

МЕСТО P-FOX-ИНГИБИТОРОВ СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ – В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Стаценко М.Е.*, Туркина С.В., Толстов С.Н.¹

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград; ¹Саратовский государственный медицинский институт Росздрава. Саратов, Россия

Рост числа больных сахарным диабетом 2 типа (СД) в последние десятилетия неоспорим [1], несмотря на усилия, предпринимаемые для профилактики развития и разработки новых лекарственных средств для лечения этого инвалидизирующего заболевания. Проведено достаточно большое количество исследований, свидетельствующих о формировании высокого риска развития осложнений и сердечно-сосудистых событий при СД [2, 3]. Изменения сердечно-сосудистой системы, обусловленные СД, наблюдаются у 90-100% больных [4]. Столь частое и агрессивное развитие кардиальной патологии у пациентов СД опосредовано не только и не столько гипергликемией, имеющей место у этих больных, сколько каскадом опосредованных ею метаболических нарушений, ухудшающих состояние как коронарных артерий, так и миокарда, способствующих развитию специфических для СД микро- и макроангиопатий, инсулинорезистентности на уровне миокарда, а также диабетической автономной кардиальной нейропатии. Возникающее при этом поражение сердца при СД неоднозначно: выделяют следующие формы поражения сердца – **диабетическую кардиомиопатию (ДК)**, основным патогенетическим фактором которой считают метаболические нарушения в сердечной мышце (у больных с СД 2 типа даже начальные стадии нарушения гликемического профиля могут влиять на метаболизм миокарда и предрасполагать к возникновению диабетической кардиомиопатии [5] и **ишемическую болезнь сердца**, главной причиной развития которой является атеросклероз коронарных сосудов. К сожалению, у преобладающей группы пациентов СД встречается сочетание этих двух форм поражения сердца. По нашему мнению, это связано с едиными механизмами формирования как ДК, так и ИБС у больных СД. Какие же факторы столь агрессивно формируют изменения на уровне сосудов, самого сердца, нервной системы? Безусловно, это связано с тем, что при СД присутствуют как общие (возраст, мено- и андропause, курение, артериальная гипертензия (АГ), ожирение, дислипидемия, гиподинамия, алкоголизм), так и специфические факторы – гипергликемия [6], гиперинсулинемия [7], инсулинорезистентность [8], способствующие развитию сердечно-сосудистых осложнений. Крупное клиническое исследование UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) позволило определить наиболее значимые факторы риска возникновения ишемической болез-

ни сердца и ее осложнений у больных СД типа 2. К ним относятся (в порядке убывания значимости) повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), повышение артериального давления (АД), курение, низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), повышение уровня гликозилированного гемоглобина [9]. Безусловно, дополнительный вклад в формирование ишемических изменений у больных СД вносят эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, нарушение реологических свойств крови и гемостаза [10-14]. Как же эти факторы влияют на развитие сердечно-сосудистых осложнений при СД?

Влияние повышения уровня глюкозы в крови на риск развития ИБС обнаружено во многих длительных проспективных исследованиях. Было замечено, что у лиц с высоким уровнем тощаковой и постнагрузочной глюкозы отмечается достоверно более высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [15,16]. Убедительные эпидемиологические данные свидетельствуют о существовании достоверной связи между уровнем гликозилированного гемоглобина A1c (этот показатель отражает средний уровень глюкозы за последние 3 мес) и риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [17]. При увеличении уровня гликозилированного гемоглобина на 1% риск развития сердечно-сосудистых заболеваний возрастает на 10% [18]. К сожалению, даже “жесткий” контроль гликемии – самого специфического фактора риска (многочисленные многоцентровые исследования показали, что смертность больных СД прямо коррелирует с уровнем постпрандиальной гликемии. Постпрандиальная гипергликемия более 8-9 ммоль/л повышает риск сердечно-сосудистой смерти более чем в два раза [19, 20]) и не гарантирует отсутствие поздних осложнений СД-микро- и макроангиопатий [21]. Более того, в 2007 г. досрочно было прекращено исследование ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), в котором было отмечено повышение риска сердечно-сосудистой летальности в группе интенсивного контроля гликемии с достижением уровня гликозилированного гемоглобина менее 6,5% [22].

Гиперинсулинемия индуцирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, синтез липидов в гладкомышечных клетках, пролиферацию фибробластов, активизацию свертывающей системы

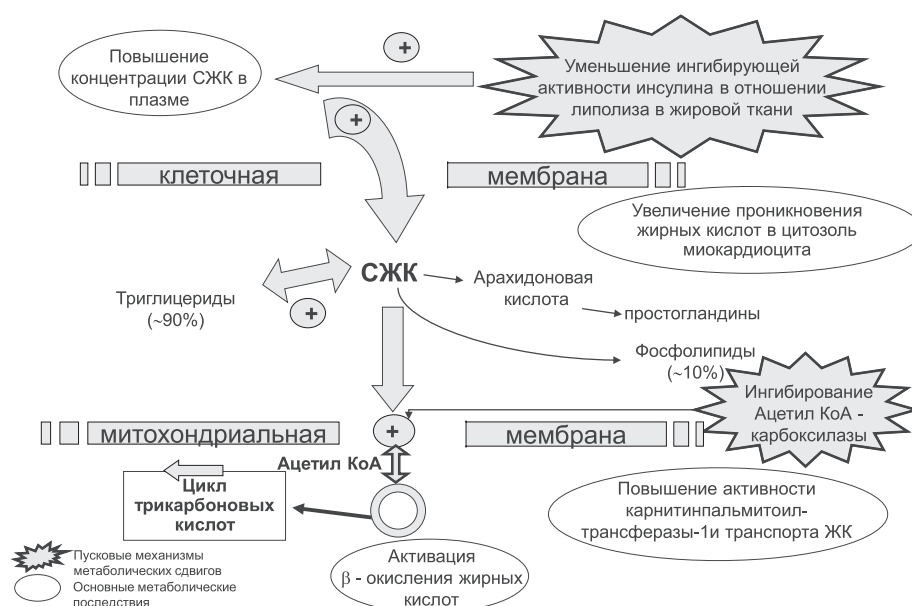


Рис. 1. Механизмы усиления окисления жирных кислот при сахарном диабете.

крови, повышение концентрации липидов низкой плотности. Инсулин у здорового человека опосредованно, через синтез NO, вызывает антиатерогенное расширение сосудов и ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток. При СД этот процесс блокируется, что способствует атерогенезу [23]. Кроме того, показана роль гиперинсулинемии в формировании диабетической кардиомиопатии [24].

Инсулинорезистентность сочетается с атерогенным профилем липидов, нарушением фибринолиза, абдоминальным ожирением. На одну условную единицу инсулинорезистентности приходится утолщение сонной артерии на 30 микрон. Атеросклеротические бляшки у СД своеобразны. Кроме липидного ядра, атеросклеротические бляшки содержат повышенное количество Т-лимфоцитов, пенистых клеток и имеют очень нестабильную фиброзную оболочку, поскольку коллаген и эластин, идущие на ее построение, не имеют тех качеств, которые имеются у людей без СД. Такие бляшки быстро деформируются, распадаются, “взрываются”, что приводит к тромбозам, внезапной смерти больных [23]. Более того, даже в отсутствие атеросклеротических изменений, инсулинорезистентность опосредует развитие специфической “инсулинорезистентной” кардиомиопатии у больных СД [24-26].

Сдвиги липидного обмена, сохраняющиеся у больных СД даже после коррекции уровня глюкозы в крови, настолько характерны, что получили название “диабетической дислипидемии”. По данным 3-го Национального исследования здоровья и питания в США, 69% больных диабетом имеют нарушения липидного обмена [27]. Для СД 2 типа характерны как количественные (повышение уровня триглицеридов — ТГ), снижение ХС ЛПВП, так и качествен-

ные изменения липидограммы (характерны мелкие плотные частицы ЛПНП с повышенной атерогенностью, которые значительно легче, по сравнению с липопротеидами большего размера, подвергаются процессам окисления [28]. Окисленные липопротеиды играют важную патогенетическую роль в непосредственном повреждении эндотелиальных клеток, превращении циркулирующих моноцитов в пенистые клетки, стимулируют образование вазоконстрикторного фактора — эндотелина-1, угнетают местное образование эндотелием оксида азота, являющегося мощным естественным фактором расслабления сосудов [29, 30].

Особую роль в развитии сердечно — сосудистых событий у больных СД играет присущая ему гипертриглицеридемия, отрицательная роль которой была продемонстрирована в отношении формирования ишемического поражения сердца [31], возникновении диастолической дисфункции сердца [32], поражении нервных волокон у больных СД [33], развитии автономной кардиальной нейропатии [34].

Выраженность диабетической дислипидемии, в первую очередь гипертриглицеридемии, у больных сахарным диабетом типа 2 достоверно связана с уровнем имеющейся у них гиперинсулинемии и инсулинорезистентности [24]. С другой стороны, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, вне зависимости от нарушений липидного обмена, являются независимыми факторами риска развития ИБС [24, 35].

Высокий уровень ТГ ассоциирован с повышением содержания свободных жирных кислот (СЖК) как в плазме, так и миокарде больных СД и нарушением их метаболизма [36] (рис. 1).

Отрицательная роль СЖК в формировании поражения сердца у больных СД многогранна. Недостаток

инсулина и состояние инсулинорезистентности, характерные для СД 2 типа, влияют на функцию сердца путем снижения транспорта глюкозы и окисления углеводов, повышения использования свободных жирных кислот (СЖК) [37]. Угнетение липогенетического действия инсулина способствует повышению содержания СЖК в плазме крови и их поступление в кардиомиоциты. Избыток СЖК на уровне митохондрий кардиомиоцитов приводит к преобладанию процессов β -окисления СЖК, накоплению пирувата и лактата в цитоплазме, что приводит к угнетению окислительного фосфорилирования глюкозы и снижению количества АТФ, получаемой в процессе гликолиза [38, 39]. Важное значение имеет также накопление в миокарде промежуточных продуктов β -окисления СЖК: ацил – КОА, ацилкарнитина, свободных радикалов, арахидоната и простагландина E_2 . Вызывая угнетение кальциевого насоса саркоплазматического ретикулума и увеличивая образование циклического аденозинмонофосфата, они способствуют перегрузке кардиомиоцитов Ca^{2+} . Как следствие, происходит снижение сократительной активности сердечной мышцы, развитие диастолической дисфункции, присущей диабетической кардиопатии [40], возникает риск развития аритмии [41]. Ацил-карнитин и ацил-СоА блокируют не только Ca^{2+} -АТФазу саркоплазматического ретикулума и, следовательно, кальциевый насос, но и Na^+ , K^+ -АТФазу сарколеммы (натриевый и калиевый насосы), аденин – нуклеотидтрансферазу и АТФ – насос [42].

Избыток СЖК опосредует прогрессирование инсулинорезистентности многих тканей, мышечной, в том числе миокардиальной [42], печеночной, адипозной, а также эндотелиальных клеток [43], способствует прогрессированию ишемических изменений в миокарде [44], в том числе изменений, связанных с нарушением бета-окисления СЖК в миокарде [42, 45-47].

Внутрисердечное накопление ТГ, СЖК и их метаболитов характеризуется формированием в широком смысле слова “кардиальной липотоксичности” [42, 47-51], которая манифестируется гипертрофией кардиомиоцитов, миокардиальным фиброзом с повышенным содержанием экстрацеллюлярного матрикса в интерстиции стенки желудочков [52], интерстициальным склерозом, появлением жировой ткани в интерстиции и нарушениями микроциркуляторного русла, формированием зон интерстициального склероза с разобщенными кардиомиоцитами (КМЦ) со сниженным диаметром и дегенеративными изменениями. В разобщенных КМЦ обнаруживаются признаки “гибернации”, дедифференцировки и апоптотической дегенерации, апоптозу также подвергаются нервные проводники [53]. Таким образом, нарушения метаболических процессов, возникаю-

щие при сахарном диабете 2 типа, во многом напоминают таковые в ишемизированном миокарде: активируются кислород – затратные механизмы производства энергии, подавляется гликолиз, отмечается накопление ТГ в цитозоле клетки, накапливаются продукты обмена СЖК, что ведет к резкому снижению жизнеспособности миокарда [54]. Понимание роли энергетического метаболизма сердца в патогенезе ишемии миокарда привело к разработке нового метаболического направления в лечении больных с ИБС. Было показано, что при хронических состояниях использование глюкозы миокардом может улучшаться при модуляции метаболизма СЖК с помощью препаратов, которые ингибируют их окисление [55, 56].

Особую роль в патогенезе развития сердечно – сосудистых осложнений СД играет оксидативный стресс [57], развивающийся при нарушении равновесия между свободными радикалами и активностью антиоксидантных ферментов, сниженной при СД [58].

Хроническая гипергликемия способствует поражению миокарда *per se* с одной стороны, с другой – усиливает отрицательное влияние других факторов риска развития кардиоваскулярной патологии и, прежде всего, оксидативного стресса [59, 60]. Резкое увеличение числа радикалов кислорода в митохондриях вызывает нарушение факторов транскрипции, экспрессии генов, утилизации метаболитов миокарда [61]. Одновременно избыток радикалов, подавляя оксид азота, стимулирует реакции воспаления, ингибирует полиаденозинрибопротеинполимеразу. Последнее приводит к дисфункции эндотелия [62]. В работе Сукмановой И.А. и Яхонтова Д.А. показано, что степень нарушения диастолических свойств миокарда прямо зависит от образования перекисей и дисфункции эндотелия [63]. Гликозилирование, постоянно присутствующее при СД, способствует генерации супероксидных и гидроксильных радикалов, инициирующих окисление липопротеидов низкой плотности, что значительно усиливает их атерогенный потенциал [28]. Одной из причин наиболее тяжелого течения и плохого прогноза кардиальных осложнений у больных СД является наличие автономной кардиальной вегетативной нейропатии (АКН), распространенность которой, по данным различных эпидемиологических исследований, достигает 90% [64, 65]. Столь частая встречаемость этого патологического состояния опосредована тем, что в основе поражения нервной системы лежат те же патогномичные для СД метаболические нарушения и васкулярные факторы [66], перечисленные выше: неадекватный гликемический контроль [67], высокий уровень триглицеридов [68], избыточный вес, курение и артериальная гипертензия [69], формирование оксидативного стресса [62], развитие дислипидемии,

нарушения коагуляционного гемостаза [70], дисфункция эндотелия [71]. Вегетативная нейропатия во многом способствует уменьшению коронарного вазодилататорного резерва и повышению риска развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной коронарной смерти [72, 73]. Показано, что риск смерти у больных СД в течение 5 лет в пять раз выше при наличии АКН [74, 75].

Нейтрализовать “потенциал отрицательного действия” этих совокупных факторов развития поражения сердца у больных сахарным диабетом крайне трудно. Проводимая больным ИБС “базисная” терапия призвана максимально оптимизировать соотношение между потребностями сердечной мышцы в кислороде, с одной стороны, и его доставкой к миокарду — с другой. Основным механизмом действия большинства современных препаратов, используемых для этого (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, нитраты, бета — блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы I_r -каналов), является гемодинамическая разгрузка миокарда путем уменьшения частоты сердечных сокращений, а также пред- и постнагрузки. Соответственно, указанные антиангинальные средства оказывают лишь опосредованное влияние на кислородное обеспечение миокарда. Таким образом, лечение кардиальной патологии у больных СД не может быть ограничено использованием “базисных” средств нейрогуморальной блокады, гемодинамической поддержки, а должно обязательно включать препараты метаболической коррекции внутрисердечного метаболизма (миокардиальные цитопротекторы), которые в данном случае могут рассматриваться не столько как средства вспомогательного действия, а как патогенетически обоснованные препараты, с учетом описанных выше метаболических особенностей формирования диабетического сердца. Бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы I_r -каналов, нитраты, уменьшая пред- и постнагрузку, частоту сердечных сокращений, оказывают лишь опосредованное влияние на кислородное обеспечение миокарда: они довольно успешно воздействуют на гемодинамические параметры, однако не способны повлиять на эффективность использования кислорода миокардом. Кроме того, они не оказывают положительного корректирующего влияния на течение метаболических процессов в миокарде, столь необходимого для больных СД [76], а подчас их использование ограничено в связи с возможным негативным влиянием на углеводный и липидный обмен у больных СД.

В последние годы наши представления о роли энергетических изменений, которые происходят в кардиомиоцитах вследствие ишемии и реперфузии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности значительно расширились с позиций понимания возможности воз-

действия на нефункционирующий, но жизнеспособный (гибернирующий) миокард. Это способствовало созданию нового направления в лечении ИБС с использованием препаратов нового класса — миокардиальных цитопротекторов, эффективно воздействующих на энергетический обмен кардиомиоцита и позволяющих улучшить эффективность утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии [77-84].

В качестве кардиальной цитопротективной терапии у больных СД, безусловно, прежде всего, показаны средства, блокирующие парциальное окисление свободных жирных кислот (СЖК) — р-FOX-ингибиторы (partial fatty and oxidation inhibitors) к которым относятся ранолазин, триметазидин и милдронат.

Ранолазин — обратимый ингибитор дегидрогеназы НАД-Н в митохондриях, приводящий к улучшению эффективности метаболизма [85]. В эксперименте на изолированных миоцитах желудочков собак и мышей он продемонстрировал антиаритмический и антиангинальный эффект [86-88], возможность влияния на постишемическую миокардиальную дисфункцию, размеры некроза у мышей [89, 90], улучшения механических свойств изолированного сердца крыс в постишемическом периоде, в том числе ассоциированного с активацией оксидативного стресса [91]. Отмечено положительное влияние ранолазина на течение экспериментальной левожелудочковой хронической сердечной недостаточности у собак: увеличение силы и объема сердечного выброса, механической эффективности сердечной мышцы [92-95].

В клинической практике показана эффективность этого препарата, прежде всего, в лечении стабильной стенокардии напряжения, что проявлялось в повышении толерантности к физической нагрузке и уменьшении частоты стенокардических приступов [96, 97]. В исследовании MARISA (Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina) [98] в качестве монотерапии, а в исследовании CARISA (Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina) и ERICA (Efficiency of Ranolazine in Chronic Angina) в сочетании с ателололом, амлодипином или дилтиаземом [99], или только амлодипином [100] показана возможность ранолазина уменьшать потребность в нитратах, снижать частоту стенокардических приступов. До настоящего времени продолжается исследование по оценке влияния ранолазана при остром коронарном сегменте без подъема сегмента ST [101]. Отмеченный в эксперименте антиаритмический эффект получил подтверждение в ряде клинических исследований, где показана возможность ранолазина уменьшать частоту суправентрикулярных и желудочковых тахикардий [102, 103], однако этот эффект ранолазина опосредуется, по мнению ряда авторов, иным механизмом действия, нежели влиянием на бета-окисление, а именно — ингибированием поздних натриевых потоков [104].

При сахарном диабете эффективность ранолазина практически не изучалась и отмечена лишь в одном исследовании у пациентов при сочетании сахарного диабета и стабильной стенокардии. Показано, что ранолазин в дозе 750 мг и 1000 мг уменьшал частоту стенокардических приступов и потребность в нитроглицерине и способствовал достоверному снижению гликированного гемоглобина на $0,48 \pm 0,18\%$ and $0,70 \pm 0,18\%$ соответственно [105].

Наиболее изученными средствами этой группы являются триметазидин (прямой ингибитор бета — окисления свободных жирных кислот) и милдронат (ингибитор функционирования карнитин — пальмитинового комплекса, обеспечивающего поступление жирных кислот в митохондрии). Триметазидин тормозит в митохондриях бета-окисление длинноцепочечных и короткоцепочечных жирных кислот, блокируя последнюю реакцию 4-стадийного процесса окисления жирных кислот (3-кетоацил-КоА-тиолазу) [106, 107], что сопровождается относительным возрастанием роли гликолиза в миокарде с соответственным увеличением эффективности процесса энергетического и одновременным уменьшением образования свободных радикалов на фоне блокады бета — окисления жирных кислот. Замена потребляемого в энергетическом обмене исходного субстрата приводит к более эффективному использованию кислорода и, как следствие, к более адекватному энергетическому обеспечению функционирующего миокарда. Однако следует отметить, что триметазидин не мешает накоплению активированных жирных кислот в митохондриях, при этом происходит неизбежное накопление недоокисленных жирных кислот внутри митохондрий [47]. Активированные жирные кислоты — ацил-КоА и ацилкарнитин, накапливаясь в митохондриях, блокируют транспорт АТФ и одновременно действуют как поверхностно-активные вещества, травмирующие клеточные мембраны и вызывающие их разрушение, что, возможно, может служить ограничивающим фактором при выборе применения триметазидина у больных СД.

Доказана эффективность этого препарата в лечении стабильной стенокардии [77, 78, 108]. Применение триметазидина на фоне других антиангинальных и антиишемических препаратов ведет к уменьшению ранее используемых доз этих медикаментов и увеличению эффективности антиангинального и антиишемического лечения.

Данные об антиоксидантном эффекте триметазидина неоднозначны. Выраженный антиоксидантный эффект триметазидина установлен на модели культуры эндотелиальных клеток аорты свиньи с добавлением глюкозооксидазы. При добавлении препарата в терапевтической концентрации наблюдалось достоверное уменьшение лизиса эндотелиоцитов, подтвержденное данными электронной

микроскопии [125]. В работе Гордеева И. Г. с соавт. применение триметазидина перед проведением реваскуляризации миокарда способствовало снижению активности свободнорадикальных процессов за счет активации защитных антиоксидантных ферментов [126]. С другой стороны, в исследовании “EMIP-FR” (European Myocardial Infarction Project — Free Radicals) было показано, что триметазидин, применяемый в качестве антиоксиданта, например для лечения инфаркта миокарда в виде 48-часовой инфузии (кратковременно, в острой фазе), по эффективности сравним с плацебо [127]. В выполненном J.M.Vedrinne et al. рандомизированном двойном слепом исследовании было установлено, что у больных, получавших триметазидин (40 мг болюсно перед началом операции, затем внутривенно со скоростью 2,5 мг/ч и в кардиоплегическом растворе) и плацебо, концентрация малонового диальдегида через 20 мин после восстановления сердечной деятельности достоверно не различалась [128]. В сравнительном исследовании Хлебодарова М.Е и Михина В.П. продемонстрировано, что при сочетанном применении эналаприла и триметазидина не отмечено его влияния на процессы перекисного окисления липидов, эндотелиальную дисфункцию у больных с гипертонической болезнью [129]. Один из последних обзоров [130] был посвящен оценке влияния триметазидина на течение сердечной недостаточности (СН). Подчеркнуто, что как в случае развития СН ишемической, так и не ишемической природы триметазидин улучшал функциональные показатели работы левого желудочка, не оказывая значимых гемодинамических эффектов.

Исследования оценки эффективности триметазидина у больных СД посвящены, прежде всего, оценке его антиишемического действия. Результаты исследования TRIMPOL-I позволили сделать выводы о безопасности и высокой эффективности триметазидина в лечении больных стенокардией напряжения, страдающих сахарным диабетом [131, 132]. Показана дополнительная возможность положительного влияния на метаболизм глюкозы. В исследовании G. Fragasso с соавт. по оценке влияния триметазидина у больных СД и ишемической кардиомиопатией отмечено увеличение фракции выброса, снижение уровня натощаковой глюкозы и эндотелина-1 как при краткосрочном (30-дневном), так и длительном (в течение 6 месяцев) использовании препарата [133]. Сходные результаты по влиянию триметазидина на функциональные параметры левого желудочка больных СД отмечены в работе Thrainsdottir I.S. et al., Rasano G.M. et al, а также у пациентов СД в постинфарктном периоде [134-136]. В более поздних клинических исследованиях по оценке эффективности триметазидина у больных СД подтверждена возможность препарата уменьшать количество стенокардических

приступов, потребность в нитратах, увеличивать толерантность к физическим нагрузкам. Все описанные эффекты препарата объяснены с точки зрения влияния его на процессы бета-окисления жирных кислот [137-139].

Таким образом, несмотря на перспективность применения р-fox ингибиторов СЖК у больных СД, к настоящему времени нет данных о других органопротективных свойствах триметазидина, которые также необходимы для этой категории пациентов (нефропротективность, возможность влияния на течение ретинопатии, нейропатии и т. д.)

Мельдоний — 3- (2,2,2-триметилгидразин) пропионат (Милдронат, “Гриндекс”) уменьшает интенсивность бета — окисления свободных жирных кислот посредством предотвращения поступления их в митохондрии: ограничивает транспорт через мембраны митохондрий только длинноцепочечных жирных кислот, в то время как короткоцепочечные могут свободно проникать в митохондрии и окисляться там, при этом не происходит накопления недоокисленных жирных кислот внутри митохондрий [140]. Это означает, что милдронат практически не способен оказывать токсическое действие на дыхание митохондрий, так как блокирует окисление не всех жирных кислот [141]. Это происходит в силу того, что милдронат тормозит поступление в клетку карнитина, с помощью которого обеспечивается перенос длинноцепочечных жирных кислот через мембрану. Являясь одним из сильнейших обратимых ингибиторов гамма-бутиробетаингидроксилазы, которая катализирует конверсию гамма-бутиробетаина в карнитин, мельдоний тем самым снижает карнитин — зависимый транспорт жирных кислот в митохондрии мышечной ткани [142]. Снижение содержания L-карнитина в тканях не сопровождается развитием кардио — и гепатотоксичности [143].

Как и для всех р-fox ингибиторов, мельдонию присуща высокая антиишемическая эффективность, что продемонстрировано в целом ряде исследований последних лет при стенокардии, инфаркте миокарда, аортокоронарном шунтировании. Отмечено положительное действие его на толерантность к физической нагрузке, уменьшение клинических проявлений стенокардии, снижение потребления нитратов [144 — 153]. Особый интерес представляют результаты недавно завершеного международного, многоцентрового, рандомизированного, двойного — слепого, плацебо-контролируемого клинического исследования — МИЛСС II (Оценка эффективности и безопасности Милдроната при терапии хронической коронарной болезни сердца (стабильной стенокардии), в котором было продемонстрировано, что стандартная терапия в сочетании с применением Милдроната повышает толерантность пациентов к физической нагрузке, уве-

личивает время до возникновения приступа стенокардии, увеличивает время до возникновения депрессии сегмента ST, улучшает качество жизни пациентов.

Переход нормального метаболизма на анаэробный путь в условиях ишемии, а также накопление избыточного количества свободных жирных кислот при восстановлении коронарного кровотока способствует ряду патобиохимических и патофизиологических изменений, приводящих к изменению биоэлектрической активности кардиомиоцитов и развитию опасных нарушений ритма сердца. Возможность коррекции вышеописанных патологических изменений была продемонстрирована в исследовании Гордеева И.Г. с соавт. [147], что подтверждает ранее отмеченный антиаритмогенный эффект и возможность влияния милдроната на возбудимость миокарда [154, 155].

В эксперименте и клинике показано, что мельдоний способен оказывать положительное влияние на дисфункцию эндотелия [156, 157], что может быть достаточно клинически важным для больных СД, поскольку стимуляция выработки оксида азота посредством влияния мельдония на накопление гамма — бутиробетаина приводит к нормализации функционального состояния эндотелия и, соответственно, к нормализации сосудистого тонуса. Рассматривается и иной механизм повышения биодоступности оксида азота на фоне применения мельдония — уменьшение интенсивности его свободно — радикальной инактивации [158]. Помимо того, мельдоний проявляет и другие сосудистые эффекты: уменьшает периферическое сопротивление сосудов, устраняет вазоспазм, вызванный адреналином и ангиотензином [141, 155, 159, 160]. Вышеописанные свойства препарата (в сочетании с улучшением энергетического обмена в миокарде) позволили успешно использовать его в комплексной терапии ХСН с улучшением систоло-диастолической функции [148, 161-164], в том числе и у больных СД [165]. У пациентов с ХСН и СД, дополнительно принимающих милдронат в суточной дозе 1000 мг в комплексной терапии основной кардиоваскулярной патологии, отмечено повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение качества жизни в основном за счет уменьшения симптомов ХСН и ограничений в повседневной жизни, хотя применение препарата не сопровождалось изменениями гемодинамических показателей (артериального давления, частоты сердечных сокращений). В этом же исследовании отмечена тенденция снижения под влиянием Милдроната гликированного гемоглобина в крови, положительное влияние его на липидный профиль, что выражалось в достоверном снижении уровня триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП).

Фармакологическая эффективность мельдония не ограничивается его влиянием на процессы бета – окисления СЖК. Он обладает антиоксидантным эффектом [157, 166], тормозит агрегацию тромбоцитов, что позволяет использовать его в лечении большого числа заболеваний. Интересны данные, полученные в ходе исследования MI&CI о возможности использования милдроната при заболеваниях периферических артерий [167]. Отмечен достоверный прирост показателя абсолютного расстояния перемежающейся хромоты, увеличение начального расстояния перемежающейся хромоты независимо от возраста. Отмеченные эффекты сохранялись и через 1 месяц после отмены препарата. Данные, полученные в ходе этого исследования, позволяют рассматривать милдронат как весьма перспективный у больных СД 2 типа, у которых облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей встречается в 3–4 раза чаще, чем в общей популяции [168].

Было высказано предположение, что, тормозя транспорт жирных кислот и, следовательно, и их окисление, влияя на NO и эндотелий – зависимую вазодилатацию [169], можно адаптировать (прекондиционировать) к кислородной недостаточности не только клетки сердечной мышцы, но и мозга [142]. Полученные экспериментальные данные [170] позволили использовать милдронат как нейропротективный препарат [171–175]. Нейропротекторное действие милдроната охватывает острые ишемические повреждения мозга (инфаркты мозга) и дисциркуляторную энцефалопатию и обусловлено, прежде всего, его антиоксидантным эффектом, основу которого составляют стимуляция естественных ферментных реакций и способность его проникновения через гематоэнцефалический барьер. Мельдоний уменьшает интенсивность перекисного окисления липидов и повышает активность эндогенных антиоксидантов у больных с хронической цереброваскулярной патологией [158, 172–175], в том числе и у больных сахарным диабетом [173]. В проведенном исследовании отмечено улучшение когнитивных функций у больных СД и оптимизация электрофизиологических функций.

Установлено достоверное положительное влияние милдроната на течение диабетической периферической (сенсомоторной) нейропатии, что проявлялось улучшением электрофизиологических свойств нервного волокна, оптимизацией кислородного баланса тканей [176, 177]. В этом же исследовании продемонстрирован благоприятный эффект мельдония на показатели углеводного и липидного обменов, улучшение качества жизни пациентов с диабетической периферической нейропатией.

Важным фармакологическим свойством мельдония у больных СД является отмеченный в работе Стаценко М.Е. с соавт. эффект влияния его на тече-

ние диабетической автономной кардиальной нейропатии. Продемонстрирована возможность коррекции нарушений variability сердечного ритма с уменьшением симпатического влияния на сердечно-сосудистую систему при лечении милдронатом [178]. Учитывая, что наличие клинически манифестирующей АKN свидетельствует о высоком риске развития острого коронарного синдрома и фатальных аритмий, уменьшение дисбаланса симпато – парасимпатических влияний на сердце является позитивным фактором вторичной профилактики фатальных осложнений у больных СД. В этом же исследовании была подтверждена способность милдроната увеличивать глобальную сократимость миокарда и уменьшать выраженность диастолической дисфункции левого желудочка (патогномичного признака диабетической кардиомиопатии).

Как было сказано ранее, важную роль в поражении органов-мишеней при СД играет нарушение энергетического внутриклеточного обмена и активация свободно-радикальных процессов, ведущих к развитию эндотелиальной дисфункции, микро- и макроангиопатиям. Учитывая, что цитопротекторы способны позитивно воздействовать на развитие указанных ключевых патологических механизмов формирования поражения органов – мишеней, применение цитопротекторов при лечении микроангиопатий представляется актуальным.

Проведенные до настоящего времени исследования по оценке эффективности применения мельдония для лечения микрососудистых осложнений СД показали целесообразность его включения в комплексное лечение диабетической ретинопатии [179], положительное влияние на течение диабетической нефропатии. Включение милдроната в комплексное лечение ХСН у больных СД сопровождалось статистически значимым снижением степени выраженности альбуминурии, увеличением клиренса креатинина, положительным влиянием на состояние внутриклубочковой гемодинамики – уменьшением количества больных с истощенным функциональным почечным резервом. Проведенный в работе корреляционный анализ выявил зависимость улучшения функции почек параллельно улучшению кардиогемодинамики [180].

Нельзя не отметить возможность реализации дополнительного положительного клинического эффекта у больных СД через влияние мельдония на метаболизм глюкозы. В эксперименте показано, что милдронат стимулирует выработку инсулина в ответ на введение глюкозы и скорость утилизации глюкозы в ходе теста толерантности к глюкозе, а также индуцированное инсулином поглощение 2-деоксиглюкозы кардиомиоцитами [181]. При экспериментальном СД 2 типа милдронат снижал концентрацию L-карнитина в плазме экспериментальных животных, натошаковую и постпрандиаль-

ную гипергликемию, ингибировал кумуляцию фруктозамина и нивелировал нарушения болевой чувствительности. На уровне аорты улучшал контрактильную функцию на фоне введения фенилэфрина [182]. Отмеченные в эксперименте результаты получили подтверждение в клинических исследованиях, которые продемонстрировали достоверное влияние милдроната на уровень гликированного гемоглобина у больных СД 2 типа с хронической сердечной недостаточностью [183, 184].

В эксперименте и в клинических исследованиях отмечен положительный эффект мельдония на метаболизм липидов. Отмечено, что длительное введение милдроната уменьшает размер атеросклеротической бляшки в аорте и содержание L-карнитина в тканях аорты [185], достоверно положительно влияет на показатели липидограммы как в эксперименте, так и при использовании в комбинированном лечении больных СД [183, 184, 186]. В этих же работах еще раз продемонстрирована возможность влияния мельдония на выраженность процессов перекисного окис-

ления липидов и активность антиоксидантных ферментов — каталазы и супероксиддисмутазы.

Безусловно, что выявленная способность мельдония достоверно снижать степень выраженности инсулинорезистентности также найдет достойное применение в клинической практике лечения сердечно-сосудистых осложнений больных СД. В исследовании, посвященном оценке эффективности мельдония в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии у больных с метаболическим синдромом показано, что препарат может снижать уровень инсулина крови, что сопровождается достоверным снижением индекса НОМА [187].

Таким образом, представленный обзор литературных данных позволяет предположить, что р-FOX-ингибиторы займут достойное место в лечении сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа не только в связи с их кардиопротективными, но и выявленными дополнительными органопротективными свойствами.

Литература

1. Zimmet P., Ekoé J-M, Williams, R. Chichester: The Epidemiology of Diabetes Mellitus: An International Perspective. International Journal of Epidemiology 2002; 31: 878.
2. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998; 317: 703–713.
3. Дедов И.И. Диабет как фактор риска сердечно — сосудистых заболеваний. Сердечная недостаточность 2003; 1: 12–15.
4. American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; Juvenile Diabetes Foundation International; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease; American Heart Association. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. Circulation 1999; 100: 1132–1133.
5. Rosano G.M. et al. Metabolic therapy for patients with diabetes mellitus and coronary artery disease. Amer. J. Cardiology 2006; 98: 14–18.
6. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D. et al. for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993; 16: 434–444.
7. Despres J.P., Lamarche B., Mauriege P., et al. Risk factors for ischaemic heart disease: is it time to measure insulin? Eur Heart J 1996; 17: 1453–1454.
8. Caballero A.E. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. Obes. Res. 2003; 11: 1278–1289.
9. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. Br Med J 1998; 317: 703–713.
10. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М.: Универсум Паблишинг, 2003.
11. Ярек — Мартынова И.Р., Шестакова М.В. Сахарный диабет и эндотелиальная дисфункция. Сах. диабет. 2004; 2: 48–52.
12. Trost S., Pratley R., Sobel B. Impaired fibrinolysis and risk for cardiovascular disease in the metabolic syndrome and type 2 diabetes. Current Diabetes Reports 2006; 6: 47–54.
13. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2003; 23: 168–175.
14. Randriamboavonjy V., Fleming I. Insulin, insulin resistance, and platelet signaling in diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 528–530.
15. Dickinson S., Brand-Miller J. Glycemic index, postprandial glycemia and cardiovascular disease. Curr Opin Lipidol. 2005; 16(1):69–75.
16. Chien K.L., Lee B.C., Lin H.J., et al. Association of fasting and postprandial hyperglycemia on the risk of cardiovascular and all-cause death among non-diabetic Chinese. Diabetes Res Clin Pract. 2009; 83(2): 47–50.
17. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. Diabetic Med. 16. 1999.
18. Barret-Connor E. Awards and Named Lecturers at the American Heart Association 69th Scientific Sessions. Cardiovascular News Circulation 1997; 95(5):1091–1094.
19. Qiao Q., Tuomilehto J., Borch-Johnsen K. Post-challenge hyperglycaemia is associated with premature death and macrovascular complications. Diabetologia 2003; 46 Suppl 1: 17–21.
20. Gao W., Qiao Q., Tuomilehto J. Post-challenge hyperglycaemia rather than fasting hyperglycaemia is an independent risk factor of cardiovascular disease events. Clin Lab. 2004; 50(9–10):609–15.
21. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352:837.
22. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. New Engl. J. Med. 2008; 358: 2545–2559.
23. Александров А.А. Сахарный диабет: болезнь ‘взрывающихся’ бляшек. Consilium Medicum 2001; 1:4 –10.
24. Ingelsson E., Sundstrom J., Arnlov J., Zethelius B., Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. JAMA. 2005; 294: 334–341.
25. Gianluca Perseghin, Georgia Ntali, Francesco De Cobelli, Guido Lattuada, et al. Abnormal Left Ventricular Energy Metabolism in Obese Men With Preserved Systolic and Diastolic Functions Is Associated With Insulin Resistance. Diabetes Care 2007 30:1520–1526.
26. Witteles Ronald M, Fowler Michael B. Insulin-Resistant Cardiomyopathy: Clinical Evidence, Mechanisms, and Treatment Options. J Am Coll Cardiol. 2008; 51(2):93–102.
27. Stender M., Eaton S., Clark D., Hopkinson P. Cardiovascular risk factors and outcomes in type 2 diabetes patients in primary care. The future of diabetes care. Selected Abstracts of the 36th Annual Meeting from the European Association for the Study of Diabetes, 2000; poster 1073:9.
28. Chisolm G.M., Irwin K.C., Penn M.S. Lipoprotein oxidation and lipoprotein-induced cell injury in diabetes. Diabetes. 1992; 41 Suppl 2:61–66.

29. Ehara S., Ueda M., Naruko T., et al. Pathophysiological role of oxidized low-density lipoprotein in plaque instability in coronary artery diseases. *Journal of Diabetes and its Complications* 2002;16 (1): 60-64.
30. Matsumoto Tetsuya, Takashima Hiroyuki, Ohira Naoto., et al. Plasma level of oxidized low-density lipoprotein is an independent determinant of coronary macrovasomotor and microvasomotor responses induced by bradykinin. *Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44:451-457.
31. Morrison A., Hokanson John E. The independent relationship between triglycerides and coronary heart disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2009; 5: 89-95.
32. Rutger W. van der Meer, Luuk J. Rijzewijk, Michaela Diamant, et al. The ageing male heart: myocardial triglyceride content as independent predictor of diastolic function. *European Heart Journal* 2008; 29: 1516-1522.
33. Timothy D. Wiggins, Kelli A. Sullivan, Rodica Pop-Busui et al. Elevated Triglycerides Correlate With Progression of Diabetic Neuropathy. *Diabetes* July 2009; 58 (7):1634-1640.
34. Voulgari C., Psallas M., Kokkinos A., et al. The association between cardiac autonomic neuropathy with metabolic and other factors in subjects with type 1 and type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2010; 11: [Epub ahead of print].
35. Suskin N., McKelvie R.S., Burns R.J., et al. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:1368-1375.
36. Miles J.M., Nelson R.H. Contribution of triglyceride-rich lipoproteins to plasma free fatty acids. *Horm Metab Res.* 2007; 39 (10):726 – 729.
37. Bell D. S.H. Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2003, 26:2949-2951.
38. Candido R., Forbes J.M., Thomas M.C., et al. A breaker of advanced glycation end products attenuates diabetes-induced myocardial structural changes. *Circ Res* 2003; 92:785-792.
39. Young M.E., McNulty P., Taegtmeyer H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes. Part II. Potential mechanisms. *Circulation* 2002; 105:1861-1870.
40. Leichman J.G., Aguilar D., King T.M. et al. Association of plasma free fatty acids and left ventricular diastolic function in patients with clinically severe obesity. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84 (2):336-341.

С остальными источниками (41-187) можно ознакомиться в редакции.

Поступила 16/03 – 2011

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: mestatsenko@rambler.ru
Тел.: (8442) 97-31-48

[Стаценко М.Е. (*контактное лицо) – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Туркина С.В. – к.м.н., доцент кафедры, Толстов С.Н. – врач-кардиолог].