

ВОЗМОЖНОСТИ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

ПОСЛЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Актуальность: диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН) рассматривается как один из диабет-ассоциированных механизмов, отягощающих течение инфаркта миокарда (ИМ) и прогноз. **Цель работы:** оценить влияние тиоктовой кислоты (ТК) на динамику показателей variability сердечного ритма (ВСР) у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2), перенесших острый ИМ. **Материалы и методы:** выполнено открытое рандомизированное проспективное исследование. Включено 50 больных СД2, перенесших ИМ. На 10–14 день от момента развития ИМ проводилось исследование ВСР. Группу 1 составили 10 пациентов с КАН, им назначена ТК (Тиогамма, Worwag Pharma GmbH & Co. KG, Германия) перорально в таблетках в дозе 600 мг в сутки в течение 3 месяцев, 19 пациентов с КАН (группа 2) и 20 пациентов без КАН (группа 3) ТК не получали, 1 пациент выбыл. **Результаты:** улучшение показателей ВСР через 3 месяца имелось в группах с исходно низкой площадью «облака» скаттерограммы: в группе 1 исходно 290 мс² [202; 415] против 1025,5 мс² [620; 1546] через 3 месяца ($p = 0,005$); в группе 2: 238 мс² [162; 239] против 531 мс² [339; 795], $p < 0,001$. В группе 3 достоверной динамики не выявлено: 948,5 мс² [783; 1642] против 1220 мс² [805; 1610] ($p = 0,88$). У больных с КАН наибольший прирост показателей ВСР выявлен в группе применения ТК: 706 мс² [285; 1131] в группе 1 против 284 мс² [80; 506] в группе 2, $p = 0,02$. **Выводы:** применение ТК в дозе 600 мг в течение 3 месяцев для лечения КАН у больных СД2, перенесших острый ИМ, сопровождается значительным улучшением показателей ВСР.

Ключевые слова: диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия, инфаркт миокарда, тиоктовая кислота.

A.V. BUSHUEVA, S.N. BOTOVA, PhD in medicine, I.G. POCHINKA, PhD in medicine, L.G. STRONGIN, MD
Nizhny Novgorod State Medical Academy

ABILITY OF THIOCTIC ACID IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH TYPE TWO DIABETES AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION
Relevance: diabetic cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) is considered as one diabetes-associated mechanism complicating the course and prognosis of myocardial infarction (MI). Objective: to assess the effect of thioctic acid (TA) on the dynamics of indices of heart rate variability (HRV) in patients with Type 2 diabetes mellitus 2 type (DM2) after acute MI. Materials and methods: we conducted an open randomized prospective study. It included 50 patients with T2DM after MI. For 10–14 days from the date of MI development a study of heart rate variability was done. Group 1 consisted of 10 patients with CAN, and they received TA (Thiogamma, Worwag Pharma GmbH & Co. KG (Germany) oral tablets at a dose of 600 mg per day for 3 months, 19 patients with CAN (Group 2) and 20 patients without CAN (Group 3) didn't receive TA, 1 patient dropped out. Results: improvement of HRV after 3 months were in groups with low baseline area of the scatterogram clouds: in Group 1 the baseline value is 290 ms² [202; 415] vs. 1025,5 ms² [620; 1546] after 3 months ($p = 0.005$); in Group 2: 238 ms² [162; 239] vs 531 ms² [339; 795], $p < 0.001$. In Group 3 no significant changes were identified: 948,5 MS² [783; 1642] vs 1220 MS² [805; 1610] ($p = 0,88$). In patients with CAN, the largest increase of parameters of HRV was found in the group of TA intake: 706 ms² [285; 1131] in group 1 vs 284 ms² [80; 506] in Group 2, $p = 0,02$. Conclusions: the use of TA at a dose of 600 mg for 3 months to treat a CAN in DM2 patients after acute MI is accompanied by a significant improvement of HRV indices.

Keywords: diabetic cardiovascular autonomic neuropathy, myocardial infarction, thioctic acid, Thiogamma.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) является частым коморбидным заболеванием при инфаркте миокарда (ИМ), во многом определяющим его течение и прогноз. СД2 по меньшей мере в 2 раза увеличивает риск развития инфаркта миокарда [1], по данным регистров, около 25% всех больных ИМ страдают СД2 [2]. Наличие СД2 увеличивает в 1,5 раза госпитальную летальность при ИМ [3], а смертность в течение 1-го года после выписки – в 1,4 раза [4]. Подразумевается многофакторное влияние СД на течение инфаркта: особенность атеросклеротического процес-

са в коронарных артериях, увеличение риска ретромбоза на бляшке и тромбоза стента, резистентность к антитромбоцитарным препаратам, увеличение риска рестеноза после эндоваскулярного вмешательства обуславливают коронарные механизмы негативного влияния СД2 на прогноз после ИМ. Известны и другие факторы, обусловленные диабетом, в том числе ослабление механизмов ишемического preconditionирования миокарда, снижение сократительной способности, склонность к задержке жидкости, повышение риска острого повреждения почек (включая повышенный риск контраст-индуцированной нефропатии). Наряду с вышеперечисленными диабет-ассо-

цированными факторами, определенную роль играет диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН). Выявлено, что наличие КАН связано с увеличением риска как госпитальной летальности при ИМ, так и 10-летней смертности после ИМ [5].

Оценка влияния КАН на течение сердечно-сосудистой патологии в известной мере затруднена по причине отсутствия надежных методов диагностики столь «тонких» изменений на фоне грубого повреждения миокарда, характерного для ИМ и хронической сердечной недостаточности. «Золотым» стандартом диагностики КАН в течение многих лет остаются кардиоваскулярные пробы, предложенные D.J. Ewing и модифицированные A.I. Vinik [6]. Однако условием применения кардиоваскулярных проб является отсутствие ИМ. Изучение вариабельности сердечного ритма позволяет найти подход к диагностике КАН у больных с выраженной кардиоваскулярной патологией, по крайней мере у пациентов с сохраненным синусовым ритмом. Ранее авторами статьи были получены критерии диагностики диабетической КАН у больных с хронической сердечной недостаточностью на основании оценки стандартного отклонения нормальных синусовых кардиоинтервалов (SDNN) [7]. Также был обоснован метод диагностики диабетической КАН у больных с подострой стадией ИМ на основании оценки вариабельности сердечного ритма по площади «облака» скаттерограммы (S) при 5-минутной регистрации ЭКГ в покое, было показано, что $S < 571 \text{ мс}^2$ можно рассматривать в качестве критерия наличия КАН [8]. При всех очевидных ограничениях, обусловленных многофакторным характером регуляции функции синусового узла, исследование вариабельности сердечного ритма дает реальный инструмент для оценки вероятности наличия КАН у больных с ИМ и позволяет выделить группу пациентов, у которых КАН может рассматриваться в качестве дополнительной терапевтической цели.

Препараты тиоктовой кислоты тестировались в рандомизированных контролируемых исследованиях и в настоящее время широко используются при лечении периферической нейропатии нижних конечностей [9]. Также было показано благоприятное влияние тиоктовой кислоты при лечении КАН [10]. Применение тиоктовой кислоты для лечения диабетической КАН у больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью, сопровождалось как улучшением инструментальных показателей (SDNN), так и значимым для пациента улучшением толерантности к ходьбе [11]. Эффективность тиоктовой кислоты для лечения диабетической КАН у больных в подострой стадии ИМ требует специального изучения.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить влияние тиоктовой кислоты (ТК), назначенной для лечения диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии (КАН), на динамику показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2), перенесших острый инфаркт (ИМ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено открытое рандомизированное проспективное исследование. Включено 50 больных СД2, перенесших острый ИМ (в т. ч. 33 ИМ с элевацией ST и 17 ИМ без элевации ST, из них 38 пациентов подвергнуты чрескожному коронарному вмешательству, 12 получили консервативное лечение). Наличие постоянной фибрилляции предсердий являлось критерием исключения из исследования. На 10 день от момента развития ИМ пациентам проводилось исследование ВСР с помощью прибора «Полиспектр-Ритм» («НейроСофт», Россия) при 5-минутной записи ЭКГ в покое. Наличие диабетической КАН определялось с помощью ранее предложенного критерия: площадь «облака» скаттерограммы (S) менее 571 мс^2 [11]. У 29 (58%) пациентов была выявлена КАН. Из них 10 пациентам, отобранном методом простой рандомизации, назначена ТК перорально в таблетках в дозе 600 мг в сутки в течение 3 месяцев (группа 1), 19 пациентов ТК не получали (группа 2), у 21 пациента КАН не выявлена (группа 3). Группы не имели отличий по характеру ИМ, частоте коронарных вмешательств, максимальному уровню сердечного тропонина и фракции выброса левого желудочка.

Оценка влияния КАН на течение сердечно-сосудистой патологии в известной мере затруднена по причине отсутствия надежных методов диагностики столь «тонких» изменений на фоне грубого повреждения миокарда, характерного для ИМ и хронической сердечной недостаточности

Все пациенты получали стандартное лечение острого коронарного синдрома, включавшее двойную антитромбоцитарную терапию, статины в рекомендованных дозах, β -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Группы не имели отличий по характеру гипогликемизирующей терапии. Сравнительная характеристика групп представлена в *таблице*. Оценивалась комплаентность применения исследуемого препарата тиоктовой кислоты. Динамика показателей ВСР изучалась через 3 месяца. Исследование завершили 49 пациентов, 1 пациент отказался от наблюдения, летальных исходов не было. Схема исследования представлена на *рисунке 1*. Статистическая обработка выполнена с помощью пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, USA). Данные представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Улучшение показателей ВСР через 3 месяца имелось в обеих группах с исходно низкой площадью «облака» скаттерограммы (представлено на *рисунке 2*): в «группе 1» исходно 290 мс^2 [202; 415] против 1025 мс^2 [620; 1546] через 3 месяца ($p = 0,005$); в «группе 2»: 238 мс^2 [162; 239] против 531 мс^2 [339; 795], $p < 0,001$ (тест Вилкоксона).

Таблица. Сравнительная характеристика групп

| Параметры | Группа 1, n = 10 (КАН «+», ТК «+») | Группа 2, n = 19 (КАН «+», ТК «-») | Группа 3, n = 20 (КАН «-») | p |
|-------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|-----|
| Возраст, лет | 63 [61; 69] | 62 [56; 67] | 62 [57; 64] | 0,4 |
| Доля больных с ИМ с элевацией ST | 70 % | 78 % | 55 % | 0,3 |
| Доля больных, подвергнутых ЧКВ | 60 % | 89 % | 65 % | 0,2 |
| Максимальный Тропонин I, нг/мл | 21 [17; 47] | 32 [11; 50] | 17 [9; 32] | 0,3 |
| Фракция выброса левого желудочка, % | 55 [48; 59] | 47 [43; 55] | 49 [41; 56] | 0,2 |
| Количество баллов по GRACE | 118 [107; 123] | 109 [87; 122] | 110 [83; 125] | 0,6 |
| Стаж СД2, годы | 9 [7; 10] | 6 [2; 14] | 2 [1; 6] | 0,1 |
| HbA1c, % | 8,8 [8,2; 9,0] | 8,5 [7,7; 9,3] | 8,3 [7,0; 9,0] | 0,5 |
| ИМТ, кг/м ² | 31 [31; 35] | 31 [27; 35] | 31 [28; 36] | 0,5 |
| Доля больных, получающих инсулин | 40 % | 15 % | 15 % | 0,5 |

Ожидаемо в «группе 3» увеличение S оказалось статистически незначимым: 948 мс² [783; 1642] против 1220 мс² [805; 1610] (p = 0,88).

На фоне орального применения препарата тиоктовой кислоты в дозе 600 мг в сутки в течение 3 месяцев наблюдался существенно значимый прирост показателей ВСП. Так, прирост площади «облака» скаттерограммы в группе вмешательства составил 706 мс² [285; 1131] против 284 мс² [80; 506] в группе контроля, p = 0,02 (тест

Манна – Уитни) (рис. 3). Пример динамики «облака» скаттерограммы на фоне применения тиоктовой кислоты представлен на рисунке 4.

Улучшение показателей ВСП в динамике во всех группах подтверждает тот факт, что на вегетативную регуляцию функции синусового узла оказывает не только диабетическая нейропатия, но и другие факторы, обусловленные инфарктированием миокарда, нарушениями гемодинамики и применяемыми препаратами. При этом применение тиоктовой кислоты сопровождается многократным увеличением площади «облака». Тиоктовая кислота обладает антиоксидантными свойствами и хорошо зарекомендовала себя при лечении диабетической нейропатии. В частности, имеются доказательства положительного влияния тиоктовой кислоты на

показатели вариабельности сердечного ритма [10, 11]. Можно предположить, что нарастание площади «облака» в объеме около 200 мс² (группы 2 и 3) обусловлено восстановлением после перенесенного инфаркта, а дополнительный прирост в объеме около 500 мс² в группе вмешательства обусловлен непосредственным воздействием тиоктовой кислоты на нейропатический компонент (рис. 3). С учетом имеющихся сведений о связи показателей вариабельности сердечного ритма с

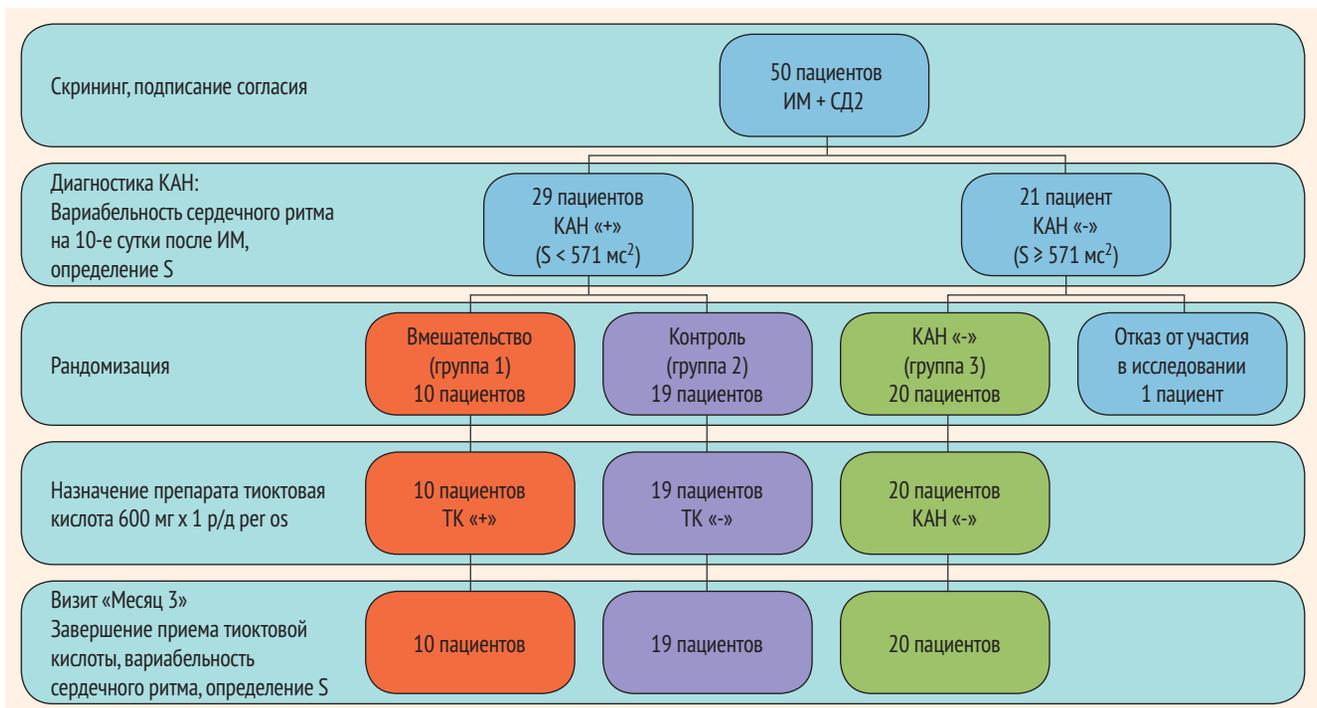
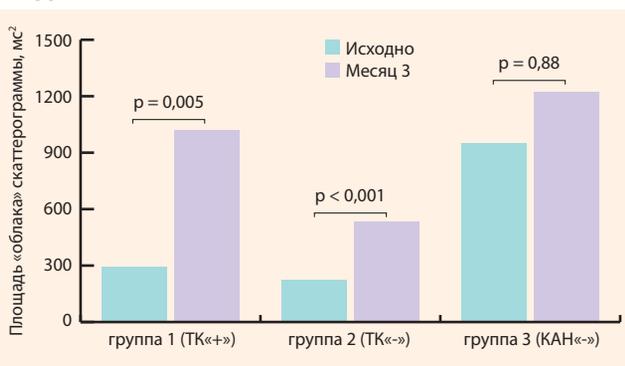
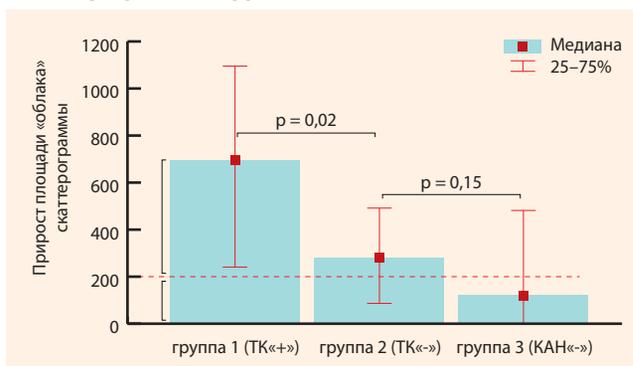
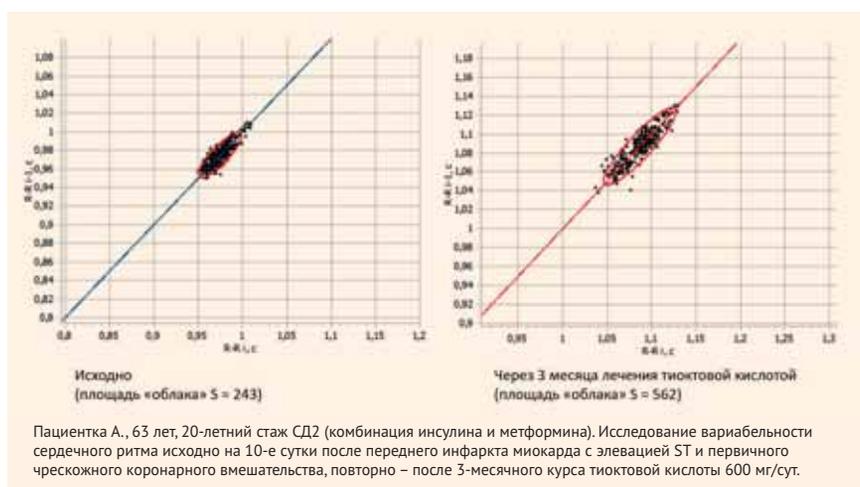
Рисунок 1. Дизайн исследования

Рисунок 2. Динамика площади «облака» скаттерограммы в группах в течение 3 месяцев**Рисунок 3.** Сравнение прироста площади «облака» скаттерограммы в группах

прогнозом при сердечно-сосудистой патологии [12] выявленное увеличение площади «облака» в группе вмешательства следует трактовать как положительное влияние тиоктовой кислоты на течение постинфарктного периода у этих пациентов.

Проведенное исследование имеет определенные ограничения, связанные как с небольшим объемом выборки, так и с сурrogатным характером оценки эффективности лечения. В тоже время полученные результаты обнадеживают и актуализируют необходимость дальнейшего изучения с оценкой влияния тиоктовой кислоты на клинически значимые исходы. Также исследование подчеркивает важность определения вариабельности сердечного ритма с расчетом площади «облака» скаттерограммы у больных СД2 в подострой стадии инфаркта миокарда с целью диагностики кардиоваскулярной автономной нейропатии и рассмотрения ее в качестве дополнительной терапевтической цели.

Рисунок 4. Пример «облака» скаттерограммы

ВЫВОДЫ

Применение тиоктовой кислоты в суточной дозе 600 мг в течение 3 месяцев для лечения диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, сопровождается значительным улучшением показателей вариабельности сердечного ритма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004, 364: 937-952.
2. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med*, 2011, 124(1): 40-47.
3. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, et al. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndrome. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*, 2004, 164: 1457-1463.
4. Hasin T, Hochadel M, Gitt AK et al. Comparison of treatment and outcome of acute coronary syndrome in patients with versus patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2009, 103: 772-778.
5. Vujosevic S, Zamaklar M, Belada N, Stamatovic S. Mortality after acute myocardial infarction: significance of cardiovascular diabetic autonomic neuropathy (CDAN). *Med Arch*, 2012, 66(5): 296-299.
6. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*, 2003, 26(5): 1553-1579.
7. Стронгин Л.Г., Ботова С.Н., Починка И.Г. Способ диагностики кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом, страдающих хронической сердечной недостаточностью. Патент РФ 2336811. 2008.
8. Бушуева А.В., Ботова С.Н., Починка И.Г., Морозова Е.П., Фролов А.А., Стронгин Л.Г. Диагностика кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа с подострой стадией инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. *Современные технологии в медицине*, 2016, 8(2): 53-58.
9. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I et al. Oral Treatment with Alpha-Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy-The SYDNEY 2 Trial. *Diabetes Care*, 2006, 29: 2365-2370.
10. Ziegler D, Schatz H, Conrad F, Gries FA et al. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Diabetes Care*, 1997, 20(3): 369-373.
11. Стручкова Ю.В., Починка И.Г., Морозова Е.П. Применение тиоктовой кислоты при диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа, страдающих хронической сердечной недостаточностью. *Медицинский альманах*, 2011, 3(16): 168-171.
12. Nolan J, Batin PD, Andrews R et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation*, 1998, 98(15): 1510-1516.