

ЗНАЧЕНИЕ МИОКАРДИАЛЬНЫХ ЦИТОПРОТЕКТОРОВ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

С. В. Туркина, Н. Н. Шилина, М. А. Косивцова, Б. А. Лемперт

**Кафедра внутренних болезней педиатрического
и стоматологического факультетов ВолгГМУ**

Несмотря на достигнутые значительные успехи в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) и присутствие широкой доказательной базы для основных семи групп препаратов базисной терапии (продемонстрированной в исследованиях CONSENSUS, SOLVD treatment, SOLVD prevention, V-HeFT II и т. д.) остается нерешенным ряд вопросов об эффективности этой терапии у пациентов с коморбидной патологией. В частности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями углеводного обмена, протекающих в рамках метаболического синдрома или сахарного диабета (СД) 2-го типа. Это может быть связано с тем, что возможности терапии с использованием препаратов гемодинамического и нейrogормонального действия, обеспечивающих оптимизацию соотношения между потребностями сердечной мышцы в кислороде и его доставкой, ограничены не только условиями функционирования миокарда при ишемии, наличием других адаптационно-дезадаптационных процессов, оказывающих существенное влияние на кардиомиоциты (КМЦ) и миокард в целом, но и присутствием «метаболического ремоделирования миокарда», опосредованного СД, метаболическим синдромом [11]. Кроме того, имеются данные ряда широкомасштабных исследований, которые продемонстрировали, что некоторые классы препаратов, применяемые для лечения сердечно-сосудистой патологии, могут усугублять метаболические нарушения. Поэтому поиск оптимизации лечения больных с хронической сердечной недостаточностью продолжается.

В настоящее время не вызывает сомнения то, что препараты, относящиеся к корректорам метаболизма могут успешно применяться в качестве средств, которые оказывают

дополнительное антиишемическое [1], антиаритмическое действие, улучшают качество жизни пациентов со стенокардией и сердечной недостаточностью [4]. Способность «миокардиальных цитопротекторов» (МЦ) (термин, объединяющий использование препаратов с различными механизмами действия, соединяющим началом которых является их способность влиять на энергетический метаболизм клетки и, тем самым, эффективность использования кислорода миокардом) оптимизировать процессы образования и расхода энергии, корригировать функции дыхательной цепи миокардиоцита, продемонстрировать эффект preconditionирования сегодня не вызывает сомнений. Так, препарат триметазидин был первым из группы миокардиальных цитопротекторов, рекомендованный экспертами Европейского общества кардиологов (ЕОК), Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (АКК/ААС), а также экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) в качестве антиангинального средства для лечения больных стабильной стенокардией [2, 9, 10], что явилось отражением клинических исследований, проведенных как за рубежом, так и в нашей стране: ТАСТ, TRIMPOL-I, ТРИУМФ, ПРИМА, MILSS и др. В последствии подобные рекомендации были даны и в отношении препарата ранолазин (исследования MARISA и CARISA, MERLIN-TIMI 36, TERISA) [12]. Продемонстрировано статистически значимое снижение частоты стенокардитических приступов, уменьшение потребности в нитроглицерине, улучшение качества жизни пациентов со стабильной стенокардией. Согласно рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии, триметазидин и ранолазин показаны к назначению на любом этапе терапии стабильной ИБС для усиления антиангинальной эффективности гемодинамически активных препаратов (бета-адреноблокаторов,

антагонистов кальция или нитратов), а также в качестве альтернативы им при их непереносимости или противопоказаниях к применению.

Препараты из группы миокардиальных цитопротекторов хорошо зарекомендовали себя в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности.

В том числе и у пациентов при сочетании ХСН ишемической этиологии с метаболическим синдромом, СД 2-го типа. В ходе исследований, которые проводились за период 2004–2014 гг. на базе нашей клиники у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза, проходивших реабилитацию после перенесенного инфаркта миокарда, страдающих МС или СД 2-го типа, препараты миокардиальной цитопротекции использовались в составе комбинированной терапии ХСН на протяжении 16 недель. Мельдоний назначался в суточной дозе 1000 мг, 2-этил-6-метил-3-гироксипиридина сукцинат (ЭМОПС) – 400 мг. В ходе всех исследований установлен значимый кардиопротективный эффект обоих препаратов, манифестирующийся выраженным антиангинальным эффектом обоих препаратов, повышением толерантности к физическим нагрузкам и улучшением качества жизни пациентов по результатам Миннесотского и Сиэтлского опросников [3, 4, 6]. Отмеченные положительные эффекты опосредованы тем, что, несмотря на различия локализации их фармакологического эффекта, препараты из группы МЦ, к которым относятся мельдоний (подавление транспорта и окисления длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях) и ЭМОПС (прямая стимуляция окисления глюкозы и улучшение транспорта энергетического субстрата в митохондриях), уменьшают потребность ишемизированного миокарда в кислороде. По данным результата ТШХ, пройденная дистанция статистически значимо увеличилась как при приеме мельдония (Δ , % 22,3), так и ЭМОПС (Δ , % 20,0), в сравнении с группой базисной терапии. Прием мельдония и ЭМОПС пациентами с ХСН и МС и СД 2-го типа способствовал замедлению прогрессирования сердечной недостаточности, снижению ФК ХСН за счет снижения процента больных с III ФК.

В группе ХСН и СД 2-го типа отмечено статистически значимое снижение ФК тяжести ХСН, более выраженное как в группе приема

мельдония (-19 % vs -14 % в группе контроля), так и ЭМОПС (Δ , % $-18,5$ vs $-11,2$ % в группе контроля). На фоне дополнительного назначения МЦ пациентам с ХСН и МС, СД 2-го типа отмечено положительное их влияние на показатели геометрии левого желудочка по окончании 16-недельной терапии. В группе мельдония (пациенты с ХСН и МС) произошло достоверное уменьшение суммарного количества больных с КГ ЛЖ и ЭГ ЛЖ по сравнению с группой базисной терапии ХСН и отмечен рост числа больных с нормальной геометрией левого желудочка (НГ ЛЖ) (Δ , % 25,1 vs 5,6 % в группе контроля, $p < 0,05$). При назначении ЭМОПС в составе комбинированной терапии ХСН у больных с МС частота встречаемости НГ ЛЖ увеличилась на 7,4 % vs 5,6 % в группе базисной терапии ($p > 0,05$). Таким образом, эффект мельдония на показатели ремоделирования левого желудочка у пациентов с ХСН и МС носили более выраженный характер. Одним из механизмов, опосредующих его более значимое влияние, могут быть связаны со статистически значимым снижением уровня ТГ после 16-недельной терапии мельдонием, что сопровождалось появлением достоверной корреляции уровня триглицеридов крови и ИММЛЖ ($r = 0,72$, $p < 0,05$).

Прием мельдония и ЭМОПС в составе комбинированной терапии ХСН у больных с МС и СД 2-го типа сопровождался положительным влиянием препаратов на показатели диастолической дисфункции (ДД). Так, в группе больных с МС, дополнительно принимавших и мельдоний, и ЭМОПС отмечено достоверное доли I стадии ДД за счет снижения количества больных со II и III стадиями по окончании 16-недельной терапии ($p < 0,05$) [3, 7].

Однако с патофизиологической точки зрения ишемия и «метаболическое ремоделирование» – единый процесс, и в метаболической коррекции нуждаются любые органы и ткани. Поэтому целесообразность включения препаратов из группы корректоров метаболизма пациентам с ХСН и нарушениями углеводного обмена опосредуется и необходимостью осуществления органопротекции почек и печени.

Нефропротективный потенциал препаратов ассоциировался с нормализующим

влиянием на фильтрационную функцию почек во всех проводимых исследованиях. Зарегистрировано достоверное увеличение СКФ и снижение процента больных с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в группах больных с ХСН и МС или СД 2-го типа, принимающих мельдоний и ЭМОС в составе комбинированной терапии. Однако дополнительный к базисной терапии ХСН прием мельдония сопровождался более выраженным положительным воздействием на состояние внутрисердечной гемодинамики, что нашло отражение в значимо большем снижении процента больных с истощенным функциональным почечным резервом ФПР, чем в группе ЭМОС (54,5 % vs 23,3 %). Помимо этого, включение мельдония в схему лечения ХСН и МС и СД 2-го типа сопровождалось выраженным антипротеинурическим эффектом: снижение средних значений альбуминурии произошло на 22,3 % vs 18 % – при назначении ЭМОС. Нефропротективное действие мельдония у пациентов с ХСН и МС, по данным проведенных исследований, может быть опосредовано влиянием препарата на уровень общего холестерина, что ассоциировалось с увеличением СКФ ($r = -0,3$, $p < 0,05$) и снижением степени выраженности МАУ ($r = 0,32$, $p < 0,05$).

Кроме того, выявлена достоверная прямая связь между уровнем триглицеридов крови после проведенного 16-недельного лечения с включением в состав базисной терапии мельдония и МАУ ($r = 0,43$, $p < 0,05$), а также умеренная обратная связь уровня ТГ и СКФ ($r = -0,44$, $p < 0,05$). В ходе одного из последних проведенных исследований проводилась оценка влияния мельдония и ЭМОС на показатели функционального статуса печени, а также индекс стеатоза печени.

Полученные результаты как в группе пациентов с ХСН и МС, так и СД 2-го типа свидетельствуют о том, что ЭМОС проявляет выраженные гепатопротекторные свойства, что, безусловно, принципиально важно для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и дислипидемиями, так как их использование в сочетании со статинами позволит уменьшить частоту лекарственного поражения печени при проведении липид-снижающей терапии.

И, помимо статистически значимого влияния на показатели ферментов цитолиза [отмечено достоверное снижение активности АЛТ и АСТ в группе пациентов, дополнительно принимающих ЭМОС (Δ , % $-16,8$ и Δ , % $-14,1$ соответственно vs $1,56$ % и $20,1$ % в группе базисной терапии, $p < 0,05$)] и исчезновение пациентов с гиперферментемией АСТ и АЛТ; холестаза [активность гаммаглутамилтранспептидазы снизилась на $41,86$ % ($p < 0,05$)], статистически значимо снижался индекс стеатоза печени [8].

Органопротективные свойства обсуждаемых препаратов объясняется общностью метаболических процессов в различных тканях человеческого организма; широким спектром метаболических эффектов этих препаратов (антиоксидантным, антигипоксическим, снижение содержания лактата в клетке, восстановление электрического потенциала клеточных мембран), поддержание метаболизма на минимальном эффективном уровне в условии хронической гипоксии (переключение на O₂-экономный путь окисления глюкозы вместо β -окисления жирных кислот, активация резервного сукцинатдегидрогеназного окисления в цикле трикарбоновых кислот); потенцирование действия сердечно-сосудистых средств (коронаролитиков за счет защиты NO и эндотелия от действия свободных радикалов; антиаритмиков за счет повышения электрической стабильности миокарда и нормализации автономной регуляции сердечной деятельности за счет уменьшения симпатической и повышения парасимпатической активности, что для больных ХСН и МС или СД 2-го типа имеет принципиальное значение, так как может ассоциироваться со снижением риска сердечно-сосудистых осложнений; низкая частота побочных эффектов (а порой практически полное их отсутствие) и хорошая переносимость пациентами разных возрастных групп.

Кроме того, нами показано, что эти препараты обладают дополнительными «плейотропными» свойствами – могут влиять на уровень глюкозы, гликированного гемоглобина и атерогенных фракций липидов крови, снижать инсулинорезистентность, выраженность процессов хронического системного воспаления, обладают значимым антиоксидантным эффектом, что, безусловно, принципиально важно при сочетании хронической сердечной недостаточности с такими

метаболически агрессивными состояниями, как метаболический синдром и СД 2-го типа).

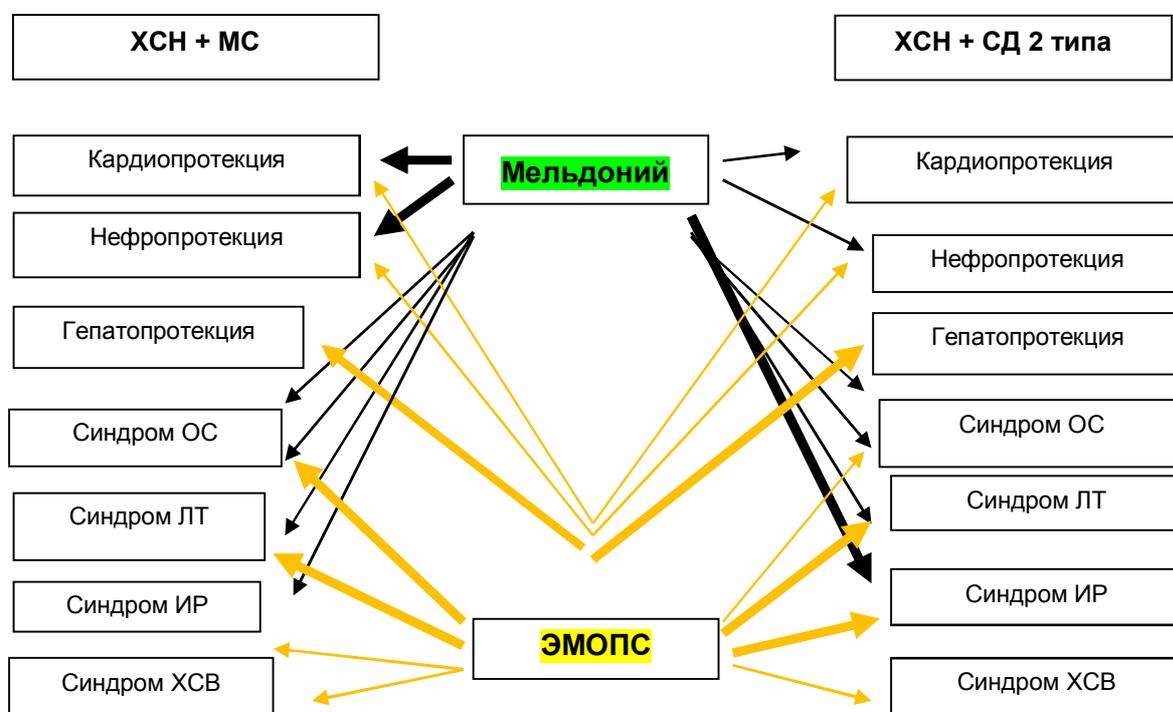
Установлен благоприятный эффект как мельдония, так и ЭМОПС при их использовании в составе 16-недельной терапии ХСН у пациентов с нарушениями углеводного обмена на показатели углеводного и липидного обменов, повышение чувствительности к инсулину [6, 7].

Гиполипидемическое действие ЭМОПС проявляется более значимым снижением уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, мельдония – триглицеридов, снижается уровень инсулинорезистентности, гипергликемии. В качестве антиоксидантов оба препарата снижали уровень продуктов

перекисного окисления липидов – диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, а также оказывали значимое положительное влияние на активность таких антиоксидантных ферментов как каталаза и супероксиддисмутаза.

Во всех исследованиях отмечено статистически значимое снижение содержания С-реактивного белка, а также таких маркеров хронического системного воспаления, как фактор некроза опухоли альфа.

На основании сравнительного анализа эффективности мельдония и ЭМОПС в группах больных с ХСН и МС, а также ХСН и СД 2-го типа нами был выработан алгоритм их назначения (см. рис.).



Алгоритм назначения мельдония и ЭМОПС у больных с ХСН и МС и ХСН и СД 2-го типа:
ОС – окислительный стресс; ИР – инсулинорезистентность; ХСВ – хроническое системное воспаление

Таким образом, в комплексное лечение пациентов с ХСН и МС и ХСН и СД 2-го типа в сочетании с базисной терапией ХСН необходимо включать 16-недельный

прием 1000 мг/сут. мельдония или 400 мг/сут. 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината как патогенетически целесообразную.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дзерве В. Эффективность Милдроната в лечении ишемической болезни сердца: результаты исследования MILSS II // Квітень. – 2010. – № 7 (236).
2. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Национальные клинические рекомендации. Сборник / Под редакцией Р. Г. Оганова. 3-е изд. – М., 2010. – 592 с.

3. Стаценко М. Е., Беленкова С. В., Спорова О. Е. и др. // Клиническая медицина. – 2007. – Т. 85. – № 7. – С. 39–42.
4. Стаценко М. Е., Беленкова С. В., Туркина С. В. // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 3. – С. 69–75.
5. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Беленкова С. В. и др. // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 45–51.
6. Стаценко М. Е., Евтерева Е. Д., Туркина С. В. и др. // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 6. – С. 28–33.
7. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Фабрицкая С. В. и др. // Российский кардиологический журнал. – 2011. – № 6. – С. 52–60.
8. Стаценко М. Е., Туркина С. В. // Архив внутренней медицины. – 2013. – № 3 (11). – С. 63–69.
9. Gibbons R. J., Chatterjee K., Daley J., et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1999. – № 33. – P. 2092–2197.
10. Management of stable angina pectoris: recommendations of the Task force of the European Society of Cardiology // Eur. Heart. J. – 1997. – Vol. 18. – P. 394–413.
11. Montalescot G., Sechtem U., et al. // Eur. Heart. J. – 2013. – Vol. 34 (38). – P. 2949–3003.
12. Van Bilsen M., Smeets P. J., Gilde A. J., et al. // Cardiovasc. Res. – 2004. – Vol. 61, № 2. – P. 218–226.

МАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНТРОЛЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ПАЦИЕНТОВ С СОСУДИСТЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

Е. А. Резникова, И. В. Лекарева, О. Е. Гальченко, А. Р. Бабаева

Кафедра факультетской терапии ВолгГМУ

Цель работы. Оценить возможность использования уровней циркулирующих маркеров дисфункции эндотелия (ДЭ) эндотелина-1, фактора фон Виллебранда (ффВ) и эндотелиальной синтазы оксида азота (e-NOS) для диагностики ранних стадий диабетической ангиопатии (ДАП) у пациентов с различной степенью гликемического контроля в зависимости от характера сахароснижающей терапии. Определение базальных уровней эндотелина-1, ффВ и e-NOS осуществлялось в группах пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типа и контрольной группе больных с артериальной гипертензией (АГ) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Установлено, что любой вид ДАП сопровождается повышением уровней вазоконстрикторного фактора эндотелин-1 и тромбогенного ффВ, а также снижением e-NOS, более значимым, чем у пациентов без признаков ДАП и у больных с АГ. Установлено, что уровень маркеров ДЭ у пациентов, получавших

метформин, оказался достоверно ниже, чем при применении других видов терапии. В группе пациентов, получавших инсулин в виде монотерапии либо комбинации с ПССП, степень эндотелиального дисбаланса была наиболее выраженной.

В последние годы ведется активное изучение различных функциональных и структурных изменений, развивающихся в сосудах разного калибра в условиях хронической гипергликемии [2, 5, 7, 8]. Изучение роли дисфункции ДЭ в развитии генерализованного поражения сосудистого русла различной этиологии, в том числе СД, позволило предположить, что начальные структурные и функциональные изменения сосудов происходят задолго до формирования клинических признаков ангиопатии [3, 6, 9].

Эндотелиальный дисбаланс имеет место на ранних стадиях ДАП, а состояние отдельных маркеров может отражать вероятность неблагоприятного сосудистого сценария [1, 4, 10].