

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ ИНГИБИТОРАМИ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

К.С. Лексина, Н.Ю. Тимофеева, В.С. Задюченко, Г.Г. Шехян, К.А. Алдушина

Кафедра терапии и семейной медицины Московского государственного медико-стоматологического университета

Оксидативный стресс и возможности его коррекции ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента у больных инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

К.С. Лексина, Н.Ю. Тимофеева, В.С. Задюченко, Г.Г. Шехян, К.А. Алдушина

Кафедра терапии и семейной медицины, Московский государственный медико-стоматологический университет

В обзоре освещены современные представления о механизмах нарушения функции сердечно-сосудистой системы у больных с сахарным диабетом 2 типа. Особое внимание уделено роли оксидативного стресса в развитии ишемии миокарда, реперфузионного синдрома, эндотелиальной дисфункции, атерогенеза. Приведены данные, указывающие, что современный ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, зозеноприл, обладает не только высокой кардио- и вазопротективной активностью, но и дополнительными антиоксидантными свойствами, что позволяет использовать его у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сахарный диабет, оксидативный стресс, зозеноприл

РФК 2007; 2:53-58

Oxidative stress and possibility to correct it with angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with myocardial infarction associated with diabetes mellitus type 2

K.S. Lexina, N.Y. Timofeeva, V.S. Zadionchenko, G.G. Shehian, K.A. Aldushina

Chair of therapy and family medicine, Moscow State medico-stomatological University

The review is devoted to the modern data about mechanisms of cardiovascular dysfunction in patients suffering diabetes mellitus type 2, especially to the role of oxidative stress. It is determined that oxidative stress is involved in the development of myocardial ischemia, reperfusion-syndrome, endothelial dysfunction and atherogenesis. There are data that angiotensin converting enzyme inhibitor, zofenopril, has both cardio- and vasoprotective activities as well as antioxidative effect. These features are rationales to use it in patients with ischemic heart disease and diabetes mellitus.

Key words: myocardial infarction, diabetes mellitus, oxidative stress, zofenopril

Rational Pharmacother. Card. 2007; 2:53-58

В структуре общей летальности смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 46%, из которых 50% приходится на долю ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2]. Только в Москве по этой причине ежегодно умирают 80 тыс. человек, а в России - более 1 200 000, причем уязвимы не только люди старшего возраста, но и самая деятельная, активная часть населения среднего и даже молодого возраста.

Ряд международных исследований (UKPDS, HOPE, DIGAMI, MRFIT, ARICS), проведенных в разных странах, продемонстрировал, что сахарный диабет (СД) является настолько мощным фактором риска развития кардиальной патологии, что его можно приравнять к эквивалентам ИБС [3-7].

Частота заболеваемости ИБС, в частности, острым инфарктом миокарда (ОИМ), у больных с СД намного выше, чем у лиц без СД [8, 9]. У первой группы пациентов выше необходимость инвазивных вмешательств и вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений [10, 11]. По данным исследования GUSTO, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) у больных ОИМ в сочетании с СД развивается в 2 раза чаще [7, 8].

Американская диабетическая ассоциация (АДА,

1999) констатировала, что, несмотря на значительные успехи в терапии, смертность больных СД от ИБС лишь незначительно снизилась, в то время как в общей популяции лиц без СД снижение смертности составило более 30%. Эти данные подтверждаются результатами многочисленных исследований (SOLVD, SAVE, ATLAS, RESOLVD и др.).

Причинами столь высокой заболеваемости и смертности больных СД от ИБС является тот факт, что, помимо общих для всей популяции механизмов развития коронарной патологии, имеются специфические факторы, характерные только для СД [3, 4].

Метаболические процессы в сердце при сахарном диабете

При СД в сердце происходит ряд метаболических процессов, которые усугубляют неблагоприятное клиническое течение и исход ОИМ. Среди метаболических расстройств при сахарном диабете в кардиомиоцитах (КМЦ) главенствующее положение занимают нарушения энергетического обмена, обусловленные абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью [12]. Из-за уменьшения действия инсулина на жировую

ткань в крови значительно повышается содержание жирных кислот и их поступление в клетки миокарда, а изменения активности цитозольных ферментов создают условия для массивного проникновения жирных кислот в митохондрии – главные энергетические центры клеток. Поступившие в митохондрии длинноцепочечные жирные кислоты быстро включаются в процесс β -окисления, в результате которого в митохондриях происходит накопление конечного продукта процесса - ацетил-КоА, который в свою очередь угнетает активность митохондриального пируватдегидрогеназного комплекса, блокирует превращение пирувата и дальнейшее окислительное фосфорилирование продуктов обмена глюкозы [13]. Происходит разобщение процессов гликолиза в цитозоле и окислительного фосфорилирования глюкозы в митохондриях [14-18].

Последствия выключения окислительного фосфорилирования глюкозы, угнетения гликолиза и резкого преобладания жирных кислот в энергетическом обмене диабетического миокарда ведут к нарушению его функционирования. Кроме того, жирные кислоты являются наиболее кислородоемким субстратом процессов окисления в миокарде. Это связано с рядом причин [19]. Во-первых, при окислении жирных кислот на производство каждой молекулы АТФ затрачивается на 12% больше кислорода [20,21]. Во-вторых, жирные кислоты оказывают разобщающий эффект на процессы в дыхательной цепи. В связи с этим часть энергии окислительного фосфорилирования рассеивается в виде тепла [19]. В-третьих, кислород дополнительно используется для обеспечения синтеза триглицеридов из жирных кислот [5,19]. Также было замечено, что подавление гликолиза приводит к накоплению кальция в кардиомиоцитах, провоцирует миокардиальную контрактуру и нарушение сократительной способности миокарда [22-25].

Таким образом, в энергетическом обмене миокарда больных СД резко преобладают жирные кислоты, что ведет к кислородозатратному типу энергообмена.

И при СД, и при ИБС соответствующий комплекс изменений в конечном итоге возникает из-за неспособности митохондрий миокарда окислить все поступающие туда жирные кислоты. При СД это происходит, в основном, из-за значительного усиления внутримитохондриального транспорта жирных кислот из цитозоля кардиомиоцита, а при ИБС – из-за резкого снижения поступления в митохондрии кислорода вследствие критического снижения коронарного кровотока.

Эндотелиальная дисфункция

У пациентов с СД 2 типа имеет место значительная эндотелиальная дисфункция [26,27], ранние проявления которой выражаются в появлении специфических молекул на поверхности эндотелиальных клеток. Мо-

ноциты и Т- лимфоциты прикрепляются к этим молекулам и мигрируют в субэндотелиальное пространство. Моноциты, проникая в артериальную стенку и превращаясь в макрофаги, участвуют в выработке антигенов для Т- лимфоцитов, образовании цитокинов и молекул, регулирующих рост эндотелиальных клеток. Идентификация макрофагов и Т- лимфоцитов в артериальной стенке при эндотелиальной дисфункции свидетельствует о наличии слабовыраженной воспалительной реакции.

В физиологических условиях сосудистый эндотелий весьма чувствителен к инсулину, который оказывает вазодилатирующее, антитромботическое и ингибирующее действие на рост клеток. При СД отмечается резистентность сосудистого эндотелия к действию инсулина. С. Rask-Madsen и соавт. показали, что у больных ИБС и СД 2 типа дополнительный, вызванный инсулином вазодилататорный ответ отсутствует, что свидетельствует о снижении чувствительности эндотелия к действию инсулина [28]. Эти результаты подтверждают важную роль инсулинорезистентности в патогенезе ИБС, в том числе инфаркта миокарда у больных СД 2 типа.

Роль оксидативного стресса

В последние годы в фундаментальной кардиологии большой интерес вызывает окислительный или оксидативный стресс, которому отводится ключевая роль в инициации повреждения эндотелия. Оксидативный стресс связан с резкой интенсификацией свободно-радикальных процессов в организме и является следствием усиленного образования активных форм кислорода (АФК) – супероксидного анион-радикала ($O_2^\bullet$), гидроксил-радикала ($HO^\bullet$) и оксида азота ($NO^\bullet$), а также потенциальных эндогенных прооксидантов (таких как пероксид водорода – H_2O_2 , гипохлорная кислота – $HClO$, пероксинитрит – $ONOO_2^-$, липогидропероксиды – $LOOH$) и органических свободных радикалов (прежде всего ненасыщенных липидов – $L^\bullet$, $LO_2^\bullet$ и $LO^\bullet$) [29-34].

Согласно современным представлениям, многие жизненно важные метаболические и физиологические процессы, протекающие в организме, тесно связаны со свободно-радикальным окислением (СРО), которое является необходимым звеном обмена веществ, принимает участие в аккумуляции и биотрансформации энергии, модификации физико-химических свойств биологических мембран, осуществляет защитные функции (окисление чужеродных соединений), влияет на иммунитет и передачу информации, обеспечивая, таким образом, нормальную жизнедеятельность организма.

Важную роль в регуляции свободнорадикальных процессов в клетке играют высокомолекулярные биоантиоксиданты – антиоксидантные ферменты, такие как супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, ответственные

за образование и метаболизм активных форм кислорода; системы, утилизирующие перекисные продукты [глутатионпероксидазы (GSH-пероксидазы), глутатион-S-трансферазы (GSH-трансферазы)], а также NAD(H)H-, глутатион- и аскорбатзависимые ферментные системы биорегенерации антиоксидантов и окисленного глутатиона; перехватчики активных форм кислорода (метионин, гистамин); биоантиоксиданты (токоферол, убихинон, церулоплазмин) [31-35].

Известно, что на стадии необратимой ишемии и некроза миокарда вследствие увеличения образования активных форм кислорода на фоне необратимого ингибирования активности антиоксидантных ферментов возникает окислительный стресс.

Доказана роль перекисного окисления липидов (ПОЛ) в патогенезе развития ишемии миокарда и реперфузии ишемизированных кардиомиоцитов, что сопровождается «всплеском» свободнорадикальных процессов и утяжелением этих состояний. Одним из механизмов увеличения содержания продуктов ПОЛ при ишемии миокарда является ингибирование активности антиоксидантных ферментов, прежде всего – глутатионпероксидазы (ГП) и супероксиддисмутазы (СОД) в ишемизированной ткани. При истощении пула антиоксидантов ПОЛ приобретает неконтролируемый характер и вызывает прогрессирующее повреждение кардиомиоцитов, их гибель и, как следствие, снижение функциональных свойств миокарда.

При развитии ишемии происходит нарушение процесса β -окисления жирных кислот в митохондриях, в результате чего накапливаются недоокисленные активированные формы жирных кислот, оказывающие токсическое воздействие на мембраны кардиомиоцитов и являющиеся предпочтительными продуктами для ПОЛ. В соответствии с результатами ряда исследований установлено, что атерогенные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) являются классом атерогенных липопротеидов плазмы крови, наиболее подверженных свободнорадикальному окислению. Их окисление сопровождается изменением структуры частицы ЛПНП. Липопротеины (ЛПН) с дефектной конформацией частицы активно захватываются макрофагами и трансформируются в богатые липидами «пенистые клетки» и секретируют хемотактический белок и фактор, стимулирующий колониобразование, что приводит к концентрированию перегруженных липидами клеток с образованием липидных пятен и полос [36,37]. Из изложенного становится понятной важная роль окисленных ЛПН в формировании предатеросклеротических липоидозных повреждений сосудистой стенки, развитии эндотелиальной дисфункции и нарушении микроциркуляции.

Известно, что степень липидной перекиссации прямо пропорциональна степени тяжести патологиче-

ского процесса в коронарных сосудах.

Таким образом, детоксикация АФК и свободных радикалов в клетке представляет собой сложный многоступенчатый процесс, в котором участвуют низкомолекулярные антиоксиданты и антиоксидантные ферменты, в том числе поставляющие кофакторы для биорегенерации липидных антиоксидантов и восстановления органических гидропероксидов [32-35]. Нарушение функционирования любого звена этой слаженной многоступенчатой системы, контролирующей каскад свободнорадикальных реакций, неизбежно отразится на эффективности процессов детоксикации АФК и свободных радикалов в клетке и может привести к возникновению окислительного стресса и связанных с ним необратимых повреждений.

Исходя из сказанного, изучение возможностей вазопротективной терапии и активации антиоксидантных систем, определяющих устойчивость миокарда к повреждениям у больных ОИМ и СД, представляется весьма важным.

Ингибиторы АПФ – возможности коррекции оксидативного стресса

Данные международных (SOLVD, CONSENSUS II, ISIS-4, GISSI, CCS-1) и селективных (AIRE, TRACE, SAVE) исследований определили ключевую роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) в медикаментозном лечении больных ИМ и необходимость их дифференцированного назначения, так как данная группа препаратов замедляет постинфарктное ремоделирование сердца, предупреждает развитие ХСН и увеличивает продолжительность жизни пациентов.

Максимальный эффект наблюдался у пациентов повышенного риска (ФВ ЛЖ < 40%, дилатация ЛЖ, обширный передний ИМ, наличие клинически выраженной СН).

О целесообразности раннего назначения иАПФ при ИМ свидетельствует ряд исследований, в которых продемонстрировано снижение риска смерти при их применении в первые 36-42 ч ИМ [38,39].

Обычно активация ренин-ангиотензин альдостероновой системы (РААС) наступает в течение первых 72 ч от начала ИМ и наблюдается практически у всех больных. За счет блокады образования ангиотензина II (АТII) иАПФ тормозят процессы структурной и функциональной перестройки (ремоделирования сердца), которые активизируются уже в самые ранние сроки ИМ.

Применение препаратов с высокой тканевой специфичностью способствует регуляции функции эндотелия, сосудистой системы в целом и повышает уровень брадикинина, который является мощным стимулятором продукции NO.

Кроме того, иАПФ снижают окислительный стресс, уменьшая генерацию АТII, стимулирующего эндоте-

лиальную NAD(P)H-оксидазу, продуцирующую свободные радикалы супероксидных анионов, в результате чего активируется протективная эндотелиальная система NO [40].

Таким образом, ингибирование ангиотензинпревращающего фермента восстанавливает баланс между двумя вазоактивными системами: ангиотензином II и оксидом азота [41]. Последний, кроме мощной вазодилатации, предупреждает агрегацию тромбоцитов и активацию ряда клеток (особенно моноцитов, способных трансформироваться в липидсодержащие макрофаги), а также тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток – неотъемлемого компонента сосудистого ремоделирования и атеросклеротического поражения артерий [41,42,43]. Все эти положительные свойства делают иАПФ препаратами первой линии в лечении ИМ.

В клинической группе пациентов с метаболическим синдромом (МС) и сахарным диабетом 2 типа иАПФ обладают рядом преимуществ: снижение инсулинорезистентности (ИР), улучшение гликемического контроля, отсутствие отрицательного влияния на липидный и пуриновый обмены, нефропротективное действие [44]. По данным ряда клинических (HOPE, CAPP, ALLHAT) и экспериментальных исследований, иАПФ способны повышать чувствительность периферических тканей к инсулину и снижать количество новых случаев СД 2 типа у больных АГ [44,45]. Возможно, механизм снижения ИР под воздействием иАПФ связан с их способностью корректировать эндотелиальную дисфункцию посредством уменьшения ангиотензина II и повышения активности кининов. Подтверждением этой гипотезы служат данные о нарушении трансэпителиального транспорта инсулина на фоне эндотелиальной дисфункции.

Количество иАПФ, используемых в настоящее время в клинической практике, насчитывает более 20. При этом молекулы ингибиторов АПФ имеют существенные структурные и функциональные различия, что обуславливает многопрофильность действия и разноплановость эффектов.

Такое разнообразие иАПФ резонно вызывает вопрос: какой препарат выбрать для терапии ИМ, одинакова ли их эффективность у различных групп больных?

В контексте нашего обзора интересно было бы остановиться на одном из препаратов, обладающем антиоксидантным эффектом.

Зофеноприл (патентованное название Зокардис®) – новый кардиопротективный и вазопротективный ингибитор АПФ, содержащий в своей молекуле сульфгидрильную группу, которая обладает способностью поглощать активные формы кислорода и обуславливает ряд дополнительных свойств, таких как коррекция эндотелиальной дисфункции, обратное развитие то-

лерантности к нитратам, противовоспалительное, противовоспалительное и противоатерогенное действие, уменьшение процессов апоптоза.

Зофеноприл является молекулой-предшественником, которая гидролизует до активного метаболита – зофеноприлата. Сульфгидрильная группа играет важную роль в реализации антиоксидантной активности этого препарата, нейтрализуя реактивные формы свободных радикалов кислорода.

По данным L. Cominacini и соавт. [46], зофеноприл демонстрирует эффект «очистки от свободных радикалов»: значительно уменьшает продукцию реактивных форм свободных радикалов кислорода и супероксид аниона в клетках, тогда как препарат сравнения эналаприл не вызывает существенных изменений этих показателей.

Защитные эффекты сульфгидрильных иАПФ от повреждения клеток свободными радикалами были также показаны в культуре эндотелиальных клеток, подвергнутых действию супероксид аниона и гидроксильного радикала. При низких концентрациях (10 μ M) сульфгидрильные иАПФ не только ограничивали клеточную гибель, но также и уменьшали степень «набухания мембран». Лизиноприл и эналаприл были неэффективны в концентрациях до 200 М. Антиоксидантный эффект перорального применения зофеноприла показан на модели атеросклероза при наследственной гиперлипидемии у кроликов, который уменьшал формирование атеросклеротической бляшки, образование пенистых клеток из макрофагов и степень окисления ЛПНП [47,48].

Протективный эффект зофеноприла в отношении функции эндотелия осуществляется также за счет воздействия на NO. Установлено, что препарат активизирует эндотелиальную NO-синтазу, ингибирует высвобождение эндотелина-1 более значимо, чем лизиноприл и эналаприл [47]. В исследованиях A.W. Scribner с соавт. [40] и H. Buikema с соавт. [49] показано, что зофеноприл стимулирует выработку NO из эндотелиальных клеток в большей степени, чем каптоприл и эналаприл.

Органопротективные эффекты зофеноприла, выявленные в исследованиях «in vitro», были подтверждены в клиническом исследовании SMILE, где оценивалось влияние зофеноприла на смертность и частоту развития СН у пациентов с ИМ. Было включено 1556 пациентов из группы высокого риска, не получавших тромболитической терапии вследствие поздней госпитализации или наличия противопоказаний. Пациентов с передним ИМ рандомизировали для получения 7,5 мг зофеноприла или плацебо в течение 24 часов после развития клинических проявлений ИМ с титрованием дозы по уровню САД (>100 мм рт.ст.). Назначение зофеноприла по сравнению с плацебо при остром инфаркте миокарда снизило комбинированный показа-

тель смертности и развития застойной СН на 34 % ($p=0,018$). В течение 6 недель терапии риск смерти от любых причин снизился на 22 %; на 29% уменьшилась летальность в течение первого года от развития ИМ. Эти данные были сопоставимы с результатами исследования GISSI-3, AIREX и в особенности ISIS-4, в котором наибольшая степень клинического эффекта от лечения каптоприлом наблюдалась при остром переднем ИМ в отсутствие тромбоза. Показатель ранней смертности в первые 24 ч был еще более значимым и снизился в группе зофеноприла на 46% ($p=0,018$), что также сопоставимо с данными упомянутых исследований. Можно предположить, что наибольший эффект от подавления АПФ, который можно получить в раннюю фазу ИМ, нельзя объяснить только предотвращением ремоделирования ЛЖ, которое обычно наблюдается при лечении застойной СН ингибиторами АПФ, а следует, вероятно, считать результатом взаимодействия ряда кардиопротективных механизмов [52].

Помимо клинической эффективности при ИМ, зофеноприл продемонстрировал удовлетворительный профиль безопасности. В исследовании SMILE частота развития артериальной гипотонии на фоне приема зофеноприла была выше, чем на фоне плацебо (17,1% против 8,9%; $p<0,001$), но это нежелательное явление только в небольшом количестве случаев стало причиной отмены лечения (3,9% против 2,7%). Тяжелые нежелательные явления при лечении зофеноприлом развивались несколько реже, чем на фоне плацебо (15,7% против 17,3%) [50].

Исследование SMILE-2 было проведено у 1024 пациентов с ИМ (менее 12 ч после развития симптомов) на фоне тромбоза; основная цель исследования — сравнить частоту развития выраженной лекарственной артериальной гипотонии (определяемой как САД $<$ 90 мм рт.ст.) у пациентов, получающих зофеноприл по 30-60 мг/сут и лизиноприл по 5-10 мг/сут (эффективность лизиноприла при ОИМ была доказана в исследовании GISSI-3). Оба препарата назначали в течение 12 ч после окончания тромбоза и в соответствии с рандомизированным двойным слепым протоколом исследования. Как показали результаты ис-

следования SMILE-2, общая частота развития выраженной гипотонии при лечении зофеноприлом оказалась несколько ниже (10,9%), чем при лечении лизиноприлом (11,7%). Частота развития выраженной лекарственной гипотонии (первичный критерий исхода) была статистически значимо ниже при лечении зофеноприлом (6,7% против 9,8%; $p = 0,048$) [51].

Основная цель исследования SMILE-ISCHEMIA — оценить влияние зофеноприла на «общую ишемическую нагрузку» после тромбоза по поводу ИМ при сохранной систолической функции ЛЖ. Предварительные результаты свидетельствуют о противоишемическом действии зофеноприла и указывают на статистически значимо меньшую частоту развития снижения сегмента ST при холтеровском мониторировании ЭКГ [52].

В исследовании SMILE-4 была проведена оценка влияния 12-месячной терапии зофеноприлом или рамиприлом в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК) на систолическую дисфункцию левого желудочка у 900 пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда.

Таким образом, зофеноприл является иАПФ с высокой тканевой аффинностью, обладает кардио- и вазопротективными свойствами с дополнительными преимуществами в виде высокой антиоксидантной активности, что позволяет использовать его для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. На основании данных целого ряда клинических исследований доказана высокая эффективность зофеноприла у пациентов с острым инфарктом миокарда при хорошем профиле переносимости.

В литературе мало данных о терапии зофеноприлом больных СД и ИБС (ИМ). Так, в исследовании SMILE было показано, что у больных СД 2 типа зофеноприл улучшает прогноз в ранние сроки после ИМ в большей степени, чем у больных без СД [53]. С нашей точки зрения, изучение данной проблемы представляется весьма актуальным, учитывая важную роль оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции в формировании ИБС и ИМ у больных СД. Выявление особенностей течения ИМ у пациентов данной категории и эффективности зофеноприла остается открытой темой.

Литература

1. Профилактика неинфекционных болезней: опыт и перспективы. Под ред. Е. Лепарского. ВОЗ, Женева, 1991.
2. Задионченко В.С., Яковлева М.С., Шехян Г.Г., Миронова М.А. Применение карведилола в комплексной терапии больных инфарктом миокарда с зубцом Q. Тер арх 2005;477(8):14-9.
3. Haffner S.M., Lehto S., Ronnema T., et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:229-34.
4. Melchior T, Kober L, Madsen CR, et al. Accelerating impact of diabetes mellitus on mortality in the years following an acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation. Eur Heart J 2000;21:1937-43.
5. Дедов И.И., Александров А.А. Диабетическое сердце: Causa Magna. Сердце 2004;3(1):5-8.
6. Панченко Е.П. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет - коварный тандем. Сердце 2004; 3(1): 9-12.
7. Stamler J, Vaccaro O, Neaton J, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. Diabetes Care 1993;16:433-44.
8. Clark CM Jr, Perry RC. Type 2 diabetes and macrovascular disease: epidemiology and etiology. Am Heart J 1999;138(5 Pt 1):S330-3.
9. Torp-Pedersen C, Rask-Madsen C, Gustafsson I, et al. Diabetes mellitus and cardiovascular risk: just another risk factor? Eur Heart J Suppl 2003;5:F26-32.

10. Granger CB, Califf RM, Young S, et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:920-5.
11. Timmis AD. Diabetic heart disease: clinical considerations. *Heart* 2001;85:463-9.
12. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JC, et al. Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the CUSTO-1 experience. *J Am Coll Cardiol* 1999;28:1661-9.
13. Mokhtar N., Lavoie J-P, Rousseau-Mignerot S., Nadeau A. Physical training reverses defect in myocardial energy production in heart of chronically diabetic rats. *Diabetes* 1993;42:686-7.
14. Hail JL, Stanley WS, Lopaschuk GD, et al. Impaired pyruvate oxidation but not glucose uptake in diabetic pig heart during dobutamine stress. *Am J Physiol* 1996;271:H2320-9.
15. Chen V, Ianuzzo D, Fong BC, Spitzer JJ. The effects of acute diabetes on myocardial metabolism in rats. *Metabolism* 1984;33:1078-84.
16. Chatham JC, Forder JR. A ¹³C-NMR study of glucose oxidation in the intact functioning rat heart following diabetes-induced cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*. 1993;25(10):1203-13.
17. Wall SR, Lopaschuk GD. Glucose oxidation rates in fatty acid-perfused isolated working hearts from diabetic rats. *Biochem Biophys Acta* 1989;1006:97-103.
18. Avogaro A, Nosadini R, Doria A, et al. Myocardial metabolism in insulin-deficient diabetic humans without coronary artery disease. *Am J Physiol* 1990;258:E606-18.
19. Дедов И.И., Александров А.А. Диабетическое сердце: основные закономерности. М.: ЭНЦ РАМН, 2004.
20. Lopaschuk GD. Advantages and limitations of experimental techniques used to measure cardiac energy metabolism. *J. Nucl Cardiol* 1997;4:316-28.
21. Liepinsh E, Vilskersts R, Loca D, et al. Mildronate, an inhibitor of carnitine biosynthesis, induces an increase in gamma-butyrobetaine contents and cardioprotection in isolated rat heart infarction. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;48(6):314-9.
22. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: Медицина, 1984.
23. Opie LH. Cardiac metabolism-emergence, decline and resurgence. Part 1. *Cardiovasc Res* 1992;26:721-33.
24. Galderisi M, Anderson KM, Wilson RW, Levy D. Echocardiographic evidence for existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1991;68:85-9.
25. Stone PH, Muller JE, Hartwell T, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:49-57.
26. Cleland SJ, Petrie JR, Small M, et al. Insulin action is associated with endothelial function in hypertension and type 2 diabetes. *Hypertension* 2000;35:507-11.
27. Taylor A.A. Pathophysiology of hypertension and endothelial dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2001;30:983-97.
28. Rask-Madsen C, Ihlemann N, Krarup T, et al. Insulin therapy improves insulin-stimulated endothelial function in patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease. *Diabetes* 2001;50:2611-8.
29. Зенков Н.К., Кандалицева Н.В., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б., Просенко А.Е. Фенольные биоантиоксиданты. Новосибирск: Издательство СО РАМН, 2003.
30. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологические аспекты. Москва: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001.
31. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: PRO ET CONTRA (Пособие для врачей). Москва: РКНПК МЗ РФ, 2006.
32. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология 2000;40(7):48-61.
33. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях (Пособие для врачей). М.: РКНПК МЗ РФ, 2001.
34. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: Питер, 1999.
35. Lankin VZ, Tikhaze AK, Osis YG. Modeling the cascade of enzymatic reactions in liposomes including successive free radical peroxidation, reduction, and hydrolysis of phospholipid polyenoic acyls for studying the effect of these processes on the structural-dynamic parameters of the membranes. *Biochemistry (Mosc)* 2002;67(5):566-74.
36. Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jurgens G. The role lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med* 1992;13(4):341-90.
37. Witztum J.L., Steinberg D. Role oxidized low-density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991;88(6):1785-92.
38. Maggioni AP. ACE inhibitor treatment after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999;Suppl Q:7-10.
39. Hall AD, Murray GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Acute Infarction Ramipril Efficacy*. *Lancet* 1997;349:1493-7.
40. Scribner AW, Loscalzo J, Napoli C. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on endothelial function and oxidant stress. *Eur J Pharmacol* 2003;482(1-3):95-9.
41. Pepine CJ, Celermajer DS, Drexler H. Vascular health as a therapeutic target in cardiovascular disease. University of Florida, 1998.
42. Keidar S, Kaplan M, Hoffman A, et al. Angiotensin II stimulates macrophage-mediated lipid peroxidation of LDL. *Atherosclerosis* 1995;115:201-15.
43. Scholkens BA, Landgraf W. ACE inhibition and atherogenesis. *Can J Physiol Pharmacol*. 2002;80(4):354-9.
44. McFarlane SI, Kumar A, Sowers JR. Mechanisms by which angiotensin-converting enzyme inhibitors prevent diabetes and cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2003;91(12A):30H-37H.
45. Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004;22:1453-8.
46. Cominacini L, Pasini A, Garbin U, et al. Zofenopril inhibits the expression of adhesion molecules on endothelial cells by reducing reactive oxygen species. *Am J Hypertens* 2002;15(10 Pt 1):891-5.
47. Subissi A, Evangelista S, Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: an angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. *Cardiovasc Drug Rev* 1999;17(2):115-33.
48. de Nigris F, D'Armiento FP, Somma P, et al. Chronic treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors reduces susceptibility of plasma LDL to "in vitro" oxidation, formation of oxidation-specific epitopes in the arterial wall, and atherogenesis in apolipoprotein E knockout mice. *Int J Cardiol* 2001;81(2-3):107-15.
49. Buikema H, Monnick SH, Tio RA, et al.: Comparison of zofenopril and lisinopril to study the role of the sulfhydryl-group in improvement of endothelial dysfunction with ACE-inhibitors in experimental heart failure. *Br J Pharmacol*. 2000;130(8):1999-2007.
50. Borghi C, Borghi C., Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995;332:80-5.
51. Borghi C, Ambrosioni E; Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 Working Party. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study. *Am Heart J* 2003;145:80-7.
52. Borghi C, Ambrosioni E; Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation Study Group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)-ISCHEMIA study. *Am Heart J*. 2007;153(3):445.e7-14.
53. Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD, et al. Effects of the early ACE inhibition in diabetic nonthrombolized patients with anterior acute myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1862-8.