

Л.В. Журавльова, д.мед.н, професор; М.В. Кулікова

/Харківський національний медичний університет/

Використання метаболічної терапії у хворих на коморбідну патологію: реалії та перспективи

Резюме

В оглядовій статті представлені сучасні дані щодо використання метаболічної терапії у хворих на коморбідну патологію – ішемічну хворобу серця та цукровий діабет. Також, надано характеристику основним препаратам з метаболічною дією, що можуть бути використанні згідно сучасних рекомендацій.

Ключові слова: метаболічна терапія, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу.

Питання щодо ефективності та доцільності застосування метаболічної терапії в даний час є одним з найбільш дискусійних в сучасному медичному середовищі. Ідея використання метаболічної терапії, що передбачає безпосередній вплив на обмінні процеси на тканинному та клітинному рівнях, є дуже цікавою та перспективною, проте, ряд лікарських засобів з метаболічною активністю, на жаль, не продемонстрували очікуваних позитивних результатів ні в умовах клінічних випробувань, ні в реальній клінічній практиці [1].

Ішемічна хвороба серця (ІХС) та цукровий діабет 2-го типу (ЦД 2-го типу) є найбільш поширеними та часто поєднаними захворюваннями. Коронарна патологія у цієї категорії хворих протікає на тлі специфічного діабетичного ураження міокарда - діабетичної кардіоміопатії, що розглядається як специфічне метаболічне захворювання міокарда та належить до вторинних метаболічних ендокринних кардіопатій [2]. Тому, питання

раціонального застосування метаболічної терапії у даної когорти пацієнтів, є дуже актуальним.

Принципи метаболічної регуляції на клітинному рівні та медикаментозні підходи щодо втручання в метаболізм міокарда вивчаються протягом багатьох років. Сучасний інтерес кардіоцитопротекції пов'язаний з тим, що стандартний підхід до лікування пацієнтів з ІХС, на жаль, дуже часто не є достатньо ефективним. Так, близько 60% хворих на тлі вживання рекомендованої терапії першої лінії все одно оцінюють якість життя як незадовільне, а половина хворих як мінімум двічі на тиждень має скарги на виникнення нападів стенокардії спокою [3]. Тому, дуже важливим сьогодні є обґрунтування застосування препаратів з метаболічною дією як взаємодоповнення до дії основних груп препаратів – β -адреноблокаторів, нітратів, антагоністів кальцію. [4].

Основна мета метаболічної терапії в кардіології є поліпшення енергетичного метаболізму кардіоміоцитів шляхом фармакологічного управління процесами утворення та перенесення енергії на рівні самого кардіоміоциту без впливу на перфузію міокарду та гемодинамічні параметри (частота серцевих скорочень (ЧСС), перед- та постнавантаження, артеріальний тиск). Саме такі принципово різні механізми дії відрізняють препарати з метаболічною активністю від основних класів кардіологічних препаратів, здатність яких покращувати енергетичний обмін серця визначається їх впливом на ті чи інші потреби міокарда в кисні (частота скорочень серця, скоротність, внутрішньоміокардіальний стрес) та / або величину коронарного кровотоку [5]. Ще одними позитивними аспектами використання метаболічної терапії є добра переносимість хворими всіх вікових груп, спрямованість дії на глибинні метаболічні механізми розвитку ішемії та міокардіоцитопротекторна дія [6].

Згідно з рекомендацій Європейського товариства кардіологів з метою лікування стабільної стенокардії можуть бути використані тільки два препарати з метаболічною дією, які показали позитивний вплив на вираженість симптомів, але не на прогноз. Триметазидин та ранолазин застосовуються при можливості в якості додаткової терапії або в разі непереносимості загальноприйнятої терапії - замість неї. З метою усунення стенокардії/ішемії в якості терапії 2-ї лінії може бути використаний ранолазин – клас доказовості II а, рівень В чи триметазидин – клас доказовості IIб, рівень В. Слід також зауважити, що найбільш доцільнішим використання цих препаратів є саме у хворих на ІХС з ЦД 2-го типу [7].

Триметазидин – це препарат з антиішемічною дією, модулюючий метаболізм. Цікаво, що він має таку ж антиангінальну дію, що і пропранолол в дозі 20 мг тричі на добу. Під час лікування триметазидином не спостерігалися зміни ЧСС, що свідчить про немеханічну антиішемічну дію препарата. Крім того, у пацієнтів з цукровим діабетом триметазидин поліпшує рівні глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) та глікемії. Основний механізм кардіопротекторної дії триметазидину полягає в тому, що препарат селективно інгібує 3-кетואцил КоА-тіолазу – ключовий фермент β-окислення вільних жирних кислот та підвищує активність піруватдегідрогенази – ключового ферменту окислення глюкози. Таким чином відбувається метаболічне перемикання – зниження використання ліпідних субстратів для утворення АТФ та збільшення споживання глюкози. Також, існують дані, що триметазидин має вплив на апоптоз, ендотелійзалежну вазодилатацію, тобто покращує функцію ендотелію, а також інші ефекти, вивчення яких триває досі. Але важливим позитивним аспектом для хворих на ІХС та ЦД 2-го типу є той факт, що під час використання триметазидину поряд з препаратами 1-ї лінії спостерігається покращення якості життя – зменшення кількості нападів стенокардії, таблеток прийнятого нітрогліцерину на добу, поліпшення електрофізіологічних параметрів [7, 8].

Ще одним препаратом з метаболічною та антиішемічною активністю є ранолазин – парціальний інгібітор окислення жирних кислот, ефективний інгібітор пізнього току натрію. При застосованні у дозі 500-2000 мг на добу сприяє зменшенню частоти нападів стенокардії та збільшенню переносимості фізичного навантаження, не впливаючи при цьому на ЧСС та артеріальний тиск. З 2009 року використання ранолазину дозволено Європейським агентством з лікарських препаратів в якості додаткового препарату у пацієнтів зі стабільною стенокардією та неадекватним контролем або непереносимістю препаратів 1-ї лінії. В одному з досліджень за участю пацієнтів із перенесеною коронарною подією, ранолазин зменшував частоту вперше виявленого збільшення рівня HbA1c на 32%. У дослідженні TERISA (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina) ранолазин зменшував частоту нападів стабільної стенокардії у 949 пацієнтів з цукровим діабетом, які вже отримували один або два антиангінальних препарата, та зменшував частоту використання нітрогліцерину, причому сприятливі ефекти були більш вираженими у пацієнтів з більш високими рівнями HbA1c, ніж з більш низькими рівнями HbA1c. Такі отримані результати свідчать про те, що даний препарат можна використовувати з добре вивченими антиангінальними засобами 1-ї лінії, зокрема, у пацієнтів з більш високими рівнями HbA1c, які частіше потребують в медикаментозному лікуванні [7].

Антиангінальний механізм дії ранолазину заснований на його пригніченні пізнього току натрію в кардіоміоцитах. Цей ток залишається патологічно «відкритим» через широкий спектр патофізіологічних умов, таких як ішемія міокарда, міокардіальна недостатність, гіпертрофія міокарда та оксидантний стрес. Основним патофізіологічним наслідком пізнього току натрія є те, що місцеве перевантаження натрієм призводить до локального перевантаження цитозольним кальцієм, що в свою чергу пов'язано зі збільшенням локальної напруги міокарда та загостренням місцевої ішемії. Механізм дії ранолазину саме пов'язаний із запобіганням висхідного потоку

надмірної кількості натрію та, тим самим, зменшенням подальшого загострення міокардіальної дисфункції та ішемії. Діабет надає негативний вплив на серце різними анатомічними та патофізіологічними шляхами, від загострення ступенів та тяжкості захворювання коронарних артерій до розвитку більш складних первинних уражень серця. Позитивний вплив ранолазину у пацієнтів з діабетом пов'язаний з блокадою внутрішнього току натрію в α -клітинах панкреатологічної системи, зменшенням глюкозону та тим самим зменшенням гіперглікемії. Компенсація вуглеводного обміну на тлі застосування ранолазину, про що свідчить поліпшення рівня HbA1c, також часто асоціюється зі зменшенням симптомів стенокардії. Важливо зауважити, що всі ці позитивні терапевтичні ефекти ранолазину продемонстровані в умовах найбільш важких гемодинамічних та метаболічних порушень. Тому, згідно з результатами різноманітних досліджень, ранолазин є ефективним препаратом та може бути рекомендований у пацієнтів, у яких більше всього скомпрометований основний патофізіологічний субстрат, тобто у хворих з коморбідною патологією – з ІХС та ЦД 2-го типу [9].

Якщо продовжити обговорення проблем пацієнтів з ЦД 2-го типу та супутньою патологією, то дуже важливим питанням є профілактика та лікування ускладнень. Дійсно, сьогодні існують чіткі окремі рекомендації щодо ведення таких пацієнтів, проте дуже часто навіть на тлі ефективного контролю глікемії, артеріального тиску, ліпідного обміну ми сьогодні спостерігаємо прогресування ускладнень діабету, які призводять до важкої інвалідизації та передчасної смерті хворих. На жаль більша кількість пацієнтів вже на момент верифікації діагнозу діабет, як правило, мають діабетичні ускладнення - макроангіопатії коронарних та церебральних судин, а також діабетичну нейропатію, як центральну, так і периферичну. Під час вибору схеми лікування такого складного поліморбідного терапевтичного пацієнта приходится враховувати його соціальну незахищеність, оскільки дуже часто це є пацієнти похилого віку. Таким чином, ідеальний препарат для лікування

хронічних діабетичних ускладнень, за можливості, має бути ефективним та доступним для більшості хворих. Тому пошук додаткових засобів, що сприятимуть запобіганню розвитку ускладнень у пацієнтів з ЦД 2-го типу та супутніми захворюваннями кардіоваскулярної системи є дуже актуальним питанням.

В даний час увагу багатьох дослідників привертають препарати на основі бурштинової кислоти (БК), солі та ефіри якої є універсальним внутрішньоклітинним метаболітом. БК є продуктом п'ятої та субстратом шостої реакції циклу Кребса (трикарбонових кислот). Окислення БК здійснює фермент - сукцинатдегідрогеназа, який знаходиться на внутрішній мембрані мітохондрій, функція якого не залежить від системи НАД / НАДН +, що дозволяє зберігати енергосинтезуючу функцію мітохондрій в умовах гіпоксії. В умовах гіпоксії БК знижує підвищену концентрацію інших інтермедіатів циклу – лактату, пірувату та цитрату. Одним з важливих ефектів БК є інсулінотропна дія, тобто здатність посилювати як синтез, так і секрецію інсуліну. Ці ефекти не опосередковуються клітинними рецепторами, а відбуваються внаслідок включення БК до метаболізму клітини. Стимуляція секреції інсуліну β -клітинами забезпечується за рахунок активації ферментів Na^+/K^+ -амінотрансфери, та не залежить від концентрації глюкози в позаклітинному середовищі. Таким чином, інсулінотропна дія БК більш фізіологічна, ніж дія деяких гіпоглікемічних препаратів – похідні сульфонілсечовини, тривале неконтрольоване застосування яких може сприяти вичерпанню інсулінпродукуючої здатності β –клітин підшлункової залози. Крім того, БК знижує прояви інсулінорезистентності за рахунок впливу на цикл Кребса та тим самим, знижуючи концентрацію в крові недоокисленого продукту метаболізму - лактату, пірувату, амінокислот, нестерифікованих жирних кислот, цитрату, а також ацетоацетату. Це призводить до компенсації метаболічного ацидозу у хворих на діабет та відновленню чутливості тканин до інсуліну. Ще одним механізмом дії БК є

активація сукцинатдегідрогенази, та як наслідок, збільшення ресинтезу АТФ в кардіоміоцитах та зниження рівня жирних кислот в зоні ішемії, що проявляється антиаритмічною дією БК, стабілізацією коронарного кровотоку та обмеженням ділянки некрозу в міокарді. Також антиішемічний ефект БК обумовлений відновленням ключового ферменту дихального ланцюга – цитохромоксидази [10].

За результатами деяких досліджень використання препаратів на основі БК дозволяє покращити якість життя пацієнтів з ЦД 2-го типу та супутніми кардіоваскулярними захворюваннями, знизити тяжкість проявів діабетичної периферичної нейропатії за рахунок периферичної нейропротекторної дії. Це проявляється позитивним впливом на вуглеводний обмін, зниженням ступеня тяжкості діабетичної периферичної нейропатії, поліпшенням психоемоційних параметрів. Поєднання БК з аскорбіновою кислотою – вітаміном С, відомою своїми антиоксидантними та мембраностабілізуючими властивостями, за деякими даними дозволяє посилити терапевтичний ефект при лікуванні хворих на ЦД 2-го типу з коморбідною патологією [10].

Сукупність всіх вищенаведених позитивних ефектів БК забезпечує попередження реперфузійних ускладнень в умовах порушення кисневого балансу. Існують навіть дані щодо ефективності використання препаратів на основі БК з метою фармакологічного захисту міокарду під час проведення кардіохірургічного втручання, зокрема коронарного шунтування [11].

Висновки

Сьогодні існують протоколи по веденню в першу чергу окремих категорій пацієнтів, де менш за все приділяється уваги розгляду поліморбідної патології, тому лікування такого пацієнта це завжди складна задача. Додаткове використання препаратів з метаболічною активністю – триметазидину, ранолазину чи препаратів на основі бурштинової кислоти має позитивний

вплив не тільки на течію основних патологічних процесів, а й на профілактику діабетичних ускладнень, особливо у хворих на ІХС та ЦД 2-го типу.

Література

1. Житникова Л.М. Метаболическая терапия или кардиоцитопротекция как необходимый компонент комбинированной терапии сердечно–сосудистых заболеваний / Л.М. Житникова // РМЖ. – 2012. – № 4. – С. 137.
2. Трегубенко Е.В. Особенности течения ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2 типа // Е.В. Трегубенко, А.С. Климкин // Трудный пациент. – 2015. – № 7, том 13. – С. 26-29.
3. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленных ишемией. Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности / Е.Н. Амосова // Украинский кардиологический журнал. – 2000. – № 4. – С. 86–92.
4. Lee L. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment / L. Lee, J. Horowitz, M. Frenneaux // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 634–641.
5. Лишневская В.Ю. Метаболическая терапия при ИБС – из прошлого в будущее / В.Ю. Лишневская // Consilium medicum Ukraina. – 2008. – 1. – С.34-36.
6. Приходько В.Ю. Метаболическая терапия в клинической практике: выбор оптимального препарата / В.Ю. Приходько, И.Р. Микропуло, Н.А. Масленникова // Сучасні препарати та технології. – 2011. – № 1 (77). – С. 80-85.

7. Montalescot G. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013 / G. Montalescot // Российский кардиологический журнал. – 2014. - № 7 (111). – С. 7–79.
8. Пархоменко А.Н. Метаболическая терапия, или кардиопротекция при ишемической болезни сердца: итоги и перспективы / А.Н. Пархоменко // Український медичний часопис. – 2008. – № 4 (66). – С. 15.
9. Stone P.H. Ranolazine in diabetics with stable ischemic heart disease / P.H. Stone // Journal of the American college of cardiology. – 2017. – № 18. – P. 2314-2316.
10. Один В.И. Сахарный диабет у пожилых: соединения янтарной кислоты в лечении диабетической нейропатии / В.И. Один, Т.В. Беликова, Э.С. Пушкова // Успехи геронтологии. – 2002. – № 9, том 3. – С. 263.
11. Усенко Л.В. Реамберин в качестве фармакологической защиты миокарда при ишемически-реперфузионном повреждении / Л.В. Усенко, А.В. Царев // Медицина неотложных состояний. – 2011. – № 7. – С. 38-39.

Резюме

В обзорной статье представлены современные данные в отношении использования метаболической терапии у больных с коморбидной патологией - ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом. Также дана характеристика основным препаратам с метаболическим действием, которые могут быть использованы согласно современным рекомендациям.

Применение метаболической терапии у больных с коморбидной патологией: реалии и перспективы

Л.В. Журавлева, М.В. Куликова

Харьковский национальный медицинский университет

Ключевые слова: метаболическая терапия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа.

Summary

The review article presents current data on the use of metabolic therapy in patients with comorbid pathology - ischemic heart disease and diabetes mellitus. Also given is a description of the main drugs with a metabolic effect, which can be used according to current recommendations.

The use of metabolic therapy in patients with comorbid pathology: realities and prospects

L.V. Zhuravlyova, M.V. Kulikova

Kharkiv National Medical University

Key words: metabolic therapy, ischemic heart disease, type 2 diabetes mellitus.