

Пути оптимизации лечения пациентов с ХСН и СД 2 типа

По материалам XIV Национального конгресса кардиологов Украины (18-20 сентября, г. Киев)

Пациенты с сочетанной патологией относятся к категории наиболее сложных, тем более когда речь идет о таких тяжелых заболеваниях, как сахарный диабет (СД) 2 типа и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Каждое из этих заболеваний характеризуется неблагоприятным прогнозом и требует использования сложных схем терапии. О том, как оптимизировать лечение пациентов с ХСН и СД 2 типа, сообщила в своем докладе доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и нефрологии Харьковской медицинской академии последипломного образования Марина Николаевна Кочуева.



— По данным ВОЗ за 2012 г., СД 2 типа является одним из самых распространенных хронических заболеваний во всех странах мира. СД не случайно относят к наиболее серьезным факторам сердечно-сосудистого

(СС) риска и рассматривают как важный этиологический фактор развития и прогрессирования всех клинических форм атеросклероза и эквивалент ишемической болезни сердца (ИБС). Смерть пациентов с СД 2 типа в 65% случаев обусловлена СС-осложнениями. По данным Фрамингемского исследования, у таких больных ХСН развивается гораздо чаще (у мужчин — в 4 раза, у женщин — в 8 раз) по сравнению с лицами без СД. При этом смертность пациентов с СД 2 типа при наличии ХСН в 12 раз выше этого показателя у лиц без ХСН (Vaur L. et al., 2003). С другой стороны, установлено, что частота встречаемости СД коррелирует со степенью тяжести ХСН (исследование ЭПОХА-ХСН), и СД является предиктором инвалидности и смертности у пациентов с ХСН (исследования SOLVD и RESOLVD). Кроме того, при наличии СД 2 типа наблюдается более высокая частота госпитализаций по поводу декомпенсаций ХСН (BEST, RESOLVD, MERIT-AF). Таким образом, сочетание ХСН с СД 2 типа обуславливает резкое ухудшение прогноза больных и требует мультидисциплинарного подхода к лечению.

Между тем, влияние на прогноз у таких пациентов крайне затруднено. С одной стороны, у лиц с ХСН невозможно существенно повлиять на темпы прогрессирования СС-континуума на столь позднем этапе его развития. С другой — высокий остаточный СС-риск у больных СД 2 типа остается актуальной проблемой даже на фоне жесткого контроля гликемии и приема препаратов, влияющих на прогноз, в том числе статинов. Трудности влияния на прогноз у пациентов с СД обусловлены многофакторностью метаболических нарушений, возникающих при этом заболевании. Развивающиеся изначально на клеточном уровне, эти нарушения при длительном существовании приводят к локальным патологическим изменениям состояния базальной мембраны сосудов, а также к гемодинамическим нарушениям: повышению внутрикапиллярного гидростатического давления крови, дилатации мелких сосудов органов-мишеней и, как следствие, к нарушению ауторегуляции внутрикапиллярного кровотока. Гемодинамические нарушения при длительном течении СД приобретают необратимый характер, вызывая возникновение тотальной гипоперфузии органов и тканей и тканевой гипоксии.

Следствием длительной гипоперфузии тканей сердца и ишемии миокарда являются метаболические изменения на клеточном уровне. Речь идет прежде всего о нарушении энергообеспечения в кардиомиоците — процесса, включающего несколько этапов: образования АТФ, транспорт АТФ в места потребления и утилизацию АТФ в энергозависимых реакциях. В норме основным энергетическим субстратом в

кардиомиоцитах является процесс окисления свободных жирных кислот (СЖК), требующий наибольших затрат кислорода. Гораздо меньшее количество энергии вырабатывается за счет декарбоксилирования пировиноградной кислоты, значительная часть которой образуется в процессе гликолиза. Этот процесс требует меньших затрат кислорода по сравнению с окислением СЖК для синтеза эквивалентного количества АТФ.

В условиях ишемии миокарда и состояния инсулинорезистентности, характерных для СД 2 типа, происходит снижение транспорта глюкозы и окисления углеводов, повышение содержания СЖК в плазме крови и увеличение их поступления в кардиомиоциты. Избыток СЖК приводит к замедлению процесса окисления СЖК и накоплению промежуточных продуктов недоокисленных СЖК в митохондриях кардиомиоцитов. Недоокисленные СЖК, вызывая угнетение кальциевого насоса саркоплазматического ретикулума, способствуют перегрузке кардиомиоцитов ионами кальция. Следствием этого является снижение сократительной активности сердечной мышцы и развитие диастолической дисфункции (ДД). В условиях переизбытка СЖК происходит угнетение окислительного фосфорилирования глюкозы, блокируется процесс переключения на альтернативные источники энергии — глюкозу, лактат и пироват, таким образом, снижается количество АТФ, получаемой в процессе гликолиза. Кроме того, промежуточные продукты β -окисления СЖК препятствуют транспорту и эффективному использованию АТФ кардиомиоцитами, а дефицит кислорода и ишемия, которые изначально являются причинами нарушения обмена СЖК, усугубляются в еще большей степени. Образование такого «замкнутого круга» и длительное нарушение энергообразования в миокарде приводит к повреждению кардиомиоцитов и, в конечном итоге, — к формированию дисметаболической миокардиодистрофии, которую в повседневной клинической практике часто обозначают терминами «диабетическое сердце» или «диабетическая кардиопатия». При этом состоянии наблюдаются разнообразные нарушения сердечного ритма и проводимости, ухудшение диастолической и систолической функции сердца, перерастяжение стенки левого желудочка (ЛЖ) и другие нарушения, которые обуславливают резкое увеличение риска тяжелых СС-осложнений и внезапной смерти.

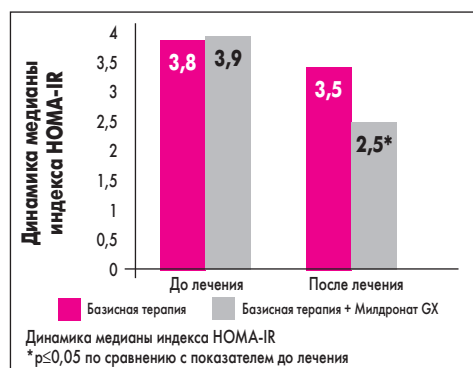


Рис. 1. 16-недельная терапия с включением Милдроната GX способствует уменьшению инсулинорезистентности

Учитывая важную роль метаболических нарушений на клеточном уровне в развитии диабетической кардиопатии, очевидной является необходимость использования в схемах лечения пациентов с СД 2 типа препаратов метаболического действия, обладающих способностью снижать скорость окисления СЖК в клетках. В настоящее время в качестве препаратов, которые теоретически могут применяться в качестве метаболической терапии, рассматриваются представители нескольких групп лекарственных средств, но с точки зрения механизма действия и возможностей влияния на важнейшее звено в цепи нарушений клеточного энергообеспечения наибольшее внимание привлекают парциальные ингибиторы окисления СЖК (p-FOX ингибиторы).

Представителем группы p-FOX ингибиторов, широко используемым в клинической практике, является препарат Милдронат. Сегодня есть несколько форм выпуска Милдроната. Особый интерес представляет новая форма Милдронат GX. Милдронат GX имеет усовершенствованный состав: содержит мельдония фосфат. Препарат обладает высокой биодоступностью (78%), расширенным спектром показаний к применению, более стабилен к действию факторов окружающей среды и может применяться 1 раз в сутки.

Милдронат GX — универсальный цитопротектор, механизм действия которого заключается в подавлении гамма-бутиробетаингидроксилазы и обратимом торможении синтеза карнитина. В результате снижения концентрации карнитина ограничивается транспорт СЖК через мембраны митохондрий, восстанавливается транспорт АТФ и предотвращается разрушение клеток. Кроме того, при снижении синтеза карнитина повышается концентрация гамма-бутиробетаина и усиливается биосинтез NO, влияющего на тонус кровеносных сосудов и играющего значимую роль в улучшении эндотелиальной функции. NO-зависимый механизм, обеспечивающий вазодилатирующий эффект, — один из наиболее важных механизмов действия Милдроната GX.

С другой стороны, Милдронат GX способствует экспрессии генов, ответственных за синтез ферментов — окислителей глюкозы, и активации гликолиза, перекладывая таким образом метаболизм на более экономный путь использования кислорода в условиях ишемии.

Клиническими проявлениями уникального комплексного действия Милдроната GX являются не только снижение выраженности

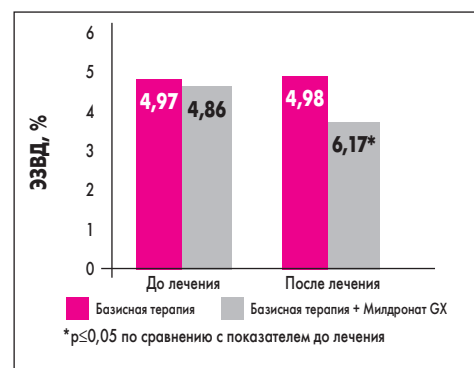


Рис. 2. Динамика эндотелийзависимой вазодилатации у пациентов с ХСН и ССФ ЛЖ

ишемии, но и уменьшение периферической вазоконстрикции, снижение агрегационной активности тромбоцитов, улучшение микроциркуляции в тканях.

Милдронат — препарат, который в отличие от многих других лекарственных средств, позиционируемых как метаболические, обладает внушительной базой доказательных данных, свидетельствующих о его эффективности при использовании в комплексных схемах лечения СС-заболеваний. Эффекты Милдроната изучались более чем в 100 клинических исследованиях у пациентов разных категорий.

В исследованиях МИЛСС I и МИЛЛС II доказаны эффективность и безопасность применения Милдроната в дозе 1000 мг/сут в лечении пациентов со стабильной ИБС (II-III ФК стенокардии по CCS), получающих стандартную терапию базовыми препаратами. У этих больных длительное лечение Милдронатом способствовало повышению толерантности к физическим нагрузкам, увеличению уровня максимально достигнутой физической нагрузки, продолжительности ее выполнения до возникновения приступа стенокардии и депрессии сегмента ST, улучшению качества жизни.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании И. Скарда и соавт. (2001) показана эффективность Милдроната в суточной дозе 1000 мг в лечении пациентов с ХСН II ФК по NYHA в отношении повышения толерантности к физической нагрузке и улучшения качества жизни.

В исследовании Д. Войта и соавт. Милдронат при назначении в комбинации с лизиноприлом в лечении пациентов с ХСН I-III ФК по NYHA положительно влиял на чувствительность барорефлекса, с помощью которого оценивают состояние барорефлекторной регуляции кровообращения при ХСН.

Не менее важными являются и результаты исследования MI&CI с участием пациентов с болезнью периферических артерий и перемежающейся хромотой, лимитирующей физические нагрузки. Добавление Милдроната в схему лечения этих больных также способствовало повышению толерантности к физической нагрузке и улучшению качества жизни пациентов. Во всех перечисленных исследованиях с использованием Милдроната отмечена его хорошая переносимость.

Результаты этих и многих других исследований стали основанием для внесения показаний к применению Милдроната GX при таких заболеваниях, как: заболевание периферических артерий (это показание есть только у Милдроната GX), ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда), ХСН, дисгормональная кардиомиопатия, хронические нарушения мозгового кровообращения. Милдронат GX также широко используют при снижении работоспособности, повышенных умственных и физических нагрузках, синдроме абстиненции при хроническом алкоголизме.

На сегодня получены данные, свидетельствующие о целесообразности применения Милдроната в комплексной терапии СД 2 типа. В экспериментальном исследовании показано, что Милдронат стимулирует выработку инсулина в ответ на введение глюкозы, повышает скорость утилизации последней и увеличивает индуцированное

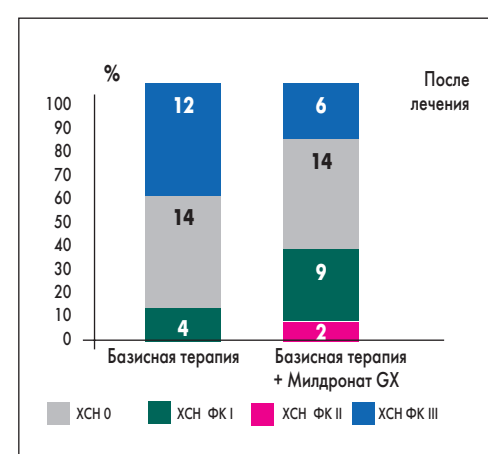


Рис. 3. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ХСН и ССФ ЛЖ по данным теста с 6-минутной ходьбой

инсулином поглощение кардиомиоцитами 2-деоксиглюкозы, что может оказывать кардиопротекторное действие. Установлено также, что Милдронат снижает уровень тошачковой глюкозы в крови и постпрандиальную гликемию, ингибирует кумуляцию глюкозамина и нивелирует нарушения болевой чувствительности.

Результаты, полученные в ходе экспериментальных работ, были подтверждены в клинических исследованиях, продемонстрировавших достоверное влияние терапии Милдронатом на уровень гликозилированного гемоглобина у пациентов с СД 2 типа и ХСН. Накопленные данные позволяют рассматривать применение Милдроната у больных СД как патогенетически обоснованную тактику, направленную на улучшение функциональных возможностей сердца. При этом большое значение придается таким свойствам Милдроната, как снижение инсулинорезистентности и влияние на уровень глюкозы натощак.

Все вышесказанное свидетельствует о целесообразности использования в лечении пациентов с ХСН и СД 2 типа концепции метаболической цитопротекции, основанной на коррекции метаболизма в ишемизированных тканях. С учетом данной концепции было спланировано исследование, проведенное на клинической базе нашей кафедры с участием пациентов с ХСН и сопутствующими заболеваниями – ИБС, СД 2 типа, артериальной гипертензией. Целью исследования стало изучение влияния метаболической терапии у этих больных на толерантность к физической нагрузке, показатели систолической и диастолической функции сердца, степень эндотелийзависимой вазодилатации, инсулинорезистентность. В исследовании применяли инновационную пероральную форму мельдония фосфата – таблетированный препарат Милдронат GX для однократного приема в дозе 1000 мг/сут. Все участники исследования имели СД 2 типа в стадии субкомпенсации и ХСН II-III ФК по NYHA; у 50% из них была диагностирована систолическая дисфункция ЛЖ сердца (фракция выброса $\leq 45\%$); у второй половины участников систолическая функция была нормальной.

Пациенты были рандомизированы в две группы: в первой проводили стандартное современное лечение ХСН и СД 2 типа, во второй группе к стандартной терапии добавляли препарат Милдронат GX в дозе 1000 мг/сут однократно. Исследование длилось 16 недель, по истечении которых сравнили результаты двух стратегий ведения больных с ХСН и СД 2 типа.

Согласно результатам исследования 16-недельная терапия с включением Милдроната GX способствовала более выраженному уменьшению инсулинорезистентности по сравнению с обычным лечением (рис. 1).

Уже в конце 8-й недели было отмечено влияние терапии, включающей Милдронат GX, на показатели, характеризующие функциональное состояние сердца: фракцию выброса, эндотелийзависимую вазодилатацию, толерантность к физической нагрузке, давление в легочной артерии. После 16 недель лечения в группе наблюдали более выраженные по сравнению с группой стандартной терапии улучшения эндотелийзависимого дилататорного ответа плечевой артерии (рис. 2), так как Милдронат GX обладает сосудистым действием (NO-зависимый эффект); повышение толерантности к физической нагрузке (тест с 6-минутной ходьбой) (рис. 3).

Кроме того, у больных с сохраненной систолической функцией (ССФ) ЛЖ отмечено большее влияние Милдроната GX на показатели диастолической функции сердца по сравнению с группой стандартного лечения. При этом у пациентов с гипертрофическим типом ДД (первая стадия ДД) и псевдонормальным типом (вторая, более тяжелая стадия ДД) динамика показателей на фоне лечения Милдронатом GX несколько отличалась. Более выраженные позитивные изменения наблюдались у пациентов с псевдонормальным типом ДД. Важно, что в обеих группах улучшались релаксационные свойства миокарда, что

Показатели	Базисная терапия		Базисная терапия + Милдронат GX	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Предсердные экстрасистолы за 24 ч	2126 $\pm$ 232	1825 $\pm$ 174	2261 $\pm$ 218	1046 $\pm$ 105
Желудочковые экстрасистолы за 24 ч	1087 $\pm$ 162	1825 $\pm$ 174	1137 $\pm$ 156	562 $\pm$ 72

свидетельствовало об оптимизации энергетических процессов.

Анализ влияния Милдроната GX на аритмогенность миокарда продемонстрировал достоверное снижение частоты предсердных и желудочковых экстрасистол в группе пациентов, получавших метаболическую терапию в сочетании со стандартной (табл.). На основании результатов исследования были сделаны выводы

о том, что дополнительное назначение Милдроната GX в суточной дозе 1000 мг пациентам с ХСН и сопутствующими СД 2 типа, ИБС и артериальной гипертензией способствует улучшению функционального состояния сердца и снижению инсулинорезистентности, в связи с чем данная тактика может использоваться для оптимизации лечения ХСН, протекающей на фоне СД 2 типа.

Таким образом, Милдронат GX — это многолетний опыт применения, воплощенный в форму нового. Милдронат GX является эффективным и безопасным препаратом для лечения ИБС, ХСН, заболеваний периферических артерий. Целесообразность его применения при указанных заболеваниях доказана в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях. Перспективной нишей применения Милдроната GX является его назначение пациентам с СД 2 типа, а также с сочетанием ХСН и СД. Очевидно, что концепция метаболической цитопротекции, основанной на коррекции метаболизма в ишемизированных тканях, требует дальнейшего развития и использования в лечении заболеваний, патогенез которых связан с ишемическими нарушениями.

Подготовила **Наталья Очеретяная**



МІЛДРОНАТ® GX

мельдония фосфат

НОВАЯ форма выпуска – НОВЫЕ возможности!

НОВАЯ ФОРМА ВЫПУСКА:
мельдония фосфат
в виде таблеток по 500 мг

НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ:
расширенный спектр показаний

УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ:
1 раз в сутки

ВЫСОКАЯ БИОДОСТУПНОСТЬ

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ВЫГОДА ПРИМЕНЕНИЯ

СОЗДАН КАК АЛЬТЕРНАТИВА СУЩЕСТВУЮЩИМ ФОРМАМ МЕЛЬДОНИЯ

ПАНАЦЕЯ ПРЕПАРАТ РОКУ

МІЛДРОНАТ® GX 500 мг
Мельдония фосфат
60 таблеток
Grindex

Милдронат® GX таблетки по 500мг №60. СОСТАВ: Действующее вещество: мельдония фосфат 500мг. ЛЕЧЕБНЫЕ СВОЙСТВА: Аналог гамма-бутиробетанингидроксилазы, снижает синтез карнитина и транспорт длинноцепочечной жирной кислоты через мембрану митохондрий. ПОКАЗАНИЯ: В комплексной терапии ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), хроническая сердечная недостаточность и дисгормональная кардиомиопатия; острая и хроническая ишемия головного мозга (транзиторные ишемические атаки и хроническая недостаточность мозгового кровообращения); заболевания периферических артерий; повышенная работоспособность, физическое перенапряжение. ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ: Редко: головная боль, диспепсия, тахикардия, возбуждение, снижение АД. Р.С. №10815/01/01 от 27.07.2010. ООО «УНИВЕРСАЛЬНОЕ АГЕНСТВО «ПРО-ФАРМА», ул. Котельникова, 1, оф. 97. Производитель: АО «Grindex», Латвия, ул. Крустпилс, 53, Rīga, LV-1057, Латвия. Отпускается по рецепту. Для получения более детальной информации ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения. Информация при лекарственном средстве. Информация для использования в профессиональной деятельности медицинскими и фармацевтическими работниками. *Милдрон, торговая стоимость, грн, сентябрь 2013; средняя стоимость мельдония инъекционного; милдронат капсулы 250 мг