

УДК: 616.379-008.64-085.31:616.61

В.І. ПАНЬКІВ, д. мед. н., професор

/Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ/

Корекція кардіоренальних чинників ризику у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Резюме

У статті наведено результати вивчення ефективності препарату Вазонат (мельдоній) у 55 хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. Терапія мельдонієм протягом 12 тижнів статистично достовірно поліпшує показники функціонального стану нирок, що проявилось значущим зниженням показників мікроальбумінурії, креатиніну і збільшенням швидкості клубочкової фільтрації. Включення до схеми лікування препарату Вазонат у хворих на ЦД 2-го типу покращує морфофункціональні параметри серця, має додаткову нефропротекторну дію, знижує вміст тригліцеридів і ліпопротеїдів низької густини порівняно з базисною терапією. Враховуючи цукрознижувальний ефект і позитивний вплив на ліпідний обмін, прояви діабетичної нефропатії, мельдоній рекомендований до включення до складу комплексної терапії хворих на цукровий діабет, особливо осіб із високим ризиком серцево-судинних захворювань. Рекомендується така схема призначення препарату Вазонат при ЦД 2-го типу: капсули по 500 мг двічі на добу в першій половині дня протягом 12 тижнів.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, глікозильований гемоглобін, мікроальбумінурія, швидкість клубочкової фільтрації, мельдоній

Цукровий діабет (ЦД) – суттєва проблема охорони здоров'я у зв'язку з його високою глобальною поширеністю, неухильним збільшенням частоти випадків та асоційованими судинними ускладненнями. За даними Міжнародної діабетичної федерації кількість дорослих хворих на ЦД в 2015 році досягла 415 млн осіб (до 2040 року прогнозується збільшення до 642 млн), при цьому цукровий діабет і пов'язана з ним коморбідна патологія призвела до 5 млн випадків смерті [1].

Важливим завданням залишається розробка нових способів профілактики і лікування ЦД, спрямованих на зниження ризику розвитку і прогресування мікро- і макросудинних ускладнень. Цукровий діабет характеризується поліметаболічними порушеннями, які охоплюють всі ланки обміну речовин. Порушення утилізації основних енергосубстратів супроводжується зниженням ефективності енергетичного обміну, зменшенням запасів макроергічних сполук, посиленням вільнорадикальних процесів [2].

До одного з коректорів метаболічних порушень належить мельдоній – структурний аналог попередника карнітину γ -бутиробетаїну. Карнітин виконує функцію переносника активованих жирних кислот (ЖК) через мембрану всередину мітохондрії, де відбувається процес їх β -окиснення [3]. Мельдоній діє як конкурентний інгібітор ферменту γ -бутиробетаїнгідроксилази, обмежує швидкість біосинтезу карнітину з γ -бутиробетаїну. При цьому в цитозолі знижується рівень карнітину, в мітохондрії надходить менше жирних кислот, що зумовлює зменшення окиснення жирних кислот і до перемикання обміну речовин на економніше використання кисню шляхом отримання енергії з вуглеводів [4].

Накопичення γ -бутиробетаїну сприяє підвищенню біодоступності NO-ендотеліального чинника вазодилатації, що сприяє нормалізації функціонального стану ендотелію і, відповідно, нормалізації судинного тонуусу [5]. Механізм підвищення рівня NO на фоні застосування мельдонію пов'язують зі стимуляцією біосинтезу NO і зменшенням його інактивації вільними радикалами. Також мельдоній підвищує активність найважливіших ферментів у циклі аеробного окиснення глюкози (гексокінази і піруватдегідрогенази), сприяє зменшенню розвитку ацидозу за рахунок зменшення утворення лактату. Оптимізація процесів енергетичного обміну, поряд із запобіганням вільнорадикальному ушкодженню мембран мітохондрій, зумовлює краще поєднання окиснення з фосфорилюванням і підвищення синтезу АТФ. Враховуючи низку сприятливих ефектів мельдонію (виражений протиішемічний, антиоксидантний, антигіперглікемічний ефекти), його застосування в комплексній терапії ЦД 2-го типу є доцільним.

Здатність знижувати споживання кисню у всьому організмі («метаболічний тренінг», або прекондичіонування тканин), посилювати окиснення глюкози, запобігати накопиченню недоокислених вільних жирних кислот і розвитку лактоацидозу, а також зменшувати дисфункцію ендотелію відкриває перспективи його ширшого застосування в клінічній практиці, особливо при цукровому діабеті [4].

Мета роботи – вивчити ефективність препарату Вазонат (мельдоній) у хворих на цукровий діабет 2-го типу, що може розширити спектр показань для застосування препарату в практиці лікарів-ендокринологів, а також виявити вплив препарату у складі комбінованої терапії на показники вуглеводного, ліпідного, пуринового

обміну, функціональний стан нирок, морфофункціональні параметри серця у порівняльному 12-тижневому дослідженні.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 55 хворих на ЦД 2-го типу. Пацієнти були розподілені на дві групи. До основної (першої) групи увійшло 30 пацієнтів з ЦД 2-го типу (10 чоловіків і 20 жінок, середній вік – $59,2 \pm 1,6$ року), яким у доповнення до базисної терапії цукрового діабету (антигіперглікемічні препарати) призначали мельдоній (Вазонат, АТ «Олайнфарм», Латвія) в дозі 1000 мг на добу перорально (по 500 мг двічі на добу в першій половині дня) протягом 12 тижнів. Для дослідження вибрано препарат Вазонат, враховуючи його переваги порівняно з іншими препаратами мельдонію (європейська якість субстанції і виробництво згідно з нормами GMP як гарантія ефективності і безпеки, доведені біоеквівалентність і біодоступність, оптимальне співвідношення ціна–якість). До другої (контрольної) групи увійшло 25 хворих на ЦД 2-го типу (8 чоловіків і 17 жінок, середній вік – $60,4 \pm 1,9$ року), які отримували тільки базисну терапію цукрового діабету.

Тривалість ЦД у хворих в середньому становила $9,2 \pm 0,7$ року, середній рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) – $8,1 \pm 0,4\%$. Групи були порівняними за статтю, віком, схемою цукрознижувальної терапії.

Цукрознижувальну терапію проводили згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної і вторинної (спеціалізованою) медичної допомоги «Цукровий діабет 2-го типу», затвердженим наказом МОЗ України від 21.12.2012 р. №1118. Пацієнти отримували препарати метформіну (середня доза 1935 мг на добу) та сульфонілсечовини (глімепірид в середній дозі 2,8 мг на добу). Доза вказаних препаратів не змінювалася в процесі 12-тижневого спостереження за хворими.

Обстеження проводили до і після завершення курсу лікування. Пацієнти в процесі лікування заповнювали щоденники самоконтролю, в яких відзначали рівень глікемії, артеріального тиску (АТ), оцінку загального стану.

Критерії виключення із дослідження: стенокардія напруги ІV ФК, тяжка артеріальна гіпертензія, застійна серцева недостатність, порушення ритму серця, печінкова і/або ниркова недостатність, гіперчутливість до досліджуваного препарату, застосування засобів, що мають вазодилатаційні та ноотропні властивості.

На першому візиті оцінювали клінічний стан, морфофункціональні параметри серцево-судинної системи (ЕКГ, ехокардіографія), функцію нирок, проводили біохімічне дослідження крові (креатинін, загальний холестерин, ліпопротеїди високої та низької густини, тригліцериди, сечова кислота), розраховували індекс атерогенності, визначали вміст глюкози в крові натще, HbA_{1c} , постпрандіальну глікемію, мікроальбумінурію (МАУ). За відсутності критеріїв виключення хворим призначалося лікування.

На другому візиті (через 4 тижні від початку лікування) оцінювалася ефективність лікування, наявність або відсутність побічних ефектів і ускладнень терапії, за необхідності здійснювали корекцію. Після закінчення 12 тижнів лікування всім хворим було проведено завершальне обстеження в обсязі першого візиту.

Початково і через 16 тижнів терапії всім хворим проводили фізикальне обстеження, що містило оцінку загального стану, вимірювання АТ на обох руках в положенні пацієнта сидячи за стандартною методикою, антропометрію. Оцінку морфофункціонального стану серця проводили за допомогою ехокардіографії за загальноприйнятою методикою на апараті SIEMENS SONOLINE G50 (Німеччина) з доплерівським датчиком. Дослідження включало оцінку лінійних розмірів порожнин серця (передньо-задній розмір лівого передсердя, кінцево-сistolічний і кінцево-діастолічний розміри лівого шлуночка – КСР і КДР ЛШ), товщину міжшлуночкової перегородки (МШП) і задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ). Масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) розраховували за формулою $ММЛШ = 1,04 - [(КСР + МШП + ЗСЛШ)^3 - КДР^3] - 13,6$. Крім того, визначали індекс ММЛШ (ММЛШ) за співвідношенням до поверхні тіла, проводили оцінку систолічної та діастолічної функції ЛШ.

Вивчення функціонального стану нирок включало визначення показника креатиніну сироватки крові, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) розрахунковим методом за формулою СКД-ЕРІ, екскреції альбуміну з сечею (МАУ) методом імуноферментного аналізу.

Обробку результатів дослідження проводили методами параметричної і непараметричної статистики. Дані представлені у вигляді $M \pm m$, де M – середнє значення, m – помилка середнього. Для оцінки достовірності відмінностей між показниками застосовували t -критерій Стюдента, точний метод Фішера. Достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

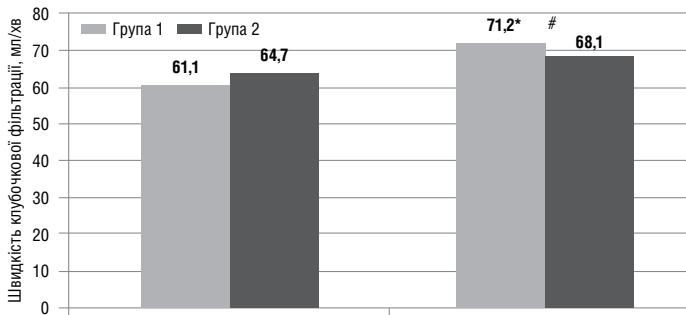
Результати та їх обговорення

Більш виражені позитивні зміни клінічного стану пацієнтів спостерігалися у хворих основної групи на фоні додаткового прийому мельдонію (Вазонат).

В обох групах порівняння після закінчення курсу терапії відзначалося зростання показника фракції викиду ЛШ (ФВ ЛШ). При цьому краща динаміка цього параметра спостерігалася у хворих, які додатково приймали мельдоній. Через 12 тижнів ФВ ЛШ в цій групі збільшилася на 10,0% проти 6,3% – у контрольній групі. В обох групах після закінчення дослідження відзначалося достовірне зменшення розмірів серця (КДР ЛШ, КСР ЛШ). Відмінностей між групами за цими показниками не було.

При оцінці впливу проведеної 12-тижневої терапії мельдонієм у складі комбінованої терапії ЦД 2-го типу було встановлено, що лише у хворих основної групи (на фоні прийому мельдонію в добовій дозі 1000 мг) достовірно змінився рівень креатиніну сироватки крові (таблиця). Так, рівень креатиніну знизився з $104,2 \pm 4,8$ мкмоль/л до $92,3 \pm 4,1$ мкмоль/л ($p < 0,05$). При цьому в групі хворих, що отримувала мельдоній, на 19,5% знизилася кількість хворих з підвищеним рівнем сироваткового креатиніну, тоді як в контрольній групі їх кількість за час спостереження практично не змінилася.

При цьому ШКФ в основній групі пацієнтів достовірно збільшилася на 14,3% порівняно з 5,1% – у контрольній ($p < 0,05$). Звертає на себе увагу, що рівень МАУ в першій групі хворих статистично значимо знизився на 13,1% проти 2,9% в другій групі (рис. 1).



Примітка: * – достовірність відмінностей при $p < 0,05$ порівняно з початковими показниками; # – $p < 0,05$ між групами до 12-го тижня спостереження.

Рис. 1. Динаміка швидкості клубочкової фільтрації на фоні базисної терапії з включенням мельдонію (Вазонату) у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Включення мельдонію (Вазонату) до схеми лікування ЦД статистично значимо поліпшило функціональний стан нирок: ШКФ збільшилася з $61,1 \pm 2,3$ до $71,2 \pm 2,4$ мл/хв/ $1,73$ м² по завершенні 12-тижневого лікування, тоді як в контрольній групі ШКФ не змінилася (див. рис. 1). Відмінність між показниками ШКФ у двох порівнювальних групах була статистично значимою ($p < 0,05$).

Збільшення середнього значення ШКФ на фоні додаткового прийому мельдонію спостерігалось за рахунок зростання кліренсу креатиніну у пацієнтів з початково зниженою ШКФ (< 60 мл/хв/ $1,73$ м²), внаслідок чого їх кількість в даній групі зменшилася на 27,2% (таблиця).

Через 12 тижнів спостереження в обох групах відзначалося зниження середніх значень МАУ. Проте включення мельдонію до складу базисної терапії супроводжувалося достовірним антипротеїнуричним ефектом (-13,1% проти -2,9%), $p < 0,05$ (рис. 2).

Отже, отримані результати свідчать про присутність у мельдонію нефропротективних властивостей, що має важливе значення для пацієнтів з ЦД 2-го типу як чинник зниження серцево-судинного ризику.

Таблиця. Вплив 12-тижневої базисної терапії хворих на цукровий діабет із включенням мельдонію на показники функціонального стану нирок

Показник	Основна група (n = 30)			Контрольна група (n = 25)		
	початково	12 тижнів	D%	початково	12 тижнів	D%
Креатинін крові, мкмоль/л	104,2±4,8	92,3±4,1*	-11,4	98,6±4,2	94,1±4,6	-4,5
МАУ, мг на добу	298,2±9,8	259,3±8,7*	-13,1	294,6±7,2	286,3±8,1	-2,9
ШКФ, мл/хв/ $1,73$ м ²	61,1±2,3	71,2±2,4*	14,3	64,7±2,8	68,1±2,9	5,1

Примітка: * – достовірність відмінностей з показниками до лікування при $p < 0,05$; МАУ – мікроальбумінурія, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

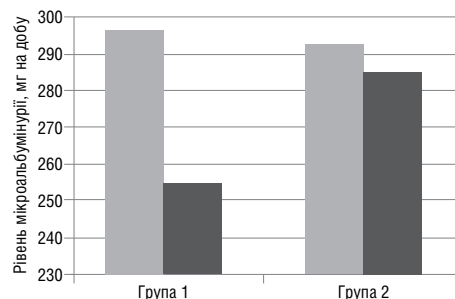


Рис. 2. Динаміка мікроальбумінурії на фоні базисної терапії з включенням мельдонію (Вазонату) у хворих на цукровий діабет 2-го типу

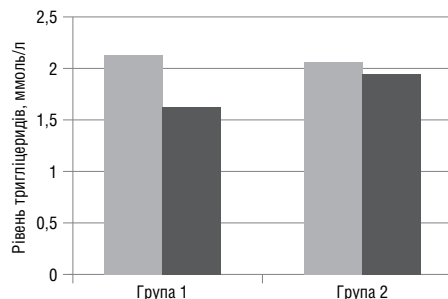


Рис. 3. Динаміка рівня тригліцеридів на фоні базисної терапії з включенням мельдонію (Вазонату) у хворих на цукровий діабет 2-го типу

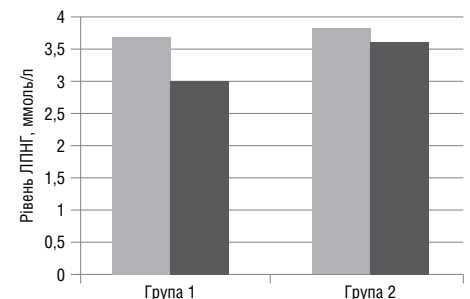


Рис. 4. Динаміка рівня ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) на фоні базисної терапії з включенням мельдонію (Вазонату) у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Проведений кореляційний аналіз виявив залежність поліпшення функції нирок паралельно з поліпшенням кардіогемодинаміки. Відзначається достовірною залежність між покращенням систолічної функції ЛШ і ШКФ ($r=0,48$, $p < 0,05$) в групі хворих, що отримували мельдонію. Було виявлено взаємозв'язок між поліпшенням діастолічної функції ЛШ на фоні прийому мельдонію і покращенням функціонального стану нирок. Також було виявлено сприятливий вплив терапії з включенням мельдонію на метаболічні показники, що характеризують вуглеводний і ліпідний обмін. До 12-го тижня дослідження показник HbA_{1c} у пацієнтів, що отримували мельдонію, знизився на 11,9% порівняно з аналогічним показником контрольної групи (на 2,6%). Відмінності між групами виявилися статистично достовірними ($p < 0,05$). Позитивний вплив мельдонію у складі комбінованого лікування хворих на ЦД на ліпідний профіль насамперед полягав у зниженні рівня тригліцеридів (ТГ) і ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ). Відзначалося достовірне зменшення рівня ТГ крові у пацієнтів основної групи на 23,2% ($p < 0,05$) і ЛПНГ – на 18,5% ($p < 0,05$). У контрольній групі ці показники знизилися лише на 4,8% і 6,2% відповідно (рис. 3, 4). Зміни інших показників ліпідного спектра були недостовірними як в основній, так і в контрольній групах. Показники пуринового і електrolітного обміну (калій) значимо не змінювалися.

Безпека застосування мельдонію підтверджується відсутністю у хворих побічних явищ і несприятливих змін основних біохімічних показників.

За даними проведених раніше досліджень застосування мельдонію у пацієнтів з субкомпенсованим і компенсованим цукровим діабетом у доповнення до метформіну або препаратів сульфонілсечовини протягом 12 тижнів сприяло достовірному зниженню показника глікемії на 11,85%, рівня HbA_{1c} – на 9,14% [6]. Показано, що у пацієнтів на фоні прийому мельдонію у доповнення до основної терапії протягом 12 тижнів достовірно знижувався рівень не лише HbA_{1c} , але й ТГ [7]. Автори також підтвердили достовірне зниження рівня HbA_{1c} після лікування у осіб обох статей.

Вплив мельдонію на перебіг діабетичної нефропатії практично не вивчався. В одному з досліджень вказувалося, що прийом мельдонію на фоні базисної терапії зумовлює поліпшення морфологічної структури і скоротливої функції міокарда за рахунок комплексної дії на метаболічні процеси і обмін оксиду азоту [8]. Автори вважають, що встановлена нефропротективна дія мельдонію може бути пов'язана як зі зменшенням вираженості серцевої недостатності при його застосуванні, так і прямим сприятливим впливом на метаболізм нефроцитів [7]. Виявлений нефропротективний ефект мельдонію при ЦД 2-го типу особливо важливий, адже наявність МАУ збільшує смертність хворих від серцево-судинних захворювань у декілька разів.

Висновки

1. На фоні тривалого застосування мельдонію (Вазонат) в комбінації з основною терапією виявлено зниження рівня HbA_{1c} , що свідчить про поліпшення стану вуглеводного обміну.
2. Терапія мельдонієм протягом 12 тижнів у складі комбінованої терапії ЦД 2-го типу статистично достовірно поліпшує показники функціонального стану нирок, що проявлялося значимим зниженням рівня МАУ, креатиніну і збільшенням ШКФ в основній групі пацієнтів.
3. Включення до схеми лікування мельдонію (Вазонат) у хворих на ЦД 2-го типу покращує морфофункціональні параметри серця, має додаткову нефропротекторну дію, знижує середні значення ТГ і ЛПНГ порівняно з базисною терапією.
4. Мельдоній, що поєднує кардіопротективні властивості і цукрознижувальний ефект, є особливо вдалим вибором для комплексної терапії пацієнтів із порушеннями вуглеводного метаболізму, діабетичною нефропатією і серцевою недостатністю.
5. Враховуючи цукрознижувальний ефект і позитивний вплив на ліпідний обмін, прояви діабетичної нефропатії, мельдоній (Вазонат)

Резюме

Коррекция кардиоренальных факторов риска у больных сахарным диабетом 2-го типа

В.И. Панькив

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев

В статье приведены результаты изучения эффективности препарата Вазонат (мельдоний) у 55 больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Терапия мeldonium в течение 12 недель статистически достоверно улучшает показатели функционального состояния почек, что проявилось достоверным снижением микроальбуминурии, уровня креатинина и повышением скорости клубочковой фильтрации. Включение в схему комбинированной терапии препарата Вазонат у больных СД 2-го типа улучшает морфофункциональные параметры сердца, имеет дополнительное нефропротекторное действие, снижает концентрацию триглицеридов и липопротеидов низкой плотности по сравнению с базисной терапией. Учитывая сахароснижающий эффект и положительное влияние на липидный обмен, проявления диабетической нефропатии, мeldonium (Вазонат) рекомендуется к включению в состав комплексной терапии больных СД, особенно лиц с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендуется следующая схема назначения Вазоната при СД 2-го типа: таблетки по 500 мг 2 раза в сутки в первой половине дня на протяжении 12 недель.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, гликозилированный гемоглобин, микроальбуминурия, скорость клубочковой фильтрации, мeldonium

Статья надійшла в редакцію: 28.10.2016
Статья прошла рецензування: 09.10.2016
Статья принята до друку: 22.11.2016

рекомендується до включення до складу комплексної терапії хворих на ЦД, особливо для осіб з високим ризиком серцево-судинних захворювань. Додатковим чинником на користь застосування мельдонію є його хороша переносимість і тривалий досвід застосування як протиішемічного засобу. Рекомендується така схема призначення мельдонію (Вазонат) при ЦД 2-го типу: капсули по 500 мг двічі на добу в першій половині дня протягом 12 тижнів.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 7th edition, Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015, 143 p.
2. Корпачев В.В., Корпачева-Зиньч О.В., Гурина Н.М. и др. Оценка антигипоксической эффективности мeldonium при нарушениях микроциркуляторного русла у больных сахарным диабетом 2-го типа // Украинський медичний часопис. – 2015. – №4 (108). – С. 63–65.
3. Klusa V., Beitner U., Pupure J. et al. Mildronate and its neuroregulatory mechanisms: targeting the mitochondria, neuroinflammation, and protein expression // Medicina (Kaunas). – 2013. – Vol. 49 (7). – P. 301–309.
4. Pupure J., Isajevs S., Skapare E., Rumaks J., Svirskis S., Svirina D., Kalvinsh I., Klusa V. Neuroprotective properties of mildronate, a mitochondria-targeted small molecule // Neurosci Lett. – 2010. – Vol. 470 (2). – P. 100–105.
5. Klusa V., Muceniece R., Isajevs S. et al. Mildronate enhances learning/memory and changes hippocampal protein expression in trained rats // Pharmacol Biochem Behav. – 2013. – Vol. 106. – P. 68–76.
6. Лобанова М.В., Полетаева Л.В., Романюк С.С. (2008) Влияние милдроната на уровень глюкозы крови и гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом типа 2 // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2008. – №2 (61). – С. 37–41.
7. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. Возможности применения милдроната у больных хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2 типа и автономной кардиальной нейропатией // Российский кардиологический журнал. – 2009. – №3 (77). – С. 69–75.
8. Топчий И.И., Денисенко В.П., Смолкин М.Г. Роль мeldonium в комплексном лечении больных с диабетической нефропатией и артериальной гипертензией // Украинський терапевтичний журнал. – 2014. – №2. – С. 45–50.

Summary

Correction of cardiorenal risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus

V.I. Pankiv

Ukrainian Research Center for Endocrine Surgery and Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

There were carried out the analysis of the results the study of Vazonat (meldonium) efficiency in 55 patients with the type 2 diabetes mellitus (DM) during 12 weeks. Therapy with meldonium statistically improves the indexes of the kidney functional state, that showed up to the significantly decrease of microalbuminuria, creatinine and increases of glomerular filtration rate. In type 2 DM patients Vazonat improves the heart morphological and functional parameters, has additional nephroprotective effect, reduces content of triglycerides and low-density lipoproteins in comparing to base therapy. Taking into account hypoglycemic effect and positive influence on lipid metabolism, displays of diabetic nephropathy, Vazonat is recommended to plugging in the therapy of DM patients, especially for persons with the high risk of cardiovascular diseases. The next chart of Vazonat setting is recommended for patients with type 2 DM: tablets 500 mg twice on twenty-four hours in the first half of day during 12 weeks.

Key words: type 2 diabetes mellitus, glycated haemoglobin, microalbuminuria, glomerular filtration rate, meldonium

Received: 28.10.2016
Reviewed: 09.10.2016
Published: 22.11.2016