

**В.В. Корпачев, О.В. Корпачева-Зиных, Н.М. Гурина,
А.В. Ковальчук, Н.Н. Кушнарєва, К.А. Шишкань-Шишова, О.В. Прибила**

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев

Оценка антигипоксической эффективности мельдония при нарушениях микроциркуляторного русла у больных сахарным диабетом 2-го типа

Введение

Сахарный диабет (СД) является актуальной проблемой, что обусловлено его высокой распространенностью, тенденцией к увеличению количества больных, наличием хронических осложнений. Важной задачей является разработка новых способов профилактики и лечения СД, направленных на снижение риска развития и прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений. СД характеризуется полиметаболическими нарушениями, охватывающими все звенья обмена веществ. Нарушение утилизации основных энергосубстратов сопровождается снижением эффективности энергетического обмена, уменьшением запасов макроэргических соединений, усилением свободнорадикальных процессов.

Больные СД 2-го типа находятся в зоне повышенного риска возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений, которые ведут к изменению оксигенации всех тканей и органов. В частности, следствием длительно существующей хронической ишемии и гипоксии тканей нижних конечностей является развитие периферической диабетической нейро- и ангиопатии. Последняя характеризуется комбинированным, генерализованным поражением как артерий среднего и крупного диаметра (макроангиопатия), так и микроциркуляторного русла (периферическая микроангиопатия). Даже при отсутствии клинически значимых поражений магистральных сосудов у больных СД нередко выявляют тяжелые нарушения микроциркуляции, сопровождающиеся существенными метаболическими сдвигами. Следовательно, транспорт кислорода, его доставка и потребление тканями — важнейшие показатели функционирования систем жизнеобеспечения, и их адекватная оценка обязательны для выбора оптимального метода и тактики лечения каждого конкретного пациента.

Для изучения микроциркуляции применяют радионуклидные методы (сцинтиграфию), видеокапилляроскопию, прижизненную микроскопию с/без использования флуоресцентных красок, лазерную доплеровскую флоуметрию, полярографическую транскутанную оксиметрию. В последнее время получил распространение метод компьютерной томографической ангиографии, сочетающий технологии компьютерного рентгеновского ска-

нирования и ангиографии с внутривенным введением контрастных красителей, что помогает визуализировать кровеносные сосуды и кровотоки внутри них и является основным методом оценки прогрессирования атеросклеротических поражений.

Однако при прогнозировании и лечении диабетических поражений нижних конечностей прямое транскутанное измерение парциального давления (напряжения) кислорода (transcutaneous oxygen pressure — $t\text{c}pO_2$) является золотым стандартом оценки оксигенации тканей (Гамзина А.Е. и соавт., 2010). В основе этого метода лежит количественное определение уровня оксигенации кожи неинвазивным способом с помощью электрода, установленного на ее поверхности. Измерение $t\text{c}pO_2$ базируется на принципе полярографического выявления кислорода в биологических объектах и позволяет судить о функции кожного кровотока и перфузии кислорода в тканях. Возможность восстановления тканевого метаболизма при сосудистой патологии нижних конечностей напрямую зависит от степени поражения микроциркуляторного русла, которая может быть объективизирована данными транскутанной оксиметрии.

В зависимости от величины $t\text{c}pO_2$ различают следующие степени нарушения микроциркуляции и тканевого метаболизма:

- I (компенсированный тканевой метаболизм) — $t\text{c}pO_2 > 30$ мм рт. ст.;
- II (субкомпенсированный тканевой метаболизм) — $t\text{c}pO_2 = 20-30$ мм рт. ст.;
- III (декомпенсированный тканевой метаболизм) — $t\text{c}pO_2 < 20$ мм рт. ст.

В норме $t\text{c}pO_2$ на стопе — >40 мм рт. ст. (Rooke T., 1998).

Показатели реактивности тканевого метаболизма и оксигенации на микроциркуляторном уровне прямо коррелируют со степенью поражения сосудистого русла. Выраженность микроциркуляторных расстройств и резистентности тканевого метаболизма к ишемии определяют жизнеспособность тканей конечностей.

Арсенал средств, эффективно влияющих на состояние микроциркуляции и обеспечивающих адекватную перфузию тканей, в Украине невелик, что обуславливает необходимость поиска новых лекарственных средств или исследования неизученных свойств имеющихся.

Одним из корректоров метаболических нарушений является мельдоний — структурный аналог предшественника карнитина γ -бутиробетаина. Карнитин выполняет функцию переносчика активированных жирных кислот (ЖК) через мембрану внутрь митохондрии, где происходит процесс их β -окисления (Титов В.Н., 1997; Калвиныш И.Я., 2001; Солюшенко О., 2010). Мельдоний, действуя как конкурентный ингибитор фермента γ -бутиробетаингидроксилазы, ограничивает скорость биосинтеза карнитина из γ -бутиробетаина. При этом в цитозоле снижается уровень карнитина, в митохондрии поступает меньше ЖК, что ведет к уменьшению окисления ЖК и к переключению обмена веществ на более экономное использование кислорода путем извлечения энергии из углеводов. При окислении глюкозы по сравнению с β -окислением ЖК расчетный выход произведенного АТФ на одну молекулу потребленного кислорода выше на 12–13%. Благодаря этому осуществляется кислородосберегающий эффект мельдония (рис. 1).

Накопление γ -бутиробетаина ведет к повышению биодоступности NO — эндотелиального фактора вазодилатации, что способствует нормализации функционального состояния эндотелия и, соответственно, нормализации сосудистого тонуса (сосудорасширяющее действие мельдония) (Калвиныш И.Я., 2001; Baunape L. et al., 2002). Механизм повышения уровня NO на фоне применения мельдония связывают со стимуляцией биосинтеза NO и уменьшением его инактивации свободными радикалами. Также мельдоний повышает активность важнейших ферментов в цикле аэробного окисления глюкозы — гексокиназы и пируватдегидрогеназы, предотвращает ацидоз за счет уменьшения об-





разования лактата. Оптимизация процессов энергетического обмена, наряду с предотвращением свободнорадикального повреждения мембран митохондрий, способствует улучшению сопряжения окисления с фосфорилированием и повышению синтеза АТФ.

С учетом ряда благоприятных эффектов мельдония (выраженные противоишемические, антиоксидантные, антигипергликемические эффекты) его применение в комплексной терапии СД 2-го типа является целесообразным. Способность снижать потребление кислорода во всем организме («метаболический тренинг», или прекодиционирование тканей), усиливать окисление глюкозы, препятствовать накоплению недоокисленных свободных ЖК и развитию лактоацидоза, а также уменьшать дисфункцию эндотелия открывают перспективы его более широкого применения в клинической практике, особенно при СД. Метаболическая коррекция чрезвычайно важна при таком осложнении СД, как диабетическая ангиопатия нижних конечностей.

Цель исследования — изучить влияние мельдония (Триизипин, «Микрохим», Украина) на состояние микроциркуляторного русла у пациентов с СД 2-го типа с ангиопатией нижних конечностей.

Объект и методы исследования

В исследование включены 30 больных СД 2-го типа (15 мужчин и 15 женщин), которых наблюдали в отделении возрастной эндокринологии и клинической фармакологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко».

Критерии включения: наличие СД 2-го типа, микроангиопатии, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни; отсутствие облитерирующего атеросклероза нижних конечностей, оценку которого проводили на основании данных реовазографии (РВГ) и лодыжечно-плечевого индекса.

Критерии исключения: наличие в анамнезе инфаркта миокарда, инсульта, стенокардии, критической ишемии, язвенных дефектов на нижних конечностях, гиперчувствительности к исследуемому препарату, сопутствующей патологии печени (гепатит, цирроз), почечной недостаточности; применение препаратов мельдония или его

аналогов, средств, обладающих вазодилатационными свойствами, ноотропных препаратов.

Средний возраст участников мужского пола составил 56±2,5 года, женского — 60,9±2,1 года; длительность основного заболевания — 10,7±0,8 года. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) — 8,8±0,4%. Общая характеристика больных и скрининговые показатели РВГ представлены в табл. 1 и 2.

Триизипин (раствор для инъекций) применяли внутривенно в дозе 500 мг (5 мл) в течение 10 дней на фоне терапии основного заболевания (пероральные антигипергликемические средства), а также осложненной (α-липовая кислота, бенфотиамин) в стационарных условиях, затем — в форме таблеток пролонгированного действия (Триизипин® лонг) в дозе 1000 мг 1 раз в сутки в течение 56 дней в амбулаторных условиях.

Использовали клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Проводили физикальный осмотр, вклю-

чавший определение антропометрических показателей с последующим вычислением ИМТ, а также измеряли АД, ЧСС. Анализировали биохимические показатели (холестерин, триглицериды, холестерин липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности, индекс атерогенности, креатинин, билирубин, аланинаминотрансфераза — АлАТ, аспаратаминотрансфераза — АсАТ). Также определяли уровень HbA1c («D-10™», «BIO-RAD»), инсулина («ARHTEST ci8200», «Abbot») и глюкозы в крови натощак. Расчет показателя инсулинорезистентности HOMA-IR проводили по стандартной формуле. Анализ tcpO_2 осуществляли с помощью прибора «TCM 400», РВГ — диагностического комплекса «CARDIO 02-216».

Для оценки качества жизни использовали анкеты качества жизни SF-36 (Ware J.E. et al., 1993). Опросник включал 36 пунктов, сгруппированных в 8 шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние, психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют в пределах 0–100, где 100 представляет состояние полного здоровья. Результаты интерпретировали в виде оценок в баллах по 8 шкалам. Качество жизни оценивали на основании суммы полученных данных.

Лабораторные исследования, tcpO_2 и заполнение анкет выполняли на этапе скрининга и после окончания курса терапии.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Origin-Pro 8». При сравнении 2 групп с нормальным распределением полученных показателей использовали t-критерий Стьюдента. Определяли минимальный уровень значимости p. Разницу показателей считали достоверной при $p < 0,05$, что свидетельствовало о 95% вероятности.

Результаты и их обсуждение

Основным критерием оценки эффективности терапии мельдонием считали изменение показателя tcpO_2 в сравнении с исходным. В качестве дополнительных маркеров результативности лечения рассматривали уменьшение выраженности болевого синдрома и улучшение качества жизни, по данным анкетирования. Так, в начале исследования средний уровень tcpO_2 в общей группе составлял: на правой стопе — 38,7±1,4 мм рт. ст., на левой — 38,9±1,4 мм рт. ст. После курса терапии мельдонием (Триизипин раствор для инъекций, Триизипин® лонг) этот показатель достоверно повысился до 45,3±1,3 и 45,6±1,1 мм рт. ст. ($p < 0,05$) на правой и левой стопе соответственно.

Достоверной разницы влияния мельдония на показатель tcpO_2 в зависимости

Таблица 1 Общая характеристика участников исследования

Критерий	Общая характеристика участников исследования	
	Мужчины (n=15)	Женщины (n=15)
ИМТ, кг/м ²	28,6±1,7	31,4±0,9
Систолическое АД, мм рт. ст.	135,3±3,4	135,3±2,9
Диастолическое АД, мм рт. ст.	83,7±1,7	84,7±1,8
ЧСС, уд./мин	79,1±1,9	81,7±1,8
С-пептид, нг/мл	1,7±0,1	1,8±0,2
Инсулин, мЕд/л	10,2±0,3	10,4±0,3
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	11,7±0,9	10,8±0,8
Постпрандиальный уровень глюкозы, ммоль/л	10,2±0,8	9,9±0,7
Индекс HOMA-IR, усл. ед.	4,9±0,4	5,4±0,3
Дислипидемия, п	9,0	11,0

Здесь и далее: ИМТ — индекс массы тела; АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

Основные показатели	Скрининговые показатели РВГ			
	Мужчины (n=15)		Женщины (n=15)	
	Левая голень	Правая голень	Левая голень	Правая голень
Амплитуда систолической волны, Оп	0,042±0,002	0,043±0,002	0,034±0,010	0,036±0,001
Реографический показатель	0,48±0,014	0,49±0,012	0,47±0,160	0,49±0,070
Время распространения пульсовой волны, с	0,229±0,004	0,228±0,004	0,197±0,013	0,199±0,009
Коэффициент асимметрии, %	9,5±1,5		11,5±1,7	

от пола не выявлено. У мужчин tcpO_2 повысился с $37,7 \pm 2,3$ до $44,9 \pm 2,1$ мм рт. ст. на правой стопе и с $37,6 \pm 1,6$ до $45,7 \pm 1,5$ мм рт. ст. — на левой; у женщин — с $36,5 \pm 1,6$ до $43,1 \pm 1,4$ мм рт. ст. на правой стопе и с $37,4 \pm 1,3$ до $44,6 \pm 1,5$ мм рт. ст. — на левой (рис. 2).

Учитывая свойство мельдония повышать эффективность использования кислорода, переключать метаболизм на более эффективные пути, оказывать протекторное влияние от последствий оксидативного стресса, полученные нами данные являются закономерными и подтверждают антигипоксическое влияние мельдония у больных СД 2-го типа.

По данным М.В. Лобановой и соавторов (2008), применение мельдония у пациентов с субкомпенсированным и компенсированным СД в дополнение к метформину или препарату сульфонилмочевины в течение 12 нед способствовало достоверному снижению показателя глюкозы на 11,85%, HbA1c —

на 9,14%. Показано, что у пациентов, применявших мельдоний в дополнение к основной терапии в течение 12 нед, достоверно снижались уровень не только HbA1c, но и триглицеридов (Стаценко М.Е. и соавт., 2010). Нами также подтверждено достоверное снижение уровня HbA1c после лечения у лиц обоего пола.

Отметим, что терапия мельдонием (Тризипин раствор для инъекций, Тризипин® лонг) сопровождалась снижением НОМА-IR с $5,2 \pm 0,3$ до $3,5 \pm 0,1$ ($p < 0,05$). Проанализирована эта закономерность в зависимости от пола. У мужчин НОМА-IR снизился с $4,9 \pm 0,4$ до $2,4 \pm 0,2$; HbA1c — с $9,1 \pm 0,6$ до $7,6 \pm 0,3\%$ ($p < 0,05$). Аналогичная динамика отмечена у женщин: НОМА-IR снизился с $5,4 \pm 0,3$ до $3,7 \pm 0,2$; HbA1c — с $8,5 \pm 0,4$ до $7,3 \pm 0,2\%$ ($p < 0,05$) (рис. 3). У мужчин выявлена более выраженная тенденция к снижению НОМА-IR, что, наиболее вероятно, связано с нормализацией уровня глюкозы в крови.

В ходе исследования у обследованных пациентов существенных изменений концентраций в крови креатинина, билирубина, активности АлАт, АсАт не отмечено, что свидетельствует об отсутствии неблагоприятных эффектов препарата в отношении функции печени и почек и согласуется с данными литературы. Показатели липидного спектра плазмы крови на фоне терапии мельдонием существенно не изменились.

В клинической практике изучение качества жизни пациентов в целом и болевого синдрома в частности является не менее важным, чем анализ их лабораторных данных в динамике. После окончания курса лечения мельдонием по результатам анкетирования отмечено повышение суммарного балла за счет увеличения количества положительных ответов по шкалам физического функционирования, телесной боли, эмоционального и психического состояния, что свидетельствовало о повышении качества жизни (табл. 3).

Таким образом, представленный анализ данных, основанный на изучении антигипоксического эффекта мельдония у пациентов с микроангиопатией нижних конечностей,

позволяет сделать вывод о целесообразности его применения в комплексной терапии СД 2-го типа.

Выводы

1. На основании положительной динамики показателя tcpO_2 подтвержден антигипоксический эффект мельдония (Тризипин раствор для инъекций, Тризипин® лонг) у больных СД 2-го типа с компенсированным и субкомпенсированным тканевым метаболизмом.

2. На фоне длительного применения мельдония (Тризипин раствор для инъекций, Тризипин® лонг) в комбинации с основной терапией выявлено снижение уровня HbA1c, НОМА-IR, что свидетельствует об улучшении состояния углеводного обмена.

3. Безопасность применения мельдония подтверждается отсутствием неблагоприятных изменений основных биохимических показателей.

4. В ходе исследования отмечено улучшение качества жизни пациентов, в том числе за счет уменьшения выраженности болевого синдрома.

Список использованной литературы

Гамзина А.Е., Нелаева А.А., Хоботова Е.С. (2010) Роль транскутанной оксиметрии в оценке степени хронической артериальной недостаточности нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом. Сах. диабет, 4: 114–116.

Калвиниш И.Я. (2001) Милдронат и механизмы оптимизации клеточного производства энергии в условиях кислородного голодания. Цереброкardiальная патология — новое в диагностике и лечении: Матер. III Междунар. симпозиума, Судак, с. 3–16.

Лобанова М.В., Поletaева Л.В., Романюк С.С. (2008) Влияние милдроната на уровень глюкозы крови и гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом типа 2. Вестн. РГМУ, 2(61): 37.

Солошенко О. (2010) Милдронат: аспекты метаболической терапии при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Укр. мед. часопис, 1(75): 39–41 (<http://www.umj.com.ua/article/2968>).

Стаценко М.Е., Дудченко Г.П., Туркина С.В. и др. (2010) Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса. Рос. кардиол. журн., 2: 45–51.

Титов В.Н. (1997) Сложные липиды кровотока: функциональная роль и диагностическое значение. Клини. лаб. диагност., 12: 3–11.

Baumane L., Dzintare M., Zvejniece L. et al. (2002) Increased synthesis of nitric oxide in rat brain cortex due to halogenated volatile anesthetics confirmed by EPR spectroscopy. Acta Anaesthesiol. Scand., 46(4): 378–383.

Rooke T. (1998) tcpO_2 in non-invasive vascular medicine. Blood Gas. News, 7(2): 21–23.

Ware J.E., Show K.K., Kosinski M., Gandek B. (1993) SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass.

Получено 17.07.2015

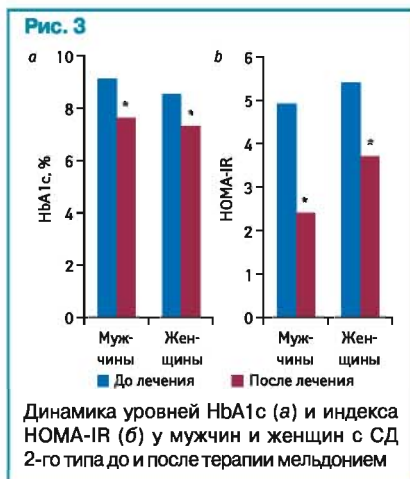
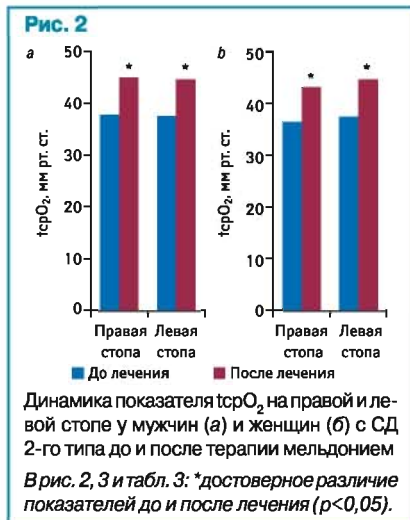


Таблица 3 Данные SF-36 до и после лечения мельдонием

Критерий	До лечения	После лечения
Физическое функционирование	79,3±8,4	90,7±7,3*
Ролевая деятельность	69,3±19	88,1±21,7
Телесная боль	74,3±8,3	91,9±10,6*
Общее здоровье	60,7±8,9	61,7±10,7
Жизнеспособность	58,6±12,1	62,9±19,3
Социальное функционирование	78,8±12,8	78,9±16,7
Эмоциональное состояние	69,9±13,2	94,3±10,5*
Психическое здоровье	63,7±15,2	79,7±11,2*
Общая сумма баллов	69,3±7,9	81,01±12,8*

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников
Тризипин раствор для инъекций, Тризипин® лонг
 Р.с. № UA/9897/01/01 от 01.08.2014 г.; UA/12303/01/01, № UA/12303/01/02, № UA/12303/01/03 от 16.06.2014 г.
Состав. 1 ампула (5 мл) содержит 0,5 г 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрата; 1 таблетка пролонгированного действия содержит 500; 750 или 1000 мг 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрата. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства, стимулирующие метаболические процессы. **Код АТС.** C01E B22** **Показания.** В составе комплексной терапии ишемической болезни сердца, при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения, гемифортальне и кровоизлиянии в сетчатку различной этиологии, снижении работоспособности, физической перегрузке, для устранения абстинентного синдрома при хроническом алкоголизме. **Побочные реакции.** Тахикардия, изменения артериального давления, диспепсия, аллергические реакции и др.
С полной информацией о препаратах можно ознакомиться в инструкциях по медицинскому применению.