

А. С. Аметов, В. А. Орлов, С. С. Жестовский

ОСОБЕННОСТИ БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИНСУЛИННЕЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРСАНТИНА

Российская медицинская академия последипломого образования Минздрава РФ, Москва

Рассмотрена проблема лечения больных диабетом II типа, страдающих бессимптомной ишемией миокарда. Исследованы основные клинические особенности и метаболические параллели бессимптомной ишемии у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом. Сделано заключение о целесообразности лечения глюренормом для снижения содержания глюкозы и вазоактивным препаратом персантином на ранних стадиях болезни.

The paper deals with the problem of treating diabetics with type II condition in parallel with silent myocardial ischemia. The authors investigated the main clinical features and metabolic parallels of silent ischemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and came to the conclusion on the efficacy of glucose-reducing Glurenorm and vasoactive Persantin at the early stages of the disease.

Обследовано 50 больных инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНСД), всем была проведена велоэргометрическая проба (ВЭМ-проба). У 23 (46%) больных диагностирована безболевая ишемия миокарда (БИМ). У больных определяли уровни инсулина, глюкозы в крови, С-пептида, общего холестерина, триглицеридов и фракций липидов. У 12 человек изучали динамику инсулина, гликемии и С-пептида во время ВЭМ-пробы и через 1 ч после прекращения нагрузки. 35 больным ИНСД с положительными и сомнительными результатами ВЭМ-пробы проводили лечение персантином (225 мг/сут) в течение 24 нед. У больных ИНСД на фоне лечения персантином определяли натощак уровни инсулина, глюкозы в крови и С-пептида, у 12 из них изучали динамику этих показателей во время ВЭМ-пробы и через 1 ч после прекращения нагрузки. У больных ИНСД в сочетании с БИМ отмечались ожирение, повышенное артериальное давление, базальная гиперинсулинемия, гипертриглицеридемия, повышение атерогенных фракций липидов, снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), снижение толерантности к физической нагрузке, увеличение периода восстановления. При достижении пороговой мощности нагрузки во время ВЭМ-пробы и через 1 ч после прекращения нагрузки отмечалось достоверное увеличение уровней инсулина, глюкозы в крови и С-пептида. На фоне лечения персантином при достижении пороговой мощности нагрузки во время ВЭМ-пробы и через 1 ч после прекращения нагрузки отмечен менее выраженный рост уровней инсулина, глюкозы в крови и С-пептида. После приема персантина уменьшается количество положительных ВЭМ-проб, достоверно увеличивается толерантность к физической нагрузке, снижается уровень базального инсулина. Таким образом, персантин оказывает положительное влияние на углеводный обмен, функциональное состояние инсулярного аппарата.

Частота безболевых форм ишемической болезни сердца (ИБС) у больных сахарным диабетом в 3—4 раза выше, чем у больных ИБС без сахарного диабета [3, 7]. Среди больных сахарным диабетом без клинических проявлений ИБС "немая" ише-

мия миокарда отмечена у 31—60%, что в 3 раза превышает частоту БИМ у лиц без диабета [20, 23, 24]. Следует отметить, что у 30—42% больных сахарным диабетом дебют инфаркта миокарда был безболевым и протекал в астматическом, церебральном, аритмическом вариантах, а нередко бессимптомно [1, 18]. Клинический и эпидемиологический опыт свидетельствует о том, что "немые" формы ИБС часто ведут к острой коронарной недостаточности и внезапной смерти [8, 9]. Считается, что лечение БИМ является профилактикой инфаркта миокарда, особенно в группах высокого риска [22, 25]. Традиционные препараты, применяемые при лечении БИМ (β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, нитраты), не снижают риска развития поздних осложнений диабета, а β -блокаторы способствуют ухудшению метаболических нарушений (гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии) [5, 28]. Большинство исследователей считают, что все группы коронароактивных препаратов способны только уменьшать частоту и выраженность БИМ [8, 19] и что лечение БИМ не оказывает существенного влияния на заболеваемость ИБС или смертность от нее [19]. Имеются отдельные работы об эффективности персантина при поздних осложнениях диабета [6, 11]. В настоящее время считается, что патофизиологические механизмы возникновения БИМ такие же, как и при приступах стенокардии. Это несоответствие коронарного кровотока повышению потребности миокарда в кислороде, спазм коронарных артерий, повышение агрегационных свойств тромбоцитов, спонтанные изменения тонуса сосудов [13, 21]. Применение персантина у больных со стенокардией носит противоречивый характер [27]. Персантин понижает сопротивление коронарных артерий на уровне мелких ветвей, артериол; вызывает рост коллатералей, увеличивая коллатеральный кровоток; оказывает положительное ионотропное действие; улучшает сократимость миокарда; повышает уровень простаглицлина. Препарат обратимо ингибирует фосфодиэстеразу тромбоцитов, повышая при этом уровень цАМФ, и угнетает активность тромбоцитов. Персантин также ингибирует образование

Клинико-лабораторные показатели больных ИНСД с БИМ, без БИМ и лиц контрольной группы ($M \pm m$)

Показатель	ИНСД с БИМ	ИНСД без БИМ	Контроль
ИМТ, кг/м ²	29,9 ± 0,4*	24,9 ± 0,1	23,1 ± 0,2
ОХ, ммоль/л	7,5 ± 0,16*	5,2 ± 0,2	5,2 ± 0,3
ТГ, ммоль/л	3,3 ± 0,1*	1,5 ± 0,1	1,2 ± 0,2
ЛПВП, ммоль/л	1,0 ± 0,03*	1,4 ± 0,02	2,9 ± 0,2
ЛПНП, ммоль/л	5,84 ± 0,2*	3,52 ± 0,2	2,02 ± 0,2
ЛПОНП, ммоль/л	0,66 ± 0,02*	0,3 ± 0,01	0,24 ± 0,01
ИА, ед.	6,5 ± 0,41*	2,8 ± 0,3	0,79 ± 0,1
Гликемия, мг/дл	124,7 ± 9,7*	124,1 ± 9,1	85,1 ± 4,7
ИРИ, мкед/мл	32,7 ± 3,7*	21,1 ± 2,1	11,2 ± 1,9
С-пептид, пмоль/мл	2,6 ± 0,3*	1,5 ± 0,14	1,1 ± 0,1
САД, мм рт. ст.	154,3 ± 4,1*	121,4 ± 2,7	126,1 ± 2,4
ДАД, мм рт. ст.	94,1 ± 1,7*	76,4 ± 3,4	76,8 ± 1,7
АД _{ср} , мм рт. ст.	114,2 ± 2,8*	91,4 ± 3,1	93,2 ± 2,1

Примечания. ИМТ — индекс массы тела, ОХ — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ИА — индекс атерогенности, САД — систолическое давление, ДАД — диастолическое давление. Здесь и в табл. 2—5* — $p < 0,05$.

рицательная — у 14 (28%) и незавершенная — у 2 (4%) больных. У 19 (82,6%) больных ИНСД в сочетании с БИМ наблюдалась артериальная гипертензия, у всех больных с БИМ отмечалось ожирение I или II степени (табл. 1).

При изучении лабораторных показателей у больных ИНСД в сочетании с БИМ выявлены базальная гиперинсулинемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, нарушение липидного спектра крови — повышение содержания атерогенных фракций и снижение уровня ЛПВП ($p < 0,05$; см. табл. 1).

При изучении показателей ВЭМ-пробы у больных ИНСД с БИМ отмечено достоверное снижение толерантности к физической нагрузке (уменьшение пороговой мощности нагрузки, объема выполненной работы, продолжительности нагрузки), увеличение времени периода восстановления (табл. 2).

При определении динамики содержания инсулина, глюкозы в крови и С-пептида у больных ИНСД во время проведения ВЭМ-пробы получены следующие результаты: при достижении пороговой мощности нагрузки отмечается достоверный рост уровня инсулина на 27,4%, глюкозы крови на 25,7% и С-пептида на 18,8%. Динамика

Таблица 2

Результаты ВЭМ-пробы у больных ИНСД в сочетании с БИМ, без БИМ и у лиц контрольной группы ($M \pm m$)

Показатель	ИНСД с БИМ	ИНСД без БИМ	Контроль
Пороговая мощность нагрузки, Вт/мин	77,5 ± 6,1*	105,7 ± 5,4	112,4 ± 5,8
Объем выполненной работы, Вт	401,7 ± 49,4*	770,8 ± 52,1	901,2 ± 68,4
Продолжительность нагрузки, мин	7,8 ± 0,3*	12,1 ± 0,4	13,2 ± 0,4
Время периода восстановления, мин	12,9 ± 0,2*	9,8 ± 0,3	5,1 ± 0,2

тромбоксана А₂, который является причиной адгезии и агрегации тромбоцитов [15].

Целью работы было определение частоты БИМ у больных ИНСД, изучение особенностей БИМ при ИНСД и эффективности персантина.

Материалы и методы

Обследовано 50 больных с компенсированным ИНСД (31 мужчина и 19 женщин в возрасте 38—66 лет) с известной длительностью заболевания от 1 года до 14 лет. В группу сравнения включили 14 больных ИНСД с отрицательной ВЭМ-пробой. У 3 человек проводили только диетотерапию, 47 получали производные сульфаниламочевины. Из исследования исключали больных, перенесших инфаркт миокарда и (или) имеющих стенокардию напряжения различных функциональных классов, с заболеваниями почек, с симптоматической артериальной гипертензией.

Всем больным была проведена ВЭМ-проба, определены липидный спектр, базальные уровни инсулина и С-пептида. Степень компенсации диабета определяли по уровню гликозилированного гемоглобина. Персантин ("Boehringer Ingelheim", Германия) по 225 мг/сут назначали 35 больным с положительными и сомнительными результатами ВЭМ-пробы. Больных обследовали через 8, 16 и 24 нед.

Для определения реакции инсулярного аппарата на ступенчато возрастающую дозированную физическую нагрузку во время ВЭМ-пробы у 12 больных определяли уровни инсулина, глюкозы в крови и С-пептида. Кровь брали натощак, до начала ВЭМ-пробы; при достижении пороговой мощности нагрузки и (или) при появлении патологических изменений на ЭКГ; через 1 ч после прекращения нагрузки. Содержание глюкозы в крови определяли глюкозооксидационным методом, уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ), С-пептида — радиоиммунным методом с помощью стандартных наборов ("Рио-Инс-ПГ¹²⁵", Республика Беларусь; Vyk-Sangtec Diagnostica, Германия; "Cis Bio International", Франция), концентрацию общего холестерина и триглицеридов — ферментным методом с помощью наборов "Beckman" (США) на биохимическом анализаторе "Boehringer-4030" (Германия), фракции липопротеидов — методом электрофореза с помощью аппарата "Paragon" (США). Уровень гликозилированного гемоглобина определяли на приборе с помощью реагентов ДиаСТАТ фирмы БИО-РАД (США). ВЭМ-пробу с субмаксимальной нагрузкой проводили на велоэргометре "Formula" фирмы ESAOTEВЮ-MEDICA (Италия). Контрольную группу составили 12 здоровых лиц того же возраста без отягощенной наследственности по сахарному диабету и ИБС.

Результаты обработали методом вариационной статистики с использованием критерия *t* Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Распространенность БИМ у больных ИНСД составила 46%. Положительная ВЭМ-проба отмечена у 23 (46%), сомнительная — у 11 (22%), от-

Таблица 3

Влияние персантина на динамику ИРИ, глюкозы крови и С-пептида у больных ИНСД во время ВЭМ-пробы и через 1 ч после прекращения нагрузки ($M \pm m$)

Показатель	До лечения	После лечения	Контроль
ИРИ, мкед/мл	24,6 ± 2,1	17,3 ± 2,2	16,6 ± 2,1
	31,8 ± 2,2*	19,1 ± 2,8	12,1 ± 1,1
	32,03 ± 3,1*	18,1 ± 2,2	15,6 ± 2,04
Глюкоза крови, мг/дл	125,4 ± 8,3	125,9 ± 7,4	85,81 ± 5,2
	157,6 ± 8,07	134,9 ± 5,1	74,09 ± 4,7*
	148,5 ± 7,2	132,4 ± 8,1	81,85 ± 3,6
С-пептид, пмоль/мл	1,6 ± 0,1	1,35 ± 0,1	1,1 ± 0,19
	2,2 ± 0,2	1,5 ± 0,2	0,9 ± 0,2
	2,5 ± 0,2*	1,4 ± 0,2	1,01 ± 0,21

роста этих показателей сохраняется и через 1 ч после прекращения нагрузки (табл. 3).

На фоне лечения персантином у больных ИНСД во время проведения ВЭМ-пробы при достижении пороговой мощности нагрузки отмечался менее выраженный рост уровня инсулина (на 10,4%), глюкозы крови (на 7,1%), С-пептида (на 11,1%); через 1 ч после прекращения нагрузки отмечена тенденция к снижению этих показателей (см. табл. 3).

Лечение персантином БИМ у больных ИНСД привело к уменьшению числа положительных проб с 23 до 17 (на 26,1%). Следует отметить, что у больных ИНСД с БИМ в 1 случае ВЭМ-проба стала отрицательной, в 5 — сомнительной. У 7 (63,6%) из 11 больных с сомнительной пробой проба была отрицательная, в 2 случаях результат остался прежним.

На фоне лечения персантином у больных ИНСД достоверно снижается уровень базального инсулина, отмечается уменьшение содержания С-пептида. У больных ИНСД в сочетании с БИМ отмечена тенденция к снижению базального уровня инсулина и С-пептида (табл. 4).

После лечения персантином у больных отмечалось достоверное увеличение толерантности к фи-

зической нагрузке (увеличение пороговой мощности нагрузки, объема выполненной работы, продолжительности нагрузки); на фоне увеличения времени и интенсивности нагрузки время периода восстановления увеличивается незначительно ($p > 0,05$; табл. 5). У больных ИНСД в сочетании с БИМ отмечается тенденция к увеличению пороговой мощности нагрузки, объема выполненной работы, продолжительности нагрузки; время периода восстановления достоверно не изменилось.

Следует отметить хорошую переносимость препарата. Персантин не оказывал влияния на уровень гликемии, не вызывал достоверного изменения уровня артериального давления.

Обследование методом ВЭМ-пробы больных ИНСД позволило выявить БИМ у 46% из них. Столь частое выявление безболевого ИБС у больных сахарным диабетом большинство исследователей связывают с вегетативной полинейропатией, которая приводит к снижению потока болевых импульсов по симпатическим волокнам [4, 13, 19]. Другие авторы отмечают, что патогенез БИМ у больных сахарным диабетом зависит не только от нарушений болевой чувствительности, но и от выраженности миокардиодистрофии, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и гипертрофии миокарда [2, 23]. Отмечена взаимосвязь БИМ с типом сахарного диабета и длительностью заболевания, наличием ретинопатии, полинейропатии [4, 23]. По мнению ряда авторов, БИМ связана с микроангиопатией, которая приводит к нарушению микроциркуляции, перфузионно-метаболических процессов в миокарде, вызывая тканевую гипоксию [1, 2]. Другие авторы связывают особенности течения ИБС у больных сахарным диабетом с многофакторностью патогенеза в виде метаболических нарушений, микроангиопатий и коронарного атеросклероза [1]. Кроме того, некоторые авторы придают большое значение гемореологическим сдвигам (взаимодействию тромбоцитов и сосудистых факторов) [10].

Проведенное комплексное обследование позволило связать высокую частоту БИМ у больных ИНСД с метаболическими и функциональными нарушениями, характерными для сочетания этих

Таблица 4

Динамика ИРИ, глюкозы крови, С-пептида в результате лечения персантином ($M \pm m$)

Показатель	Общая группа		Положительная проба	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИРИ, мкед/мл	29,1 ± 2,1	22,8 ± 1,7*	32,7 ± 3,7	26,3 ± 3,9
Глюкоза крови, мг/дл	125,8 ± 8,7	126,4 ± 7,4	124,7 ± 9,7	125,1 ± 8,2
С-пептид, пмоль/мл	2,3 ± 0,2	1,7 ± 0,1	2,6 ± 0,3	2,1 ± 0,1

Таблица 5

Динамика показателей ВЭМ-пробы в результате лечения персантином ($M \pm m$)

Показатель	Общая группа		Положительная проба	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Пороговая мощность нагрузки, Вт/мин	86,3 ± 4,2	103,7 ± 5,1*	77,5 ± 6,1	81,4 ± 7,3
Объем выполненной работы, Вт	541,2 ± 29,3	720,7 ± 31,1	401,7 ± 42,4	456,9 ± 49,1
Продолжительность нагрузки, мин	9,3 ± 0,4	11,9 ± 0,3*	7,8 ± 0,3	8,8 ± 0,2
Время периода восстановления, мин	11,2 ± 0,2	11,4 ± 0,3	12,9 ± 0,4	12,8 ± 0,3

заболеваний. К ним относятся артериальная гипертензия, ожирение, гиперинсулинемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение уровня ЛПНП, снижение толерантности к физической нагрузке. Нарушение липидного обмена, в частности гипертриглицеридемия и снижение уровня ЛПВП, а также наличие гипертензии, повышают риск развития ИБС [12, 26], в том числе и БИМ [24]. Гиперинсулинемия является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, и по уровню базального инсулина можно предсказать развитие ИБС [14, 16]. Наличие корреляционной связи между уровнем базального инсулина и частотой БИМ в наших исследованиях согласуется с представленными данными.

При выборе антиангинальных средств у больных ИНСД предпочтение следует отдавать препаратам, способствующим снижению базального уровня инсулина. Одним из наиболее важных результатов настоящего исследования является снижение гиперинсулинемии под действием персантина. Вероятно, это связано со способностью препарата улучшать микроциркуляцию [15], увеличивая тем самым транспорт инсулина к периферическим тканям и его связывание с рецепторами. Персантин оказывает положительное инотропное действие, повышает толерантность миокарда к гипоксии [15], с чем, по-видимому, связано улучшение роста толерантности к физической нагрузке у больных ИНСД.

Выводы

1. БИМ встречается у 46% больных ИНСД.

2. Наличие ожирения, повышенного АД, гиперинсулинемия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, повышение уровня ЛПНП и снижение содержания ЛПВП являются факторами риска развития БИМ, а также снижения толерантности к физической нагрузке у больных ИНСД.

3. Персантин снижает базальный уровень инсулина, увеличивает толерантность к физической нагрузке, улучшает функциональное состояние инсулярного аппарата поджелудочной железы у больных ИНСД в зависимости от количества и выраженности факторов риска ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ефимов А. С. Диабетические ангиопатии. — М., 1989.
2. Жаров Е. И., Казанков Ю. Н., Григорьев М. Ю. // Кардиология. — 1993. — № 6. — С. 16—18.
3. Зелинский Б. А. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы при сахарном диабете. — Киев, 1984.
4. Левина Л. И. Сердце при эндокринных заболеваниях. — Л., 1989.
5. Мазовецкий А. Г., Великов В. А. Сахарный диабет. — М., 1987.
6. Aizawa T., Suzuki S. et al. // Clin. Nephrol. — 1990. — Vol. 33. — P. 130—135.
7. Aronow W. S., Mercado A. D., Epstein S. // Amer. J. Cardiol. — 1992. — Vol. 69, N 5. — P. 555—556.
8. Assey M. E. // Postgrad. Med. — 1988. — Vol. 83, N 3. — P. 40—49.
9. Cohn P. F. // Amer. J. Cardiol. — 1986. — Vol. 58, N 4. — P. 51B—56B.
10. Colwell J. A., Nair R. M., Halushka P. V. et al. // Metabolism. — 1979. — Vol. 28, N 4. — Suppl. 1. — P. 394—400.
11. Cruz J. P., Moreno A. et al. // Can. J. Ophthalmol. — 1990. — Vol. 25. — P. 329—332.
12. De Fronzo R., Ferranin E. // Diabet. Care. — 1991. — Vol. 14. — P. 173—194.
13. Droste C. // Herz. — 1987. — Bd 12. — S. 369—388.
14. Fontbonne A., Eshwege E., Cabien F. et al. // Int. J. Obes. — 1988. — Vol. 12. — P. 557—565.
15. Cresele P., Arnout J., Deckmyn H., Vermeylen J. // Tromb. Haemostas. — 1986. — Vol. 55. — P. 12—18.
16. Haffner S. M., Uaidez R. A., Hazuda H. P. et al. // Diabetes. — 1992. — Vol. 41. — P. 715—722.
17. Hartmann A., Schlotz B. et al. // Int. J. Cardiol. — 1993. — Vol. 42, N 2. — P. 121—127.
18. Hoeven van K. H., Faector M. S. // Clin. Cardiol. — 1989. — Vol. 12. — P. 667—671.
19. Kawanishi D. T., Rahimtoola S. N. // Curr. Probl. Cardiol. — 1987. — Vol. 12, N 9. — P. 515—566.
20. Koistinen M. J. // Brit. med. J. — 1990. — Vol. 301, N 14. — P. 92—97.
21. Kowalchuk J. J., Nesto R. N. // Amer. J. Med. — 1989. — N 1-A. — P. 9—13.
22. Kulber W., Fress U. // Z. Kardiol. — 1987. — Bd 76, Suppl. 4. — S. 17—24.
23. Marin H. E., Rayo L., Lara J. J. et al. // Rev. esp. Cardiol. — 1989. — Vol. 42. — P. 519—529.
24. Melina D., Colivicchi F. et al. // Minerva Med. — 1993. — Vol. 84, N 6. — P. 301—305.
25. Morris I. J. Jr. // Pharmacotherapy. — 1987. — Vol. 7, N 5. — P. 569—619.
26. Reaven G. // Prog. Diabet. — 1990. — Vol. 2. — P. 1—5.
27. Sacks H. et al. // Clin. Pharmacol. Ther. — 1988. — Vol. 43. — P. 610—615.
28. Stein P., Black H. // Diabet. Care. — 1991. — Vol. 16, N 6. — P. 452—448.

Поступила 15.10.96