

Т.В. Мохорт, д.м.н., профессор 1-й кафедры внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский университет

Нужна ли при лечении сахарного диабета метаболическая терапия?

В последние десятилетия факт неуклонного роста количества больных сахарным диабетом (СД) является постулатом, не требующим доказательств. В то же время рост заболеваемости обуславливает повышение расходов и ставит новые вопросы, касающиеся лечения и профилактики патологии и ее осложнений.

Очевидно, что прямые и непрямые расходы на лечение СД могут быть минимизированы единственным путем: адекватной терапией и профилактикой развития и прогрессии осложнений. По данным исследования DCCT (Diabetes Control and Complication Trial), проведенного среди больных СД 1 типа, установлено, что стоимость лечения СД возрастает на 10% на каждый 1% роста HbA_{1c} выше 7%. Аналогичные результаты получены при анализе затрат, ассоциированных с СД 2 типа.

Проведено достаточно большое количество исследований, свидетельствующих о сохранении высокого риска развития осложнений и сердечно-сосудистых событий при СД.

В 2007 г. было прекращено исследование ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) по причине превышения риска сердечно-сосудистой летальности в группе интенсивного контроля гликемии с достижением уровня гликозилированного гемоглобина менее 6,5%. Таким образом, в настоящее время существует проблема недостижения желаемого снижения риска развития осложнений и сердечно-сосудистой летальности при СД даже в группе интенсивного контроля гликемии и при достижении нормальных показателей, характеризующих гомеостаз глюкозы.

Чем это можно объяснить? Очевидно, многофакторностью метаболических нарушений, вызывающих сосудистые и неврологические осложнения СД. В основе этих изменений лежат повторяющиеся или длительная хроническая гипергликемия, сопровождающаяся абсолютным или относительным дефицитом инсулина, и генетические факторы (полигенное наследование). Биохимические основы патогенеза поздних осложнений СД включают глюкозотоксичность; активацию инсулиннезависимого полиолового пути метаболизма; неэнзиматическое гликозилирование белков с формированием конечных продуктов гликозилирования; экспрессию факторов роста, индуцированную глюкозой; активацию образования цитокинов и повышение активности протеинкиназы С; истощение клеточного миозинотила; повреждение внеклеточного матрикса; нарушение клеточной пролиферации; окислительный стресс (дисбаланс между образованием свободных радикалов и защитным действием антиоксидантов); активацию липолиза и протеолиза; активацию анаэробного гликолиза и т. п. Кроме того, отмечается снижение отрицательного заряда клеточных мембран, что оказывает влияние на адгезивные свойства клеток крови. Нарушение транспорта катионов и усиление реабсорбции натрия ведут к повышению артериального давления. Дислипидемия, характеризующаяся увеличением уровня холестерина липопротеинов низкой и очень низкой плотности и понижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, является условием для развития и прогрессирования атеросклероза. В итоге при развитии патологических состояний происходит рассогласование различных химических систем контроля клеточного и тканевого гомеостаза, а их компоненты сами начинают оказывать повреждающее воздействие на клетку, примером чего могут служить глюкозотоксичность и липотоксичность.

В результате воздействия комплекса метаболических нарушений отмечаются не только локальные патологические изменения в состоянии базальной мембраны

сосудов, но и гемодинамические нарушения — дилатация микрососудов органов-мишеней, повышение внутрикапиллярного гидростатического давления и нарушение ауторегуляции капиллярного кровотока. Гемодинамические нарушения могут быть обратимы при манифестации СД, но при длительном его течении и декомпенсации регресс невозможен. При этом гиперперфузия органов и тканей сменяется гипоперфузией вследствие описанных выше необратимых метаболических нарушений и изменений структуры базальной мембраны сосудов. Гипоперфузия — причина тканевой гипоксии и активации выработки факторов роста (инсулиновых факторов роста, факторов роста фибробластов, вазапролиферативного фактора, печеночного фактора роста, тромбоцитарного фактора роста).

Характерным итогом системных нарушений гомеостаза при СД является развитие ангиопатий и нейропатий, определяющих течение основного заболевания, ассоциированной с ним патологии и, в конечном итоге, прогноз. Развитие системных ангиопатий способствует проявлению локальной ишемии тканей и, в свою очередь, запускает очередной каскад метаболических реакций, сопровождающихся активацией гликолиза с образованием избытка пирувата и лактата, свободных жирных кислот (СЖК) и блокадой образования ацетилкарнитина и ацетилкоэнзима А, что приводит к блокаде образования и транспорта АТФ.

Доказано, что избыток жирных кислот, накапливающихся в условиях ишемии, способствует накоплению недоокисленных продуктов (ацетилкарнитина и ацетил-СоА, свободных радикалов, арахидоната и простагландина Е₂). Ацетилкарнитин и ацетил-СоА блокируют Ca²⁺-АТФазу саркоплазматического ретикулума и, следовательно, кальциевый насос, Na⁺/K⁺-АТФазу сарколеммы, адениннуклеотидтранслоказу и АТФ-насос. Кроме того, СЖК ингибируют захват и использование клетками альтернативных источников энергии — глюкозы, лактата и пирувата, увеличивают захват и окисление СЖК, блокируют транспорт и использование АТФ. Негативное влияние избытка СЖК на клетку в условиях ишемии хорошо доказано на примере ишемизированного кардиомиоцита, однако аналогичные процессы протекают и в других тканях.

Системность развития ангиопатий при СД влечет за собой ишемизацию органов и тканей, поэтому одним из альтернативных вариантов метаболической терапии является использование препаратов, оптимизирующих метаболизм ишемизированной клетки с обеспечением блокады распада жирных кислот и активацией аэробного гликолиза.

Традиционно понятие метаболической терапии включает использование макроэргических соединений (АТФ), препаратов витаминных группы В (В₁, В₆, В₁₂), инозина (рибоксина) и инозита. Применение лекарственных препаратов АТФ с фармакологической точки зрения не имеет смысла, так как она образуется в организме в несравненно больших количествах даже в условиях гипоксии. В настоящее время установлено, что при СД имеется дефицит витаминов группы В, особенно тиамина. Это эффективно используется в лечении диабетической нейропатии. Доказано, что:

- тиамин (витамин В₁) необходим для

нормального обмена веществ (особенно углеводов), кроветворения и микроциркуляции, участвует в проведении нервного импульса, обеспечивает аксональный транспорт, определяющий регенерацию нервной ткани, а также регулирует болевую активность нерва, уменьшая болевые ощущения;

- пиридоксин (витамин В₆) катализирует многочисленные реакции, определяющие биосинтез коллагена и других биологически активных веществ, участвует в дезаминировании лизина и гидроксизина с образованием активных альдегидных производных, обеспечивающих прочность фибрилл; влияет на структуру и функцию нервной ткани, обеспечивая нормализацию белкового обмена, и препятствует накоплению избыточных количеств аммиака, а также увеличивает внутриклеточные запасы Mg²⁺, играющего важную роль в энергетических процессах и в деятельности нервной системы;
- цианокобаламин (витамин В₁₂) способен восстанавливать структуру миелиновой оболочки и уменьшать неврогенные боли.

Тем не менее использование давно известных препаратов в целях оптимизации внутриклеточных метаболических процессов не привело к достижению желаемого эффекта и не предотвратило развитие системных ангиопатий и нейропатий при СД. Исследования последних лет, проведенные на больших группах больных СД и являющиеся «столпами» доказательной медицины, демонстрируют, что жесткий контроль гликемии с поддержанием уровня гликозилированного гемоглобина менее 6,5% не исключает развития осложнений, особенно макроангиопатии, лежащих в основе поражения коронарного кровотока и нарушений перфузии миокарда с развитием его ишемии.

Очевидно, что, кроме обеспечения целевого уровня компенсации углеводного обмена, возникает проблема оптимизации метаболических процессов, сопровождающих развитие системных ангио- и нейропатий. В настоящее время среди «кандидатов» для проведения метаболической терапии рассматриваются препараты следующих групп:

- коферменты и витамины (витамины группы В, в том числе никотинамид; кокарбоксилаза, пангамовая кислота, тиоловые производные — унитиол, ацетилцистеин);
- психоэнергизаторы и ноотропы (диметиламиноэтанол, пирацетам);
- субстраты пластического обмена (аминокислоты с разветвленной углеводородной

цепью — лейцин, изолейцин, валин, глутамин);

- антигипоксанты (актовегин, гутимин, убихинон, цитохром С);
- соли янтарной кислоты;
- омега-3 жирные кислоты;
- парциальные ингибиторы окисления жирных кислот (p-FOX-ингибиторы).

В настоящее время доказано влияние СЖК на повышение риска смертности от сердечно-сосудистой патологии и на развитие патологических процессов, вызванных ишемией в целом, поэтому парциальные ингибиторы β-окисления жирных кислот давно привлекают внимание специалистов. p-FOX-ингибиторы способны обеспечить замедление скорости β-окисления жирных кислот в митохондриях и ограничение транспорта жирных кислот через клеточные мембраны, что актуально в условиях избыточного накопления жирных кислот и позволяет минимизировать метаболический ацидоз, развивающийся в результате активации анаэробного гликолиза и накопления молочной кислоты (рис.).

Первый препарат парциальных ингибиторов β-окисления жирных кислот, эффективный при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, — триметазидин — появился в 1961 г. В настоящее время представительство этой группы препаратов расширено, и одним из наиболее широко используемых парциальных ингибиторов β-окисления жирных кислот является мельдоний (Милдронат), который действует посредством блокады ключевого фермента конверсии γ-бутиробетаина в карнитин — γ-бутиробетаингидроксилазы.

Механизм действия триметазидина и мельдония сходен: эти лекарства относятся к одной и той же фармакологической группе, для которой характерно переклечение энергоснабжения клеток с жирных кислот на аэробный гликолиз. При окислении глюкозы по сравнению с β-окислением СЖК расчетный выход произведенной АТФ на одну молекулу потребленного кислорода выше на 12-13%, поэтому использование ингибиторов β-окисления жирных кислот способствует улучшению обеспечения тканей кислородом. Кроме того, мельдоний снижает расход кислорода в организме в целом, обеспечивает процессы ишемического preconditionирования за счет снижения трансмембранного транспорта ЖК, ацетил-СоА и ацетилкарнитина в клетки, снижения потребления кислорода, замедления β-окисления ЖК и повышения биосинтеза γ-бутиробетаина,

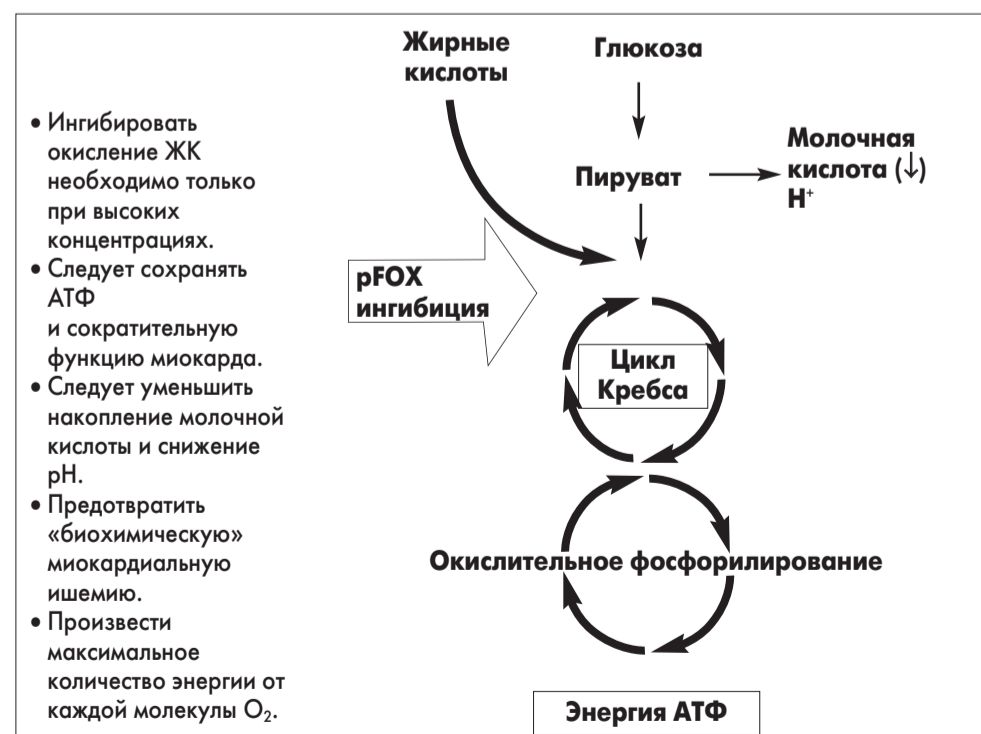


Рис. Парциальные ингибиторы жирных кислот (мельдоний, ранолазин, триметазидин, зтомоксир)

індуцирует биосинтез NO в эндотелии кровеносных сосудов, уменьшая сопротивление периферических кровеносных сосудов и агрегацию тромбоцитов, увеличивая эластичность мембран эритроцитов, а также улучшает действие ферментов. Очень важно, что Милдронат не способствует накоплению СЖК в митохондриях и оказывает позитивное влияние на метаболизм глюкозы в эксперименте:

- стимулирует инсулиновую секрецию, возникающую в ответ на введение глюкозы;
- на модели перфузии изолированного крысиного сердца вызывает усиление захвата миокардом глюкозы на 25%.

Перечисленные эффекты могут оптимизировать метаболические процессы, возникающие при ишемизации клеток при СД.

В настоящее время доказано положительное влияние Милдроната на микроциркуляцию и клинические проявления заболевания при включении его в комплексные схемы лечения:

- стабильной и нестабильной стенокардии;
- хронической сердечной недостаточности;
- реабилитации больных в постинфарктном периоде;
- нарушений мозгового кровообращения;
- нарушения кровообращения в нижних конечностях;
- абстиненции и алкогольной интоксикации;
- нарушений кровообращения внутреннего уха и сосудистой системы глаза.

Преимущества использования Милдроната при СД:

1. **Оптимизация углеводного гомеостаза.** Доказано, что СД сопровождается окислительным стрессом с генерацией активных форм кислорода, активацией процессов ПОЛ клеточных мембран, истощением эндогенных антиоксидантов. Образующиеся при этом свободнорадикальные продукты оказывают негативное влияние на функцию бета-клеток, усугубляя глюкозотоксический и липотоксический эффекты. Очевидно, что использование различных антиоксидантов, в том числе Милдроната, при СД обосновано, особенно в условиях длительной неадекватной компенсации, причем потребность в гипогликемизирующих препаратах несколько снижается, что актуально для СД 1 и 2 типа. Исследования, проведенные в Швеции, подтвердили влияние антиоксидантной обеспеченности (β -каротином и α -токоферолом) на риск развития инсулинорезистентности и СД 2 типа.

2. **Нейропротекция.** Ее польза при СД доказана, так как нарушения функции головного мозга при обоих типах заболевания подтверждены многочисленными наблюдениями. В основе этих нарушений лежат различные механизмы, в том числе сосудистая дисфункция, сопровождающаяся гипоперфузией мозга и усугубляющаяся при некомпенсированной артериальной гипертензии; атрофические изменения в коре, подкорковых структурах и теменной доле; отложение амилоида в мозге; изменение скорости синаптической передачи; нарушение трофики мозга, в первую очередь коры, в результате повторяющихся гипогликемических реакций и др. Перечисленные изменения ведут к нарушениям памяти и скорости мышления, снижению скорости запоминания, вербальным, визуальным и психомоторным расстройствам, депрессивным состояниям и др.

Нейропротекторное действие Милдроната охватывает острые ишемические повреждения мозга (инфаркты мозга) и дисциркуляторную энцефалопатию и обусловлено его антиоксидантным эффектом, основу которого составляют стимуляция естественных ферментных реакций и способность проникновения через гематоэнцефалический барьер. Именно возможность преодоления Милдронатом

гематоэнцефалического барьера объясняет положительное воздействие на метаболизм ткани головного мозга. В исследованиях, проведенных с участием пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и СД с использованием исторического контроля, доказаны:

- улучшение когнитивных функций по результатам нейропсихологических исследований (отыскивание чисел по таблицам Шульце, оценка умственной работоспособности (вычитание 7 из 100), оценка мышления и слухо-речевой памяти по тесту Арнольда-Кольмана);
- уменьшение головной боли, утомляемости, головокружения, нарушений сна и эмоциональной лабильности;
- оптимизация электрофизиологических функций мозга;
- нормализация активности ПОЛ (повышение резистентности липопротеинов к ПОЛ);
- снижение дозы гипогликемических препаратов;
- снижение частоты и выраженности ортостатических эффектов.

При лечении дисциркуляторной энцефалопатии Милдронат рекомендуется назначать в дозе 500 мг/сут в течение 21 дня. Курсы лечения повторяются 2-3 раза в год. В случае острых нарушений мозгового кровообращения Милдронат применяют в дозе 500 мг внутривенно в виде 10% раствора в течение 10 дней с последующим переходом на оральный прием в дозе 500-1000 мг/сут на протяжении 4-6 недель.

3. **Вспомогательные эффекты в лечении ретинопатии,** в основе патогенеза которой лежит развитие локальной ишемизации сетчатки с последующим каскадом биохимических реакций с активацией оксидативного стресса. В настоящее время не существует доказательного метода первичной терапии и профилактики ретинопатий, кроме компенсации диабета, а лечебная тактика базируется на использовании фотокоагуляции. К сожалению, ингибиторы протеинкиназы С, дезагреганты (аспирин, дипиридамо, тиклопидин), ингибиторы альдозоредуктазы (толрестат, сорбонил, поналрестат), антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины), аналоги соматостатина не обеспечивают доказательный эффект снижения риска прогрессирования ретинопатии; поиски оптимального лекарственного средства продолжаются.

В случае активации деструктивно-воспалительных процессов после проведения панретинальной лазерной коагуляции (увеличение макулярного отека, ретинальные или преретинальные геморагии, формирование эпиретинальных мембран в зоне коагуляции) крылонебные блокады с Милдронатом обеспечивают снижение уровней маркеров активации деструктивно-воспалительных процессов и улучшают зрительные функции (остроту зрения, сферопериметрические и электрофизиологические показатели). При проведении комплексных блокад препарат вводится в область крылонебной ямки или субмастоидально по 100 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней.

4. **Вспомогательный эффект в лечении диабетических макроангиопатий,** в патогенезе которых ведущую роль играют процессы ишемизации и последующие нарушения гомеостаза. Очевидно, что патогенетическое лечение и первичные профилактические мероприятия должны основываться на достижении компенсации углеводного обмена, улучшении магистрального и коллатерального кровотока, обеспечении оптимальных реологических свойств крови и улучшении обменных процессов в ишемизированных тканях. Для достижения последней цели и подавления накопления в тканях альдегидов и свободных радикалов, повышающих адгезивные и агрегационные свойства тромбоцитов и риск эндотоксикоза, могут быть использованы антиоксиданты, среди которых определенное место занимает Милдронат.

5. **Позитивные эффекты в отношении различных форм ишемии миокарда** (при стенокардии, инфаркте миокарда, аортокоронарном шунтировании, сердечной недостаточности, дисгормональных дистрофиях миокарда). Препарат улучшает сократимость миокарда и гемодинамический профиль; уменьшает ишемическое изменение за счет активации ишемического прекоагулирования и проявления сердечной недостаточности; снижает периферическое сопротивление и активизирует систолическую функцию; обладает сосудорасширяющим и спазмолитическим эффектом; улучшает качество жизни за счет повышения толерантности к физическим нагрузкам.

Должны быть рассмотрены некоторые патогенетические точки приложения антиоксидантной терапии Милдронатом в практике диабетолога. Оптимизация потребления кислорода под влиянием Милдроната имеет особое значение при системных поражениях, сопровождающихся вовлечением в патологический процесс различных органов и тканей, что принципиально при лечении СД. Противоположностями для назначения Милдроната являются только индивидуальная непереносимость и органическое поражение центральной нервной системы. К ограничениям использования препарата относятся беременность, период лактации, детский возраст. Милдронат совместим с антиангинальными, антикоагулянтными, антиаритмическими лекарственными средствами, диуретиками и др. В то же время следует

соблюдать осторожность при одновременном применении Милдроната и нитроглицерина, нифедипина, β -адреноблокаторов, что обусловлено вероятностью развития побочных реакций, среди которых встречаются гипотензия, тахикардия, повышение возбудимости и кожный зуд. Рекомендуемые дозы при СД составляют в среднем 500-1000 мг/сут в течение 14-21 дня, однако дозировки и метод введения варьируют в зависимости от цели назначения.

Эффективность многофакторного лечебного воздействия при СД подтверждена многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями, в которых оценивалось совместное использование гипогликемических и гипотензивных препаратов, статинов, аспирина, клопидогреля и др. Из всего спектра исследований по оценке полифакторного подхода выделяется Steno-2, в котором доказана эффективность использования антиоксидантов в комплексной терапии, направленной на снижение относительного риска развития осложнений (микроангиопатических и макроангиопатических). Аналогичные результаты получены в исследованиях G. Rosano и соавт. при использовании триметазидина в лечении больных коронарной болезнью сердца. Логично заключить, что антиоксидантные эффекты, дополняющие гипогликемическую терапию, должны и могут быть использованы в лечении СД, однако метаболические эффекты Милдроната при этом заболевании требуют подтверждения в рандомизированных клинических испытаниях. Тем не менее приведенные факты уже сейчас позволяют применять этот препарат в комплексной терапии СД для обеспечения положительной клинической динамики.

Список литературы находится в редакции. Медицинские новости. – 2009. – №3. – С. 30-34



Grindex МІЛДРОНАТ®

Оригінальний препарат мельдонія

Надійний захист клітини від загибелі в умовах ішемії*

МІЛДРОНАТ®
0,5г/5мл
10 ампул по 5 мл

МІЛДРОНАТ® GX
500 мг
60 таблеток

• Доведена ефективна добова доза 1 г**

Склад. Милдронат: діюча речовина Мельдоніум, 5 мл розчину (1 ампула) містить мельдонію 0,5 г. Милдронат GX: діюча речовина: мельдонію фосфат; 1 таблетка містить мельдонію фосфату (в перерахунок на мельдоній) 500 мг. ЛІКАРСЬКА ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ. Аналог гамма-бутіролактону, прегінулу гамма-бутіролактондікарбонату, змусує синтез карбінулу транспорту доацетилованих жирних кислот через облігатну кінтину, перешкоджає накопиченню у клітинах активних форм неокислених жирних кислот — полідних ацилрадикалу й ацилкоксику А, попереджує їх патологічний вплив. В умовах ішемії відновлює рівновагу процесів доставки кисню і його споживання у клітинах, запобігає порушенню транспорту АТФ, одночасно з цим активує гліколіз, що перобігає без додаткового споживання кисню. У випадку гострого ішемічного ураження міокарда сприяє швидкому утворенню некротичної зони, виводить реабілітаційний період. При СД підвищує швидкість міокарда, збільшує толерантність до фізичного навантаження, зменшує частоту нападів стенокардії. При гострій і хронічній ішемічній поразці мозку сприяє формуванню циркулярної крові у зоні ішемії, сприяє перерозподілу крові на користь ішемізованої ділянки. Ефективний у випадку васкулярної і дисциркуляторної патології очного яблука. Кардиотонік і стабілізатор тонусу діє на ЦНС, усунює функціональні порушення соматичної і вегетативної нервової систем в алкоголіка у період абстиненції. ПОКАЗАННЯ. У комплексній терапії ішемічної хвороби серця (стенокардії, інфаркту міокарда), хронічної серцевої недостатності дисциркуляторної патології ішемічного генезу та хронічної поразки мозку (ішемічного генезу і хронічної недостатності мозкового кровообігу); стабілізатор та кардиотонік у лікуванні різної етіології, тремору центральної м'язової структури (П.П.П.), різноманітної різної етіології (диабетична, гіпертонічна), заварювання периферичних артерій, зменшення прохідності, фізичне перенапруження, синдром абстиненції при хронічному алкоголізмі (у комбінації зі специфічною терапією алкоголізму). ПОБІЧНІ ДІЯ. Рідко — шкірний свербіж, диспепсія, тахікардія, нудота, запам'ятовування АТ.

* Інструкція для медичного застосування.
** Miles-Zimmer et al. Partial inhibition of fatty acid oxidation restores the energy balance of patients with peripheral arterial disease: the Mildronate Study // Seminars in Cardiovascular Medicine. — 2011. — 17 — 3.
Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичників і фармацевтичних фахівців.

ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА», вул. Котельницька, 1, оф. 97. Виробник: АТ «Grindex», Патин, вул. Крутицька, 53, LV-105. Відпускється за рецептом. Для отримання детальної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування.