

Кардиопротективные меры у пациентов с кардиоваскулярными факторами риска и полиморбидностью

Резюме. В рамках IV международного образовательного форума «Российские дни сердца», проведенного в НМИЦ им. Алмазова в г. Санкт-Петербург, 22 июня прошел сателлитный симпозиум «Актуальная кардионеврология: кардиоваскулярные факторы риска и полиморбидность» при поддержке компании «Гриндекс». В контексте кардиопротекции терапевтический арсенал представлен относительно большим рядом препаратов, среди которых наибольшее внимание было уделено производным пиперазина (ранолазин и др.) и ингибиторам гамма-бутиробетаингидроксилазы (мельдоний): представлены доказательная база, показания и фармакодинамика препаратов. Одним из направлений симпозиума стали особенности патогенеза коморбидных состояний, определяющие основные принципы терапии сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 2 типа. В качестве кардиальных цитопротекторов для этой группы пациентов прежде всего показаны средства, блокирующие окисление жирных кислот, — pFOX-ингибиторы (ранолазин, триметазидин, мельдоний). Проблемы поражения нервной системы при сахарном диабете 2 типа были представлены в рамках отдельного доклада. Препаратами, применение которых возможно для замедления прогрессирования диабетической нейропатии, являются ипидакрин и мельдоний. В качестве завершающего доклада были представлены результаты исследования «Астенические расстройства у пациентов кардиолога и невролога — по следам одного исследования». Благодаря сообщениям специалистов различных профилей докладчикам удалось полноценно охарактеризовать комплексного коморбидного пациента на всех этапах сердечно-сосудистого континуума, а также продемонстрировать многочисленные возможности терапевтической коррекции кардиоваскулярных нарушений, в том числе посредством Милдроната, обладающего разнообразными механизмами действия и точками приложения, обуславливающими его широкие показания к применению.

Ключевые слова: кардиология, неврология, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, кардиопротекция, Милдронат, Ипигрикс.

Для цитирования: Кардиопротективные меры у пациентов с кардиоваскулярными факторами риска и полиморбидностью // Лечащий Врач. 2022; 7-8 (25): 92-95.

Cardioprotective measures in patients with cardiovascular risk factors and polymorbidity

Abstract. 4th international educational forum «Russian Days of the Heart» took place in St. Petersburg, 22 June 2022. Its program included a satellite symposium «Actual cardioneurology: cardiovascular risk factors and polymorbidity» that was held with the support of the «Grindex» company. Therapeutic arsenal in the context of cardioprotection is represented by a relatively large number of drugs, among which the greatest attention was paid to piperazine derivatives (ranolazine etc.) and gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitors (Mildronate): the evidence base, indications and pharmacodynamics. Pathogenetic features of comorbidity determine the basic principles of the treatment of cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes. Partial fatty acid oxidation (pFOX) inhibitors (ranolazine, trimetazidine, meldonium) are indicated as cardiac cytoprotectors for this group of patients. Nervous system affected by type 2 diabetes was also issued. Drugs that can be used to slow the progression of diabetic neuropathy are ipidacrine and meldonium. As a final report, the results of the study «Asthenic disorders in patients of a cardiologist and neurologist — in the wake of one study» were presented. Due to the multidisciplinary nature of reports the speakers were able to comprehend a complex comorbid patient at all stages of the cardiovascular disease continuum, as well as demonstrate numerous possibilities for the therapeutic correction of cardiovascular disorders, including through Mildronate pharmacodynamics and broad indications.

Keywords: cardiology, neurology, cardiovascular diseases, type 2 diabetes, cardioprotection, Mildronate, Ipiatrix.

For citation: Cardioprotective measures in patients with cardiovascular risk factors and polymorbidity // Lechaschi Vrach. 2022; 7-8 (25): 92-95.

В рамках IV международно-го образовательного форума «Российские дни сердца», проведенного в НМИЦ им. Алмазова в г. Санкт-Петербург, 22 июня прошел сателлитный симпозиум «Актуальная кардионеврология: кардиоваскулярные факторы риска и полиморбидность» при поддержке компании «Гриндекс».

Председатель симпозиума, Недошивин Александр Олегович, д.м.н., профессор, ученый секретарь НМИЦ им. Алмазова, выступил с вводным докладом на тему «Кардиопротекция у пациентов с сосудистой коморбидностью».

Венцом эволюции концепции медицины является эра, в которой медицина основана на результате и ценности (outcome-based или value-based), где главными задачами являются использование эффективного лечения и получение ценного результата с точки зрения пациента. Такая концепция стала возможной благодаря изучению патогенеза и механизмов действия лечебных вмешательств, а также основам доказательной медицины. Если раньше в оценке патологии использовались преимущественно суррогатные маркеры, ориентированные на заболевание (такие как уровень СРБ, толщины бляшки и т. д.), то сейчас на первый план все чаще выходят результаты и исходы, ориентированные на пациента, — заболеваемость, смертность, улучшение симптомов и качества жизни, а также стоимость лечения.

В контексте кардиопротекции терапевтический арсенал представлен относительно большим рядом препаратов: производными пиперазина (ранолазин и др.), ингибиторами гамма-бутиробетаингидроксилазы (Милдронат®), антагонистами карнитин-пальмитоилтрансферазы-1, активаторами пируват-дегидрогеназного комплекса (дихлороацетат), модуляторами митохондриального ацетил-КоА, этилметилгидроксипиридина сукцинатами и коэнзимом Q10.

Доказательная база препарата ранолазина основана на различных исследованиях: в опросе по качеству жизни ERICA было показано, что использование препарата в комбинации с амлодипином в сравнении с контрольной группой действительно улучшало качество жизни пациентов со стенокардией. В другой работе, MERLIN-TIMI 36, было продемонстрировано снижение риска повторной ишемии у пациентов, принимающих ранолазин.

Изначально Милдронат® рассматривался как препарат, повышающий

работоспособность, однако в процессе накопления клинического опыта были отмечены его кардиопротективные свойства. Эффект препарата реализуется по двум направлениям: повышение биосинтеза оксида азота и снижение окисления жирных кислот с повышением окисления глюкозы. Милдронат® применяется в комплексной терапии подострых и хронических нарушений кровообращения мозга, терапии ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также при сниженной работоспособности, умственных и физических перегрузках. В своем докладе Александр Олегович представил результаты многочисленных исследований, посвященных изучению Милдроната: по данным отечественных авторов (Н. П. Кутишенко с соавт.), Милдронат® снижает частоту приступов стенокардии и потребность в применении нитроглицерина у пациентов с ИБС. Результаты крупного многоцентрового исследования MILSS II показали, что Милдронат® увеличивает время до развития приступа стенокардии и депрессии сегмента ST у пациентов с ИБС, а также переносимость физической нагрузки. Схожие результаты отмечались и у других авторов. На сегодняшний день Милдронат® активно применяется в амбулаторной практике как в пероральной форме, так и парентерально.

Следующий доклад с более детальным анализом результатов исследований у пациентов с ХСН, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа), был представлен Стаценко Михаилом Евгеньевичем, профессором, д.м.н., проректором по НИР и заведующим кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов Волгоградского ГМУ.

Распространенность сердечной недостаточности (СН) в мире составляет 64 млн пациентов. За последние годы в России отмечается более чем двукратный прирост этого заболевания, при этом среднегодовая смертность среди пациентов с клинически выраженной ХСН составляет 12%, а традиционная терапия ХСН не обладает достаточной эффективностью. Не менее печальные тенденции наблюдаются по заболеваемости СД 2 типа: в настоящее время во всем мире от этого заболевания страдают около 500 млн человек, а ожидаемый прирост в ближайшие десятилетия составит более 50%.

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с СД 2 типа в 3–4 раза выше аналогичных пока-

зателей среди той же возрастной группы у пациентов без диабета, а 80% больных с СД 2 типа умирают вследствие ССЗ, что делает актуальность этой проблемы крайне высокой. Особенности метаболизма миокарда у пациентов с СД определяются инсулинорезистентностью и «инсулинорезистентной кардиомиопатией», в основе которой лежит нарушение энергетического метаболизма, что проявляется в виде различных синдромов и патологических процессов: липотоксичность, симпатическая дисрегуляция, окислительный стресс и воспаление.

Понимание особенностей патогенеза таких коморбидных состояний определяет основные принципы терапии ССЗ при СД 2 типа: достижение целевого значения гликированного гемоглобина, устранение нарушений липидного обмена и артериальной гипертензии, а также использование препаратов, оказывающих влияние на уменьшение окислительного стресса, нарушений гемокоагуляции, инсулинорезистентности и снижение гипоксии тканей. Реализация последнего принципа терапии возможна благодаря использованию цитопротекторов, механизм действия которых направлен на повышение работы миокарда за счет оптимизации синтеза аденозинтрифосфата митохондрий кардиомиоцитов при меньшем потреблении кислорода.

В качестве кардиальных цитопротекторов для терапии ССЗ у пациентов с СД 2 типа прежде всего показаны средства, блокирующие окисление жирных кислот, — рFOX-ингибиторы (ранолазин, триметазидин, мельдоний). Эти средства повышают устойчивость миокарда к ишемии путем торможения скорости окисления жирных кислот внутри митохондрий (ранолазин, триметазидин) или ограничения транспорта жирных кислот через мембраны (мельдоний). Михаил Евгеньевич в качестве доказательной базы применения препаратов метаболического действия на миокард привел результаты исследования из журнала *American Heart Journal* (Fragasso et al.), согласно которым добавление триметазидина к стандартной терапии пациентов с ишемической кардиомиопатией и СД 2 типа способствовало улучшению показателей углеводного обмена. Среди особенностей использования этого препарата было отмечено, что при высоких концентрациях жирных кислот его действие прекращается и поэтому применение в критических ситуациях (инфаркт миокарда, острый болевой приступ) можно считать бесполезным. По данным другого

международного исследования, ранолазин, другой препарат из группы производных пиперазина, уменьшал частоту стенокардических приступов и потребность в нитроглицерине и способствовал достоверному снижению гликозилированного гемоглобина. Однако этот препарат не действует на фоне высоких концентраций жирных кислот и обладает слишком высокой скоростью метаболизма, в связи с чем применяется в 20-кратно большей дозировке, чем триметазидин.

Среди главных преимуществ применения Милдроната (мельдония) в докладе М. Е. Стаценко были отмечены возможности по повышению чувствительности периферических тканей к инсулину, улучшению микроциркуляции через влияние на систему NO и стимуляцию ацетилюлиновых рецепторов эндотелия, гипополидемическое действие. По данным собственного исследования (М. Е. Стаценко и Е. Д. Евтерева), результаты которого были подробно представлены в докладе, применение Милдроната проявлялось в увеличении толерантности к выполнению физических нагрузок и снижении функционального класса СН, в росте глобальной сократительной функции сердца (что приводило к росту фракции выброса и уменьшению диастолической дисфункции левого желудочка при одновременном антиангинальном эффекте), нормализации вегетативного гомеостаза и снижении уровня СРБ, а также в улучшении качества жизни по данным Миннесотского опросника.

Проблемы поражения нервной системы при СД 2 типа были представлены в докладе Камчатнова Павла Рудольфовича, д.м.н., профессора кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета РНИМУ им. Пирогова.

Во вступительном слове Павел Рудольфович отметил, что исторически внимание неврологов чаще привлекала болевая

форма нейропатии, хотя на самом деле намного более грозным является поражение вегетативных нервных волокон, что может приводить к тяжелым последствиям и угрожать жизни пациентов. Согласно концепции Эвинга, в первую очередь при СД страдают именно миелинизированные парасимпатические нервные волокна, что приводит к парасимпатической денервации, проявляющейся нарушениями регуляции сосудистого тонуса и сердечного ритма, дисфункцией кишечника и желчного пузыря, локальными трофическими нарушениями, эректильной дисфункцией и нейрогенным мочевым пузырем. Наиболее опасной формой вегетативной нейропатии является кардиальная, поскольку она нередко может приводить к фатальным сердечным аритмиям — 5-летний риск развития фатального исхода у таких пациентов возрастает на 50%.

Для борьбы с данными патологическими явлениями необходимо использовать все возможности терапевтического арсенала: витамины группы В, альфа-липоевую кислоту и другие средства. Одним из препаратов, применение которого возможно для замедления прогрессирования диабетической нейропатии, является Ипигрикс® (ипидакрин). По данным приведенного исследования Д. И. Ромейко с соавт., его применение способствует улучшению поверхностной чувствительности у пациентов с диабетической полинейропатией, а также улучшает динамику по клиническим симптомам заболевания, в том числе с точки зрения болевого синдрома, что не может быть объяснено лишь изменением концентрации ацетилхолина в синаптической щели.

По данным оригинального исследования (П. Р. Камчатнов и соавт.), группа пациентов, принимавшая Ипигрикс®, демонстрировала положительную динамику по шкале NSS: с 15-го дня лечения

регистрировалась тенденция к уменьшению значений, с 30-го дня она приобретала достоверный характер и достигала максимума к концу второго месяца лечения (рис. 1).

Кроме того, отмечалась более ранняя нормализация проб Ашнера — Даньини, Вальсальвы и ортостатической пробы при комбинированной терапии, включавшей ипидакрин, с 15-го дня лечения. Также в ходе исследования оценивалась динамика коэффициента восстановления вариабельности сердечного ритма — согласно полученным данным, к 8-й неделе разница в этом показателе между основной и контрольной группами была почти трехкратной (рис. 2).

Отдельное внимание в докладе П. Р. Камчатнова было уделено применению Милдроната у пациентов с ИБС и СД 2 типа. Неожиданными свойствами этого препарата оказались увеличение скорости проведения возбуждения по моторному и сенсорному волокнам (М. Е. Стаценко с соавт.). По более ранним экспериментальным данным той же группы авторов, Милдронат® улучшал чувствительность тканей к инсулину и снижал уровень глюкозы и гликозилированного гемоглобина.

С заключительным докладом выступила Шишкова Вероника Николаевна, д.м.н., руководитель отдела профилактики когнитивных нарушений НМИЦ терапии и профилактической медицины.

Тема представленного доклада — «Астенические расстройства у пациентов кардиолога и невролога — по следам одного исследования». Одним из наиболее ярких проявлений астенических расстройств является слабость у пациентов с COVID, являющаяся «визитной карточкой» таких больных. Однако лечение астенических состояний требовалось еще задолго до пандемии коронавирусной инфекции — это достига-

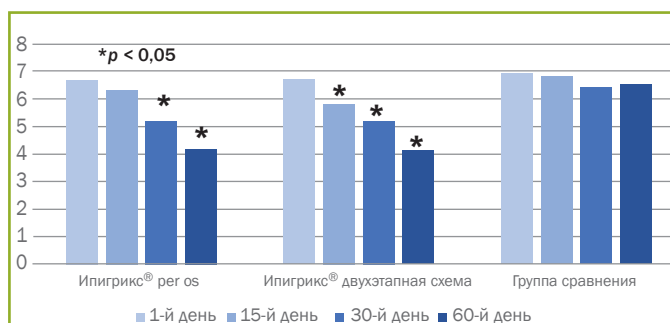


Рис. 1. Динамика значений по шкале NSS в группах, баллы [1] / Total scores on the NSS scale: response to therapy over time [1]

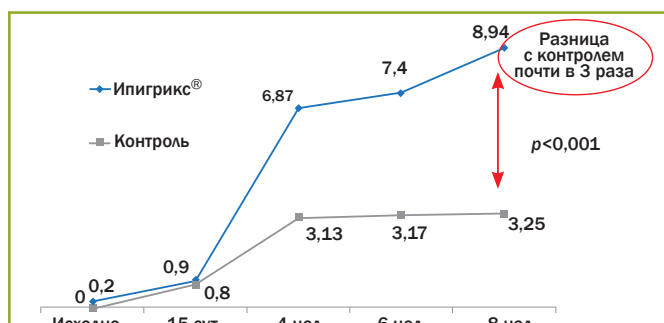


Рис. 2. Динамика коэффициента восстановления вариабельности сердечного ритма [1] / Heart rate variability recovery factor: response to therapy over time [1]

лось как средствами медикаментозной терапии (адаптогены, антигипоксанта, антиоксиданты и т. д.), так и немедикаментозными средствами (ЛФК, физиотерапия, психотерапия и другие). Целями такого лечения являются активация обмена и восстановления функций организма, повышение адаптации к нагрузкам и нормализация режима труда и отдыха. Препаратом, который выполняет функции сразу всех групп этих средств, является Милдронат® (рис. 3).

В 2021 году под руководством профессора А. И. Мартынова и под курацией В. Н. Шишковой было проведено исследование «Терапия препаратом Милдронат® у пациентов с жалобами на повышенную утомляемость и слабость при различных вариантах астении» (ТОНУС). Были сформированы следующие группы пациентов: получавшие 500/1000 мг Милдроната в сутки с курсом поливитаминов с постинфекционной астенией или астенией, не связанной с инфекцией; группу контроля составили пациенты, получавшие только поливитамины и базовую терапию. Согласно полученным данным, у пациентов, принимавших Милдронат®, отмечалось уменьшение симптомов астении по сравнению с исходным уровнем уже к 14-му дню терапии — как в группе постинфекционной астении, так и при астении, не связанной с инфекцией (рис. 4); также у пациентов этой группы было зафиксировано увеличение скорости выполнения заданий (рис. 5), вработываемости и психической устойчивости по сравнению с контролем.

Подводя итоги симпозиума, Александр Олегович отметил, что благодаря сообщениям специалистов различных профилей докладчикам удалось полноценно охарактеризовать комплексного коморбидного пациента на всех этапах сердечно-сосудистого континуума, а также продемонстрировать многочисленные возможности терапевтической коррекции кардиоваскулярных нарушений, в том числе посредством Милдроната, обладающего разнообразными механизмами действия и точками приложения, обуславливающими его широкие показания к применению. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Камчатнов П. Р., Баранцевич Е. Р., Чугунов А. В. и др. Эффективность применения ипидакрина

- 1 АНТИГИПОКСАНТ — улучшает утилизацию кислорода, ↓ потребность в O_2 органов и тканей, ↑ устойчивость к гипоксии
- 2 АНТИОКСИДАНТ — ↓ интенсивность перекисного окисления липидов, ↑ активность эндогенных антиоксидантов, ↓ окислительный стресс
- 3 ЦИТОПРОТЕКТОР — перестраивает энергетический метаболизм, ↑ его эффективность, ↓ образование свободных радикалов
- 4 ВАЗОКОРРЕКТОР — ↑ выработку оксида азота, ↓ интенсивность его свободнорадикальной инактивации, ↓ дисфункцию эндотелия сосудов
- 5 ЭНЕРГОКОРРЕКТОР — ↑ окисление ЖКХ, ↑ интенсивность окисления глюкозы, ↑ энергетический потенциал клетки в условиях дефицита кислорода



Рис. 3. Комплексное действие Милдроната [2] / Complex pharmacodynamics of Mildronate [2]

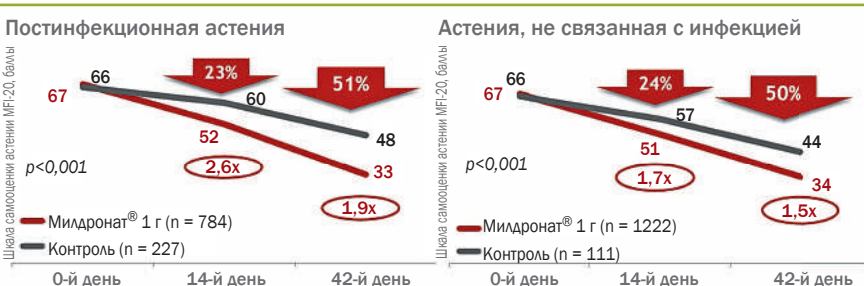


Рис. 4. Динамика симптомов астении в ветви исследования ТОНУС 2 (пациенты с астенией и хроническими ишемическими заболеваниями сердца и мозга) [3] / Symptoms of asthenia in the TONUS 2 study (patients with asthenia and chronic ischemic diseases of the heart and brain): response to therapy over time [3]



Рис. 5. Динамика показателей внимания и работоспособности (ТОНУС 2 — пациенты с астенией и хроническими ишемическими заболеваниями сердца и мозга) [3] / Indicators of attention and performance in the TONUS 2 study (patients with asthenia and chronic ischemic diseases of the heart and brain): response to therapy over time of [3]

у пациентов с диабетической полиневропатией // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022; 14 (3): 38-43.

[Kamchatnov P. R., Barantsevich E. R., Chugunov A. V., Kabanov A. A., Abusueva B. A. The efficacy ipidacrine in patients with diabetic polyneuropathy // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2022; 14 (3): 38-43.]

2. Шишкова В. Н., Зотова Л. И., Малюкова Н. Г. Возможность повышения эффективности ранней комплексной реабилитации у пациентов с постинсультной афазией // Врач. 2018; (6): 39-44.

[Shishkova V. N., Zotova L. I., Malukova N. G. The possibility of enhancing the efficiency

of early comprehensive rehabilitation in patients with poststroke aphasia // Vrach. 2018; (6): 39-44.]

3. Шишкова В. Н., Мартынов А. И. Перспективы в лечении астении врачами первичного звена: обзор результатов исследования ТОНУС // Нервные болезни. 2022; 1: 50-61. [Shishkova V. N., Martynov A. I. Perspectives for asthenia treatment by primary care physicians: a review of data from the TONUS clinical trial // Neurological diseases. 2022; 1: 50-61.]

Поступила/Received 13.07.2022
Принята в печать/Accepted 15.07.2022