа 1, n=29), и основную, в которой к уже получаемой больными терапии иАПФ добавляли триметазидин (Предуктал «Servier», Франция) в суточной дозе 60 мг (группа 2, n=40). Пациенты обеих групп не различались по клиническим данным, включая уровень АД, длительность заболевания, числу больных с гипертрофией левого желудочка и ИБС. Клиническая характеристика больных основной и контрольной групп представлена в табл. 1. В обеих группах пациентов были выделены подгруппы больных с подтвержденной ИБС (1А, n=15 и 2А, n=21) и без таковой (1Б, n=14 и 2Б, n=19).

У всех пациентов выполняли ОЭКТ миокарда с ^{199}Tl-хлоридом по протоколу «нагрузка-перераспределение» в исходном состоянии и через 12–15 нед терапии. В качестве нагрузочного теста использовали внутривенную инфузию дипиридамола (0,75 мг/кг в течение 5 мин), после чего вводили 185 МБк ^{199}Tl. По данным томосцинтиграфии определяли размеры дефектов перфузии в процентах от массы левого желудочка и общий миокардиальный клиренс ^{199}Tl [9].

Во 2-й группе пациентов для оценки динамики показателей физической работоспособности и функции левого желудочка до и после 12–15-недельного курса комбинированного лечения иАПФ и Предукталом использовали велоэргометрию и эхокардиографию в М-, В-, и допплер-режимах. В процессе лечения контролировали также уровень базальной гликемии и содержание в крови гликогемоглобина (HbA1).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием корреляционного анализа Спирмена; для проверки гипотезы о различиях между значениями показателей до и после терапии применяли непараметрический U-критерий Уилкоксона.

Результаты

В контрольной группе пациентов, получавших ранее назначенную терапию иАПФ, через 12–15 недель после исходных исследований по данным ОЭКТ с ^{199}Tl-хлоридом на фоне дипиридамоловой пробы имела место тенденция к возрастанию общего миокардиального клиренса радиофармпрепарата (РФП), тогда как существенных изменений величины дефектов перфузии миокарда на нагрузочных сцинтиграммах ни в одной из подгрупп больных не происходило.

У больных, получавших комбинированную терапию Предукталом и иАПФ, после лечения отмечено существенное уменьшение величины дефектов перфузии миокарда и достоверное ускорение общего миокардиального клиренса ^{199}Tl (табл. 2). При этом возрастание резерва миокардиальной перфузии у больных с сочетанием ИБС и СД (группа 2А) составило в среднем 32,5%.

В группе пациентов с СД без ИБС (группа 2Б) под влиянием комбинированной терапии Предукталом и иАПФ также было достигнуто существенное улучшение миокардиальной перфузии, причем его степень была более значительной, чем в группе пациентов с документированной ИБС (группа 2А). Так, уменьшение величины дефектов аккумуляции РФП на фоне терапии у этих больных составило в среднем 52%, при этом у 9 (47,4%) пациентов отмечалась полная нормализация кровотока в сердечной мышце. Кроме того, на фоне лечения больных группы 2Б скорость общего клиренса ^{199}Tl-хлорида из миокарда возросла в среднем на 34%.

После курса комбинированной терапии иАПФ и Предукталом в обеих подгруппах пациентов достоверно увеличился объем максимальной выполненной работы на велоэргометре, прирост которого составил 45,9% у больных с сочетанием СД и ИБС и 23,9% – у пациентов без нарушений коронарного кровообращения (рис. 1). Существенных

изменений величины «двойного произведения» на уровне пороговой нагрузки после проведенного лечения в обеих подгруппах больных не наблюдалось.

Несмотря на отсутствие достоверных изменений системного АД, показателей центральной и внутрисердечной гемодинамики после лечения, у пациентов подгруппы с документированной ИБС (1А) имело место уменьшение средних значений конечного систолического объема ЛЖ (от 38,4±19,4 до 31,8±20,6 мл, p=0,048) и исходно повышенных значений систолического меридионального стресса стенки ЛЖ (рис. 2), что отражает энергосберегающее действие триметазидина.

Уровень глюкозы крови в процессе лечения существенно не изменялся: средние значения базальной гликемии в группе 2А до и после терапии составили 7,6±2,5 и 7,8±2,9 ммоль/л, HbA1 – 8,3±1,7 и 8,6±1,9%, в группе 2Б – 8,4±3,5 и 8,9±3,9 ммоль/л, HbA1 – 8,8±1,3 и 8,9±1,8% соответственно.

В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что в основе развития диабетической кардиомиопатии лежат нарушения энергетического метаболизма миокарда [10, 11], с которыми также во многом связан неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз больных СД.

Как известно, функциональное состояние миокарда определяется тем, насколько интенсивно ресинтезируется АТФ в процессе окислительного фосфорилирования в митохондриях. В норме окисление свободных жирных кислот (СЖК) обеспечивает ресинтез 60–90% АТФ [12], тогда как остальные 10–40% АТФ образуются в процессе окисления продукта гликолиза – пировиноградной кислоты и в результате поглощения клеткой лактата. Для сахарного диабета даже в отсутствие ишемии миокарда характерны грубые расстройства энергетического метаболизма сердечной мышцы: нарушаются процессы гликолиза, окисления пирувата и поступления в клетки молочной кислоты [13, 14], а вследствие усиления катаболизма СЖК возрастает синтез ацетил-коэнзима А [3, 4]. Во время ишемии избыточное содержание СЖК и их недоокисленных длинноцепочечных метаболитов в миокарде еще в большей степени способствует повреждению кардиомиоцитов [15], нарушает работу кальциевого насоса саркоплазматического ретикулума, кальцийзависимой АТФазы миофибрилл и изозимов миозина, что ведет к снижению сократительной способности сердечной мышцы и способствует возникновению аритмий [16].

С целью коррекции нарушений энергетического метаболизма миокарда при ишемии миокарда используется несколько фармакологических подходов, направленных на повышение катаболизма углеводов, включая применение глюкозо-инсулиновой инфузии [17], никотиновой кислоты [18] и блокаторов бета-адренорецепторов [19].

Другим перспективным подходом является прямое воздействие на утилизацию миокардом энергетических субстратов с помощью фармакологических средств, ингибирующих процессы окисления СЖК. Предуктал, селективно угнетающий последний в цепи бета-окисления жирных кислот фермент – длинноцепочечную 3-кетоацил-КоА-тиолазу [5], активирует процессы катаболизма глюкозы [20], предотвращает падение внутриклеточного содержания фосфокреатина и АТФ [21], клеточный ацидоз [22], кальциевую перегрузку [22] и свободно-радикальное повреждение кардиомиоцитов, индуцируемое ишемией [23]. В клинических исследованиях установлен антиишемический эффект Предуктала, который реализуется в отсутствие существенных изменений гемодинамики и потребления миокардом кислорода [24]. В настоящее время антиишемические свойства Предуктала и его благоприятное

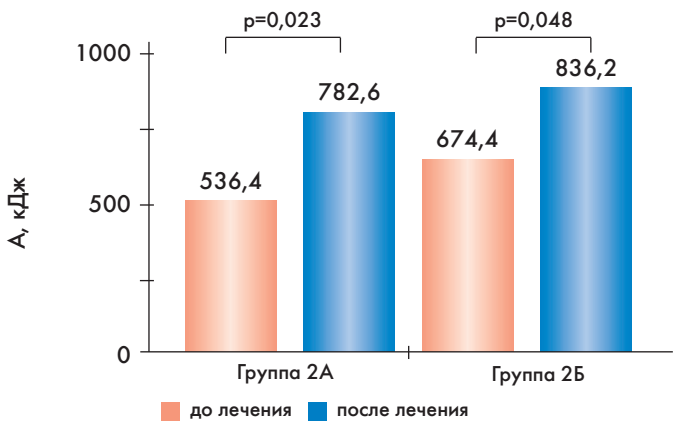


Рис.1. Динамика объема максимальной выполненной работы на велоэргометре (А, кДж) под влиянием комбинированной терапии Предуктало м и ингибиторами АПФ у больных основной группы.

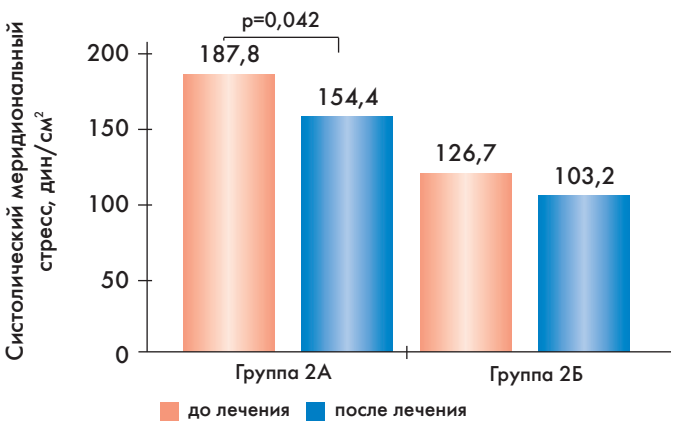


Рис.2. Динамика систолического меридионального стресса стенки ЛЖ (дин/см²) под влиянием комбинированной терапии Предукалом и ингибиторами АПФ у больных основной группы.

влияние на постишемическую дисфункцию миокарда доказаны также и у больных сахарным диабетом [6–8].

В нашем исследовании мы впервые оценили воздействие комбинированной терапии Предукталом и иАПФ на сцинтиграфические показатели миокардиальной перфузии при наличии и отсутствии документированной ИБС. Согласно полученным данным, у этого контингента больных комбинированное применение иАПФ и Предуктала оказывало более выраженное положительное воздействие на состояние кровоснабжения сердца, чем продолжающаяся монотерапия иАПФ. Кроме того, было впервые показано, что терапия Предукталом способствует значительному улучшению перфузии миокарда не только у больных с сочетанием СД и ИБС, но и у пациентов, не имеющих нарушений коронарного кровообращения.

Среди механизмов увеличения накопления ^{199}Tl-хлорида в гипоперфузируемых зонах у больных диабетом под влиянием Предуктала следует обсуждать несколько возможностей. Так, это может быть следствием увеличения содержания АТФ в кардиомиоцитах за счет оптимизации катаболизма жирных кислот и глюкозы, что ведет к возрастанию активности Na/K-АТФазы и поступления K^+, а, следовательно, и его аналога – таллия, в клетки [25]. Благоприятное влияние Предуктала на коронарный кровоток, опосредованное модуляцией энергетического метаболизма кардиомиоцитов, подтверждается также и полученными нами данными об ускорении общего миокардиального клиренса ^{199}Tl после курса терапии [26]. Другими механизмами положительного влияния Предуктала на кровоснабжение сердца у больных СД могут быть его мембраноцитопротективный эффект [23], благоприятное воздействие на эндотелиальную функцию [8] и инсулиночувствительность, а также потенциальная антиоксидантная активность препарата [27].

Наши данные об улучшении состояния миокардиальной перфузии под влиянием терапии Предукталом у больных СД подтверждают результаты исследований других авторов, показавших с помощью перфузионной нагрузочной сцинтиграфии миокарда положительную динамику кровоснабжения сердца в ходе лечения Предукталом больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения [28, 29] и острым инфарктом миокарда [30].

Результаты нашего исследования, кроме того, показали, что после курса комбинированной терапии Предукталом и иАПФ имел место значительный прирост объема выполненной работы на велоэргометре, который у больных с документированной ИБС составил 45,9%, а у пациентов без нарушений коронарного кровообращения – 23,9%. Важно отметить, что повышение толерантности к физической нагрузке у обследованных пациентов достигалось при отсутствии изменений «двойного произведения», что отражает более экономичную работу сердечно-сосудистой системы после курса лечения. Об энергосберегающем на уровне миокарда действии Предуктала, в более значительной степени выраженном у больных с сочетанием СД и ИБС, свидетельствует также достоверное уменьшение исходно повышенного стресса стенки левого желудочка за счет сокращения его конечного систолического объема. Поскольку существенных изменений системной гемодинамики под влиянием терапии не происходило, вполне обоснованно полагать, что эти эффекты Предуктала в значительной степени определяются его цитопротективным и модулирующим энергетический метаболизм воздействием и могут реализовываться, по-видимому, как на уровне миокарда, так и скелетной мускулатуры.

В процессе лечения существенных изменений гликемического контроля, оцененного по уровню базальной гликемии и гликогемоглобина, мы не обнаружили, хотя в ряде экспериментальных и клинических исследований сообщается о положительных сдвигах метаболизма глюкозы под влиянием приема Предуктала [8, 31], что связывается с повышением эффективности использования миокардом глюкозы и улучшением ее утилизации периферическими тканями [8].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что добавление Предуктала к антигипертензивной терапии ингибиторами АПФ при лечении больных с сочетанием АГ и СД 2 типа приводит к благоприятным изменениям перфузии миокарда как у больных с документированной ИБС, так и у пациентов, не имеющих нарушений коронарного кровообращения. Комбинированная терапия иАПФ и Предуктала способствует повышению толерантности больных СД к физической нагрузке, а у пациентов с сочетанием сахарного диабета и ИБС сопровождается снижением исходно повышенного интрамиокардиального напряжения, что в отсутствие изменений системной гемодинамики отражает энергосберегающий на уровне миокарда эффект этой терапии.

Литература

1. Fisher B.M., Frier B.M. Evidence for a specific heart disease in diabetes humans. // Diabet Med 1990; 7: 478-489.
2. Garvey W.T., Hardin D., Juhaszova M., Dominguez J.H. Effects of diabetes on myocardial glucose transport system in rats: implications for diabetic cardiomyopathy. // Am J Physiol 1993; 264: H837-H844.
3. Rodrigues B., Cam M.C., McNeill J.H. Myocardial substrate metabolism: implications for diabetic cardiomyopathy. J Mol Cell Cardiol 1995; 27: 169-179.
4. Stanley W.C., Lopaschuk G.D., McCormack J.G. Regulation of substrate metabolism in the diabetic heart. // Cardiovasc Res 1997; 34: 25-33.
5. Kantor P.F., Lucien A., Kozak R, Lopaschuk G.D. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. // Circulation Res 2000; 86: 580-588.
6. Szwed H., Pachocki R., Domzal-Bochenska M et al. The anti-ischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients: a substudy from TRIMPOL-1. // Cardiovasc Drug Ther 1999; 13: 217-222.
7. Федоткина Ю.А., Панченко Е.П. Антиишемическая эффективность триметазидина у больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией и нарушениями углеводного обмена. // Кардиология 2002; 2: 28-33.
8. Fragasso G., Piatti P.M., Monti L. et al. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. // Am Heart J 2003; 146 (5): e1-8.
9. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Сцинтиграфия миокарда в ядерной кардиологии. Томск: Изд-во Том.ун-та, 1997. - 276с.
10. Shapiro L.M. Specific heart disease in diabetes mellitus. // Br Med J 1982; 284: 140-141.
11. Fisher B.M., Frier B.M. Evidence for a specific heart disease in diabetes humans. // Diabet Med 1990; 7: 478-489.
12. Opie L.H. Metabolism of the heart in health and disease. // Am Heart J 1968; 76: 685-689.
13. Garvey W.T., Hardin D., Juhaszova M., Dominguez J.H. Effects of diabetes on myocardial glucose transport system in rats: implications for diabetic cardiomyopathy. // Am J Physiol 1993; 264: H837-H844.
14. Gamble J., Lopaschuk G.D. Glycolysis and glucose oxidation during reperfusion of ischemic hearts from diabetic rats. // Biochem Biophys Acta 1994; 1225: 191-199.
15. Feuvray D., Idell-Wenger J.A., Neely J.R. Effects of ischemia on rat myocardial function and metabolism in diabetes. // Circ Res 1979; 44: 322-329.
16. Lopaschuk G.D. Abnormal mechanical function in diabetes: relationship to altered myocardial carbohydrate/lipid metabolism. // Coron Artery Dis 1996; 7; 116-123.
17. Oliver M.F. Glucose, insulin, potassium in acute myocardial infarction. // Acta Cardiologica 1973; 28(Suppl 17): 257-266.
18. Vik-Mo H., Riemersma R.A., Mjos O.D. et al. Effect of myocardial ischaemia and antilipolytic agents on lipolysis and fatty acid metabolism in the in situ dog heart. // Scand J Clin Lab Invest 1979; 39: 559-568
19. Lewis C.M., Brink A.J. Beta adrenergic blockade: haemodynamics and myocardial energy metabolism in patients with ischaemic heart disease. // Am J Cardiol 1968; 21: 846-859.
20. Fantini E., Demaison L., Sentex E. Et al. Some biochemical aspects of the protective effect of trimetazidine on rat cardiomyocytes during hypoxia and reoxygenation. // J Mol Cell Cardiol 1994; 26: 949-958.
21. Lavanchy N., Martin J., Rossi A. Anti-ischaemia effects of trimatazidine: 31P-NMR spectroscopy in the isolated rat heart // Arch Int Pharmacodyn Ther 1987; 286: 97-11.
22. Renaud J.F.Internal pH, Na^+, and Ca^{2+} regulation by trimetazidine during cardiac cell acidosis. // Cardiovasc Drugs Ther 1988; 1: 677-686.
23. Mardonneau-Parini I., Harpey C. Effect of trimetazidine on membrane damage induced by oxigen free radicals in human red cells. // Br J Clin Pharmacol 1985; 20: 148-151.
24. Chierchia S.L., Fragasso G. Protective effects of trimetazidine on ischemic myocardial dysfunction. Eur Heart J 1999; 1(Suppl O): O24-O27.
25. Weich H.F., Strauss H.W., Pitt B. The extraction of thallium-201 by the myocardium. // Circulation 1977; 56: 188-191.
26. Beller G.A., Watson D.D., Pohost G.M. Kinetics of thallium distribution and redistribution: Clinical applications in seqvential myocardial imaging. Cardiovascular Nuclear Medicine St.Louis: C.B.Mosby Co, 1979; 225-242.
27. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Жарова Е.А., Беленков Ю.Н. Исследование антиоксидантных свойств цитопротекторного препарата триметазидина. // Кардиология 2001; 3: 21-28.
28. Колычева С.В., Ходарева Е.Н., Жарова Е.А. Клинико-инструментальная оценка эффективности Предуктала у больных ИБС. // Практикующий врач 1999; 2: 37-40.
29. Чернов В.И., Гарганеева А.А., Веснина Ж.В., Лишманов Ю.Б. Перфузионная сцинтиграфия миокарда в оценке результатов курсового лечения триметазидином больныз ИБС. // Кардиология 2001; 8: 14-16.
30. Перчаткин В.А., Чернов В.И., Максимов И.В., Марков В.А. Влияние триметазидина в сочетании с тромболитической терапией на перфузию сердца у больных острым инфарктом миокарда. // Патология кровообращения и кардиохирургия 2003; 2: 55-58.
31. Cano C., Bermudez V.J., Medina M.T. et al. Trimetazidine diminishes fasting glucose in rats with fasting hyperglycemia: a preliminary study. // Am J Therap 2003; 10(6): 444-446.