ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.12–008.46

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ЦИТОПРОТЕКТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, Н. Н. Шилина, М. А. Косивцова

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов*

Включение мексикора и триметазидина в состав базисной терапии ХСН и СД типа 2 достоверно увеличивает фракцию выброса левого желудочка, уменьшает уровень триглицеридов, снижает уровень тощачной глюкозы, гликированного гемоглобина и инсулинорезистентность. Продемонстрированы гепатопротекторные возможности мексикора.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет типа 2, мексикор, триметазидин.

DIFFERENTIATED ADMINISTRATION OF CYTOPROTECTORS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

M. E. Statsenko, S. V. Turkina, N. N. Shilina, M. A. Kosivtsova

*Volgograd State Medical University,
Department of Internal Medicine of the Faculty of Pediatrics and Dentistry*

Using mexicor and trimetazidine as basis therapy for chronic heart failure and type 2 Diabetes Mellitus caused a statistically significant increase in the ejection fraction of the left ventricle, reduced triglycerids, decreased the level of fasting glucose, glycated hemoglobin and insulin resistance. The hepatoprotective facilities of mexicor were demonstrated.

Key words: chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus, mexicor, trimetazidine.

Одним из самых тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы является хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [2]. Значительно ухудшает прогноз жизни больных ХСН наличие сахарного диабета (СД) [2], а также неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая рассматривается как самостоятельный фактор риска развития и прогрессирования ХСН [10].

В клинической практике сочетание ХСН и СД типа 2 (СД2) встречается часто, так как они патогенетически являются взаимосвязанными заболеваниями. Сочетание ХСН и СД2 ведет к росту печеночного липогенеза, гликонеогенеза и способствует развитию НАЖБП, которая трехкратно повышает риск развития диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с СД2, является независимым предиктором формирования ранних нарушений субстратного метаболизма миокарда, ранних структурно-функциональных изменений сердца, и в 5,5 раза увеличивается число госпитализаций по поводу ХСН в течение года [8]. Изменения субстратного метаболизма миокарда при НАЖБП ассоциирует-

ся с нарушениями энергетических процессов в кардиомиоците, тканевой гипоксией, истощением запасов АТФ и нарушениями его электрической активности [7]. В патогенезе повреждения гепатоцитов при НАЖБП отмечаются сходные патохимические нарушения, приводящие к нарушению функции митохондрий, истощению запасов АТФ с активацией свободнорадикальных процессов. Поэтому актуальной остается оценка эффективности, безопасности и выработка алгоритма дифференцированного назначения цитопротекторов, которые могли бы активно включаться во внутриклеточные метаболические процессы кардиомиоцита и гепатоцита, бороться с негативными последствиями синдромов инсулинорезистентности, глюкозо- и липотоксичности, патогенетически неблагоприятных с позиции формирования тяжести как ХСН, так и НАЖБП. В кардиологической практике широкое применение получили цитопротекторы 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат [3, 4] и триметазидина дигидрохлорид, которые обладают не только антигипоксическими, но и антиоксидантными свойствами, что позволяет уменьшить негативное воздействие окис-

лительного стресса и весьма целесообразно в лечении больных с сопутствующими нарушениями углеводного обмена [1].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработать алгоритм дифференцированного назначения цитопротекторов у больных ХСН ишемического генеза, СД2 и НАЖБП путем изучения влияния 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината (ЭМОПС) и триметазадина дигидрохлорида (ТЗ) в составе комбинированной терапии ХСН и СД2 на клиническое состояние, структурно-функциональные параметры сердца, функцию печени, показатели углеводного, липидного обмена, инсулинорезистентность у больных в ходе сравнительного 16-недельного исследования.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 120 пациентов с ХСН ишемической этиологии II—III функциональных классов (ФК) по классификации ОССН (2002) и сопутствующим СД2. Все включенные в исследование пациенты имели клинические и ультразвуковые признаки неалкогольного стеатоза печени [12]. Пациентов, имеющих зависимость от алкоголя (прием алкоголя более 30 г в сутки), в исследование не включали. Протоколы исследований были одобрены Региональным этическим комитетом.

В отобранной когорте пациентов методом простой рандомизации было проведено разделение на группы, получающие в течение 16 недель препараты базисной терапии ХСН ($n = 60$), а также комбинацию базисной

терапии ХСН с цитопротекторами ($n = 60$). Больные, принимающие цитопротекторы, дополнительно рандомизировались в отношении комбинации базисной терапии с цитопротектором ЭМОПС (Мексикор, ООО «ЭкоФармИнвест», Россия) или триметазидин (Предизин, Gedeon Richter Plc, Венгрия). В зависимости от результатов рандомизации были сформированы следующие группы пациентов. Группа 1 ($n = 30$) — пациенты с ХСН и СД2 [средний возраст ($60,9 \pm 5,3$) лет], которым в дополнение к базисной терапии ХСН назначался ЭМОПС в дозе 0,4 г/сутки перорально. Группа 2 ($n = 30$) — пациенты с ХСН и СД2 [средний возраст ($57,2 \pm 4,8$) лет] в дополнение к базисной терапии ХСН получали триметазидин 0,7 г/сутки перорально. Группа 3 ($n = 60$) — контрольная — была представлена пациентами с ХСН и СД2, которые получали только базисную терапию ХСН [средний возраст ($58,6 \pm 6,1$) лет]. Пациенты всех исследуемых групп были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, основным клиническим и гемодинамическим параметрам, а также используемым дозам базисной терапии ХСН и СД2. Исходная характеристика групп больных представлена в таблице 1.

Проводили клиническое обследование пациентов с оценкой ФК ХСН пациента по тесту 6-минутной ходьбы (ТШХ). Для оценки выраженности проявлений ХСН определяли уровень мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP) методом иммуноферментного анализа (ИФА) на биохимическом анализаторе Liasys (AMS, Италия). Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование для изучения структурно-функционального состо-

Таблица 1

Исходная характеристика групп пациентов с ХСН ишемического генеза, СД2 и НАЖБП, включенных в исследование

Параметр	Группа 1 Базисная терапия + ЭМОПС	Группа 2 Базисная терапия + триметазидин	Группа 3 контрольная Базисная терапия
Количество больных	30	30	60
Возраст больных, лет	$60,9 \pm 5,3$	$57,2 \pm 4,8$	$58,6 \pm 6,1$
Мужчины/женщины	15/15	14/16	34/26
Инфаркт миокарда с з. Q / без з. Q	8/22	7/23	18/42
Пациенты с АГ /без АГ	27/3	28/2	54/6
САД, мм рт. ст.	$124,7 \pm 13,5$	$126,7 \pm 12,1$	$125,3 \pm 15,8$
ДАД, мм рт. ст.	$77,2 \pm 6,5$	$79,2 \pm 7,5$	$76,4 \pm 7,3$
Анамнез СД, годы	$4,7 \pm 2,1$	$4,4 \pm 2,6$	$4,5 \pm 2,3$
ФК ХСН, балл	$2,3 \pm 0,5$	$2,1 \pm 0,7$	$2,2 \pm 0,6$
Nt-proBNP, пг/мл	$2216,34 \pm 411,50$	$1940,29 \pm 340,20$	$2160,28 \pm 430,60$
Средняя доза бисопролола, мг/сут.	$5,4 \pm 1,6$	$5,1 \pm 1,1$	$5,6 \pm 2,1$
Средняя доза эналаприла, мг/сутки	$17,5 \pm 4,5$	$18,2 \pm 4,2$	$16,9 \pm 4,8$
Спиронолактон, мг/сутки	$35,2 \pm 5,8$	$34,1 \pm 5,8$	$36,3 \pm 6,8$
Торасемид, мг/сутки	$5,67 \pm 1,8$	$5,67 \pm 1,5$	$5,72 \pm 1,90$
Ацетилсалициловая кислота, мг/сутки	125	125	125
Клопидогрел, мг/сутки	75	75	75
Средняя доза аторвастатина/симвастатина, мг/сутки	20/10	20/10	20/10
Средняя доза гликлазида, мг/сутки	$53,5 \pm 14,4$	$52,6 \pm 15,2$	$54,2 \pm 13,5$
Средняя доза метформина, мг/сутки	$782,3 \pm 173,8$	$784,31 \pm 172,80$	$788,5 \pm 176,3$

Примечание. АГ — артериальная гипертензия, Nt-proBNP — мозговой натрийуретический пропептид.

яния миокарда и центральной гемодинамики выполнялись на аппарате SIEMENS SONOLINE G50 (Германия). Фракция выброса (ФВ) определялась по Симпсону.

Для оценки функционального состояния печени исследовали активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови по общепринятым методикам на биохимическом анализаторе LIASYS-2 (AMS, Италия). Также определяли общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов. Всем больным проводился расчет Fatty Liver Index (FLI) [6], NAFLD Fibrosis Score (NFS) [5].

Изучали метаболические показатели, отражающие состояние углеводного (глюкоза крови натощак, гликозилированный гемоглобин) и липидного обмена (общий холестерин и его фракции, триглицериды) с расчетом индекса HOMA, характеризующего инсулинорезистентность (ИР) [9].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи пакета прикладных программ для обработки медицинской и биологической информации «STATISTICA 7.0» (StatSoft, Inc., США) Нормальность распределений показателей оценивали по критерию Шапиро–Уилка. Сравнение независимых выборок проводили с привлечением критерия Краскела–Уоллеса. В качестве критического значения при проверке нулевой гипотезы приняли $\alpha = 0,05$. В случае связанных выборок — использовали критерий Вилкоксона. В случае дихотомических показателей статистическая значимость различий долей оценивалась с привлечением точного метода Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как в основных, так и в контрольной группе пациентов наблюдалось улучшение клинического состояния, статистически значимое при использовании дополнительно цитопротективной терапии. При оценке эффективности обеих цитопротекторов в составе 16-недельной комбинированной терапии ХСН у пациентов с СД2 и НАЖБП по данным результата ТШХ пройденная дистанция увеличилась как в 1-й группе при приеме ЭМОПС на 31,7 % ($p < 0,05$), так и во 2-й группе больных, принимавших ТЗ на 38,8 % ($p < 0,05$) vs 24,7 % ($p > 0,05$) в 3-й группе контроля. В группе пациентов с ХСН, СД2 и НАЖБП отмечено статистически значимое снижение ФК тяжести ХСН как в 1-й группе приема ЭМОПС (Δ , % -28,5), так и во 2-й группе, принимавшей ТЗ (Δ , % -26,8 %) vs — 11,2 % в 3-й группе контроля. Также статистически значимым оказалось увеличение ФВ ЛЖ у больных 1-й группы, которым дополнительно назначался ЭМОПС (Δ , % 11,2 %), во 2-й группе, принимавшей ТЗ (Δ , % 15 %) vs 3,5 % в 3-й контрольной группе. В конце исследования в 1-й группе больных, принимавших ЭМОПС, уровень Nt-proBNP достоверно снизился на 30 %, во 2-й группе пациентов, принимавших триметазидин — на 26,5 % vs 14,6 % в 3-й группе

контроля. Различия между группами по данному показателю на уровне статистической тенденции ($p = 0,07$).

Прием цитопротекторов в составе комбинированной терапии ХСН у больных с СД2 и НАЖБП сопровождался положительным влиянием препаратов на показатели трансмитрального кровотока и ДД. Достоверных различий в изучаемых параметрах с группой сравнения по завершении исследования не выявлено, положительная динамика отмечалась как при приеме ЭМОПС, так и ТЗ: увеличение доли I стадии ДД за счет снижения количества больных со II и III стадиями до 20 % (для ЭМОПС); отмечено увеличение процента больных с I стадией диастолической дисфункции (ДД) до 28,6 % vs 20 % в группе базисной терапии (для триметазидина). Выявленное благоприятное влияние цитопротекторов может быть опосредовано их положительным действием на процессы аэробного гликолиза и нормализации окисления митохондриальных субстратов — СЖК и глюкозы, нарушение утилизации которых рассматривается как основная причина развития ДД у пациентов с ХСН.

Полученные в ходе нашего исследования результаты свидетельствуют об отсутствии статистически значимого влияния триметазидина на показатели функционального состояния печени, индексы стеатоза и фиброза печени при его использовании в течение 16-недельной терапии у пациентов с ХСН и СД2, тогда как ЭМОПС в группе пациентов с ХСН и СД2 и НАЖБП проявлял выраженные гепатопротекторные свойства (таблица 2). Отмечено снижение активности как щелочной фосфатазы (ЩФ), так и ГГТП в 1-й группе пациентов, получающих комбинированную терапию с включением ЭМОПС. Обнаруженный эффект можно расценивать как прогностически благоприятный признак для больных с ХСН и НАЖБП в свете данных о значениях ГГТП как предиктора высокого кардиоваскулярного риска и риска смерти у пациентов с ХСН [11].

Установлено статистически значимое снижение индекса стеатоза FLI в группе пациентов, принимающих ЭМОПС на -23,57 % vs -3,2 % в контрольной группе. Разница между группами сравнения (ЭМОПС и ТЗ) достигла статистической значимости. Индекс NFS достоверных изменений не претерпел ни в одной из групп пациентов.

В исследовании отмечено, что ЭМОПС и триметазидин оказывали положительное метаболическое действие на гипергликемию, дислипидемию, инсулинорезистентность при их использовании в составе комбинированной терапии пациентов с ХСН и СД2 с НАЖБП. Однако по выраженности влияния на показатели липидного и углеводного обмена ЭМОПС значимо превосходил триметазидин (табл. 2) и статистически значимо снижал все показатели, участвующие в формировании синдромов липо-, глюкотоксичности. Уровень ТГ статистически значимо снизился у пациентов 1-й группы на 42,9 % vs -14,4 в группе контроля; аналогичная динамика прослеживалась и в отношении других показателей липидного обмена.

Таблица 2

Влияние терапии ЭМОПС и триметазидином в составе комбинированной 16-недельной терапии у больных с ХСН, СД2 и НАЖБП на структурно-функциональные параметры печени и метаболические показатели

Показатель	Группа 1 (n = 30) Базисная терапия + ЭМОПС			Группа 2 (n = 30) Базисная терапия + триметазидин			Группа 3 (n = 60) контрольная		
	Исходно	16 недель	Δ, %	Исходно	16 недель	Δ, %	Исходно	16 недель	Δ, %
Функциональное состояние печени									
АЛТ, ед./л	31,1 ± 5,3	18,9 ± 8,3 [#]	-39,06	26,5 ± 9,4	27,3 ± 4,4	6,13	27,5 ± 11,5	26,4 ± 18,8	-4,1
АСТ, ед./л	29,66 ± 11,9	21,7 ± 4,9 [#]	-26,93	21,8 ± 7,2	24,2 ± 5,3	11,01	20,9 ± 8,4	20,45 ± 6,3	0,98
ГГТП, ед./л	33,83 ± 18,4	19,7 ± 8,1 [#]	-41,86	29,4 ± 9,3	28,6 ± 9,2	-2,7	28,6 ± 11,4	26,8 ± 9,12	-6,94
ЩФ, ед./л	2,2 ± 0,81	1,71 ± 0,36 [#]	-22,27	2,7 ± 0,5	2,6 ± 0,4	-3,7	2,9 ± 0,7	2,89 ± 0,63	-0,34
Показатели стеатоза и фиброза печени									
FLI, р. ед.	73,8 ± 6,1	56,4 ± 4,2 [#]	-23,57	56,82 ± 12,5	57,62 ± 14,3	1,4	69,4 ± 5,6	67,51 ± 4,3	-3,2
NFS, р. ед.	-0,61 ± 0,01	-0,7 ± 0,02	9,51	-0,7 ± 0,63	-0,72 ± 0,56	2,86	-0,6 ± 0,02	-0,63 ± 0,04	-1,56
Липидный обмен									
ОХС, ммоль/л	5,48 ± 0,7	4,8 ± 0,5 [#]	-12,4	5,62 ± 0,6	5,47 ± 0,6	-2,67	5,33 ± 0,9	5,6 ± 0,61	0,75
ТГ, ммоль/л	2,6 ± 0,39	1,5 ± 0,5 [#]	-42,9	2,98 ± 0,3	2,52 ± 0,4	-15,4	2,5 ± 0,6	2,14 ± 0,49	-14,4
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,13 ± 0,7	2,6 ± 0,9 [#]	-16,9	3,4 ± 0,6	2,91 ± 0,4	-14,4	3,2 ± 0,45	2,8 ± 0,5	-14,2
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,01 ± 0,18	1,18 ± 0,2 [#]	16,8	0,99 ± 0,3	1,12 ± 0,3	13,1	1,02 ± 0,09	1,07 ± 0,3	4,9
Углеводный обмен									
Глюкоза крови, ммоль/л	6,99 ± 0,6	5,7 ± 0,7 [#]	-18,5	6,89 ± 0,4	6,1 ± 0,2	-11,4	6,65 ± 0,53	5,94 ± 0,5	-10,6
Hb1c, %	7,04 ± 1,8	6,4 ± 0,5 [#]	-11,6	7,13 ± 0,2	6,7 ± 0,1	-6	6,4 ± 0,5	6,88 ± 0,55	1,62
Индекс Нома, у.е.	7,24 ± 0,3	3,82 ± 0,6 [#]	-27,4	7,32 ± 0,6	6,9 ± 0,5	-5,7	7,03 ± 0,4	7,09 ± 0,56	-1,8

*Достоверность различий между исходными и конечными результатами внутри группы при $p < 0,05$; #достоверность различий между группами при $p < 0,05$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Назначение цитопротекторов на протяжении 16 недель дополнительно к базисной терапии ХСН как ЭМОПС, так и триметазидина сопровождается достоверным улучшением клинического состояния пациентов с ХСН, СД2 и НАЖБП, значимым улучшением систолической и диастолической дисфункции.

2. Применение на протяжении 4 месяцев ЭМОПС по сравнению с триметазидином оказывает выраженные гепатопротекторные свойства, улучшает функциональное состояние гепатоцита, достоверно снижает выраженность стеатоза печени, что делает его препаратом выбора у пациентов с ХСН, СД2 и НАЖБП.

3. Использование в течение 16 недель ЭМОПС достоверно снижает выраженность синдромов липо-, глюкозотоксичности и инсулинорезистентности, что может быть принципиально важным у пациентов с ХСН, СД2 и НАЖБП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Михин В. П. // Архив внутренней медицины. — 2011. — № 1. — С. 21—28.
2. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. — 2013. — Т. 14. — № 7 (81). — С. 1—94.

3. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Косивцова М. А. // Клиническая медицина. — 2013. — № 91 (5). — С. 59—64.
4. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Лемперт Б. А. и др. // Лечащий врач. — 2012. — № 3. — С. 77—82.
5. Angulo P. // Hepatology. — 2007. — Vol. 45(4). — P. 846—854.
6. Bedogni G., et al. // BMC Gastroenterology. — 2006. — Vol. 6. — P. 33—38.
7. Bugianesi E. // Hepatology. — 2008. — Vol. 47 (1). — P. 2—4.
8. Byrne C. D., Targher G. // J Hepatol. — 2015. — Vol. 62. — P. 47—64.
9. Matthews D. R., et al. // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28 (7). — P. 412—419.
10. Mantovani A., Pernigo M., Bergamini C., et al. // PLoS ONE. — 2015. — Vol. 10 (8). — e0135329.
11. Turgut O. // J. Atheroscler. Thromb. — 2011. — Vol. 18 (3). — P. 177—81.
12. Yilmaz E. // Turk. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 2. — P. 96—100.

Контактная информация

Стаценко Михаил Евгеньевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: mestatsenko@rambler.ru