

ПОЛТОРАК В.В.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины», г. Харьков

ФЕНОМЕН ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ: ЭФФЕКТ ГЛЮКОЗНОГО ДИСБАЛАНСА И АНТИДИАБЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Сегодня ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной смертности в индустриальных странах (к сожалению, Украина входит в десятку стран, являющихся лидерами в этой области).

Следует отметить, что ишемия миокарда развивается при уменьшении его кровоснабжения: или за счет абсолютного снижения темпа притока («низкоприливная» или «неприливная ишемия»), или она связана с увеличенной потребностью ткани (ишемия потребности). Важной особенностью ишемии является неадекватное поступление к митохондриям кислорода для обеспечения окислительного фосфорилирования (Ganz P., Braunwald E., 1997). Как в экспериментальных моделях, так и при клинических состояниях ишемия может изменяться реперфузией, что обеспечивает поступление кислорода и метаболических субстратов с вымыванием ишемических метаболитов. Процесс реперфузии связан с последующими биохимическими структурными и функциональными изменениями в миокарде, он может определять как выживание, так и смерть клетки. Принято рассматривать ишемические/реперфузионные повреждения как комплексное явление с разными составляющими повреждения, связанными специфически с ишемией и с реперфузией (реперфузия никогда не встречается независимо от ишемии).

Ультраструктурные изменения наблюдаются в миокарде сразу после начала ишемии. Они могут быть обратимыми, если реперфузия ткани обеспечивается немедленно. Если же ишемия продолжается более 20–30 минут (без коллатерального или остаточного кровотока через связанную с инфарктом артерию), то это приводит к необратимым повреждениям ткани (состояние коагуляционного некроза) (Jennings R.V. et al., 1981).

При отсутствии реперфузии ни одно вмешательство не способно ограничить развитие инфаркта. Очевидно, что реперфузия является обязательным условием спасения ткани. Главная цель реперфузионной и реваскуляризационной терапии при наличии острого инфаркта миокарда (ОИМ) (фибринолиз, чрескожное коронарное вмешательство и срочное шунтирование артерии сосудистым трансплантатом) — спасти ткань, которая может быть обратимо повреждена в пределах ишемической зоны риска, и таким образом ограничить

выраженность некроза/апоптоза. Философия немедленной реперфузии/реваскуляризации при наличии ОИМ кратко сформирована так: «Время — это мышца, и мышца — это жизнь» (Simoons M.L. et al., 1997). Современная терапия (реперфузия/реваскуляризация) уменьшает приблизительно вдвое смертность от ОИМ. Реперфузия, однако, может вызывать последующие осложнения, такие как уменьшение сократительной функции (оглушение) и аритмию. Более того, существуют экспериментальные доказательства относительно усиления реперфузией необратимых поражений клеток, которые приводят к некрозу и апоптозу. Парадоксально, но постишемический миокард может быть ключом к разработке методов кардиопротективного вмешательства. Удивительным открытием прошлых более чем двух десятилетий стало то, что миокарду свойственны врожденные механизмы, которые делают его более резистентным к потенциально летальному ишемическому повреждению. Концепция «закаливания ишемией» была сформулирована на основании экспериментального исследования на собаках, которое свидетельствует о том, что кратковременные, однократные или повторные сублетальные эпизоды ишемии и реперфузии миокарда ограничивают размеры инфаркта, который вызывается следующими более длительными периодами коронарной окклюзии (Murry C.E., Jennings R.V., Reimer K.A., 1986). Ишемическое preconditionирование (ischaemic preconditioning, «закаливание ишемией») является мощнейшей формой эндогенной защиты от инфаркта миокарда, которая обеспечивает задержку его развития. Также использование коротких повторных эпизодов ишемии/реперфузии непосредственно в начале реперфузии уменьшает выраженность реперфузионных повреждений (феномен посткондиционирования).

Клиническими особенностями классического preconditionирования, определенными в ранних исследованиях, были быстрое начало и кратковременность защитного эффекта. Если интервал между preconditionирующей ишемией и длительным летальным ишемическим влиянием составлял более 1–2 часов, то защитный эффект утрачивался. Однако последующие

© Полтораки В.В., 2013

© «Международный эндокринологический журнал», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

исследования на животных показали, что прекодиционирование миокарда создает защиту двухфазного характера, при этом отдаленная во времени (задержанная, поздняя) фаза защиты («второе окно защиты») возникает через 24 часа и продолжается намного дольше, чем первая фаза (до 72 часов). Механизм развития этих двух форм адаптации, несомненно, различается, но они имеют общий пусковой фактор (триггер) — кратковременный ишемический стресс. Интенсивные исследования в этой области обеспечили значительный прогресс в понимании патофизиологических механизмов адаптации миокарда к кратковременной ишемии, предоставили доказательства возможности существования феномена «закаливание ишемией» миокарда у человека и инициировали разработку фармакологических модуляторов последнего.

Сегодня верифицирован ряд клинических ситуаций, при которых этот феномен может иметь место. Это нестабильная стенокардия, которая предшествует инфаркту миокарда, баллонная ангиопластика, стенокардия «разминки» и операция шунтирования коронарных артерий сосудистым трансплантатом. В таких клинических условиях, а также при использовании изолированных кардиомиоцитов получены доказательства существования феномена «закаливания ишемией» у человека как составляющей ишемического синдрома, который развивается естественно.

Сегодня ишемическое прекодиционирование рассматривается как золотой стандарт кардиопротекции. Следует отметить, что ИБС у человека представляет собой комплекс нарушений, вызванных или ассоциированных с известными кардиоваскулярными факторами риска, такими как гипертензия, гипергликемия, диабет, инсулинорезистентность, сердечная недостаточность и старение, которые могут влиять на развитие ишемических/реперфузионных повреждений *per se* и на выраженность ответа на кардиопротективные вмешательства. Целью данной работы является анализ преимущественно клинических исследований состояния эндогенной кардиопротекции (пре- и посткодиционирования) у больных сахарным диабетом, определение антидиабетических препаратов, способных тормозить, сохранять или возобновлять вышеупомянутый адаптационный феномен. Молекулярные механизмы пластичности сердца в отношении ишемии/реперфузии более детально представлены в ряде обзоров (Полтораки В.В. и соавт., 2002, 2003; Ferdinandi P. et al., 2007).

Ишемическое прекодиционирование и сахарный диабет

Сахарный диабет ухудшает прогноз последствий ОИМ. Несмотря на значительные достижения в терапии коронарокардиосклероза, смертность, связанная с инфарктом миокарда, у больных диабетом в 2–3 раза выше, чем у больных без диабета.

В недавнем метаанализе пациентов с острым коронарным синдромом, которые были привлечены в те-

чение 1997–2006 годов в 11 независимых клинических исследований тромболитика при наличии инфаркта миокарда (TIMI), доказано, что диабет является независимым фактором, ассоциируемым с 30-дневной и однолетней смертностью после острого коронарного синдрома (Donahoe S.M. et al., 2007). Целесообразно отметить, что этот анализ охватывал 62 036 пациентов (46 577 больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST; 15 459 — с нестабильной стенокардией/инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, включая 10 613 (17,1 %) больных диабетом). Похожие выводы были сделаны при ретроспективном анализе больших диабетических популяций с инфарктом миокарда (Cubbon R.M. et al., 2007; Norhammar A. et al., 2007). Таким образом, большинство масштабных исследований на людях подтверждает увеличение чувствительности сердца к ишемическим/реперфузионным повреждениям при обоих типах диабета.

При этом степень метаболического контроля и отсутствие традиционных факторов риска представляются наиболее существенными для прогнозирования клинических последствий инфаркта у больных диабетом. Следует подчеркнуть, что гипергликемия при госпитализации в связи с ОИМ является сама по себе фактором риска высокой смертности среди больных диабетом, а также лиц с асимптоматической гипергликемией без диабета. Метаанализ, который охватывал более 95 783 пациентов, свидетельствует о том, что риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий увеличивается пропорционально повышению уровней глюкозы крови натощак и постпрандиальной (Coutinho M. et al., 1999). С другой стороны, интенсивный гликемический контроль у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа уменьшал риск инфаркта миокарда на 16 % (UKPDS 33), а у больных сахарным диабетом 1-го типа интенсивное лечение инсулином снижало частоту кардиоваскулярных событий на 40 % (DCCT, 1993). Следовательно, диабет и гипергликемия являются неопровержимыми факторами, определяющими неблагоприятные последствия у больных с ишемией миокарда, хотя соответствующие механизмы до сих пор недостаточно понятны. Поскольку феномен «закаливания ишемией» является мощным эндогенным фактором, предохраняющим миокард от инфаркта, то ввиду вышеизложенного особенно интересны экспериментальные и клинические доказательства отсутствия защитного влияния прекодиционирования на миокард в плане его повреждений, которые вызываются длительной ишемией/реперфузией, или уменьшения выраженности этой защитной реакции в сердце больных диабетом.

Так, продромальная (предынфарктная) стенокардия, которая рассматривается в качестве естественного (клинического) коррелята прекодиционирования, не ограничивала размеры инфаркта, не увеличивала возобновление функции миокарда и не улучшала выживание у больных диабетом с инфарктом миокарда по сравнению с пациентами без диабета (Ishihara M. et al., 2007). У больных диабетом также наблюдалось ухудше-

ние ишемического preconditionирования во время коронарной ангиопластики (Lee T.M., Choo J.F., 2003). Кроме того, preconditionирование не уменьшало выделения креатинкиназы *ex vivo* правыми предсердными отростками, полученными от больных диабетом (Ovunc K., 2000).

При использовании мышечных срезов из ушка правого предсердия больных без диабета, больных диабетом, который контролируется лишь диетой, больных диабетом 2-го типа, которые получают К-АТФ-блокаторы, больных диабетом 1-го типа и больных с разной степенью левожелудочковой недостаточности выявлено, что preconditionирование (5-минутная ишемия/5-минутная реоксигенация перед 90-минутной ишемией/120-минутной реоксигенацией) не оказывало защитного эффекта на диабетическое сердце (жизнеспособность клетки оценивалась, в частности, после выхода креатинкиназы в инкубационную среду). При этом показано значение дисфункции митохондриальных каналов для утраты феномена «закаливания ишемией» в диабетическом сердце: инфузия селективного открывателя митохондриальных К-АТФ-каналов диазоксидом в дозе 0,1 ммоль за 10 минут до 90-минутной ишемии имитировала эффект ишемического preconditionирования во всех исследованных группах, исключая больных сахарным диабетом 1-го типа и пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, которые получали блокаторы К-АТФ-каналов.

Более того, сообщается об отсутствии кардиозащитного эффекта кратковременных эпизодов продромальной стенокардии на тяжесть первого ОИМ передней стенки желудочка у больных диабетом, которые перенесли срочную катетеризацию в течение 12 часов после начала загрудинной боли (Ishihara M. et al., 2001). Так, у больных без диабета ($n = 490$) наличие эпизодов продромальной стенокардии в течение 24 часов, которые предшествовали ОИМ, уменьшало степень ишемического повреждения сердца в сравнении с пациентами без диабета при отсутствии продромальных загрудинных болей (у первых был менее выраженный пик креатинкиназы, наблюдалось более значительное увеличение фракции выброса левого желудочка и снижение внутриклинической смертности — 3,4 против 9,3 %, $P = 0,015$). У больных диабетом, не леченных инсулином, степень изменения приведенных выше показателей ишемического поражения сердца была большей, чем у лиц без диабета, и не зависела от наличия или отсутствия продромальной стенокардии. В частности, внутриклиническая смертность составила 8,8 и 11,0 % соответственно (разница является достоверной).

Механизм повреждающего действия гипергликемии на эндогенный феномен ишемического preconditionирования, который будет ограничивать размеры инфаркта *in vivo*, остается окончательно не выясненным. Вместе с тем определены его отдельные детерминирующие звенья. Как показано, ишемическое preconditionирование реализуется через активацию механизма проведения кардиозащитного

сигнала, который включает активацию рецепторов к аденозину, соединенных с К-АТФ-каналами, ингибиторными G (G_i) белками. Эндогенная активация этих каналов (открытие) preconditionирующим стимулом может ухудшаться вследствие гипергликемии. Так, существуют доказательства того, что соединение рецепторов к аденозину с G-белками ухудшается у гипергликемических крыс (модель стрептозотоцинового диабета). Доказано, что глюкоза может быть критическим модулятором митохондриальных К-АТФ-каналов во время ишемии миокарда. Так, при гипергликемии у собак снижалась выраженность благоприятного уменьшающего размеры инфаркта миокарда эффекта селективного агониста митохондриальных К-АТФ-каналов диазоксидом. Далее летучие анестетики, которые стимулируют активность митохондриальных К-АТФ-каналов (открытие), утрачивали свой preconditionирующий эффект на инфаркт миокарда при наличии острой или хронической гипергликемии. В частности, у собак через 3 недели после индукции диабета (аллоксанового или стрептозотоцинового) отсутствовало preconditionирование, которое вызывалось изофлураном. На сегодня получены доказательства защитного эффекта ишемического preconditionирования (короткие эпизоды ишемии) относительно функциональных повреждений и клеточной смерти, которые вызываются последующей длительной ишемией, не только в миокарде, но и в эндотелии сосудов. В связи с этим особенного внимания заслуживают сообщения, которые свидетельствуют об ослаблении реактивности коронарных артериол у больных диабетом к агонистам К-АТФ-каналов, что позволяет говорить о дисфункции К-АТФ-каналов при наличии диабета. Так, артериолы, изъятые из ушка правого предсердия больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов, проявляли сниженную эндотелий-независимую вазодилатацию в ответ на гипоксию или введение активатора К-АТФ-каналов априкалима. Кроме того, известно, что оксид азота потенцирует эффект агонистов К-АТФ-каналов на активацию последних. Следовательно, диабет может неблагоприятно модулировать взаимодействие между оксидом азота и К-АТФ-каналами, или анион супероксида может непосредственно ослаблять активацию К-АТФ-каналов. Кроме того, поскольку не исключается участие сокращения длительности потенциалов действия в кардиозащитных эффектах ишемического preconditionирования, привлекают внимание доказательства увеличения длительности потенциалов действия и торможения выхода внутриклеточного кальция в миоцитах желудочка под воздействием острой гипергликемии. Несомненно, нужны дальнейшие исследования роли гипергликемии в модуляции взаимодействия между участниками сигнального пути, которые обеспечивают защитный эффект ишемического preconditionирования. Существующие сегодня данные позволяют считать, что гипергликемия или диабет, повреждающие функцию К-АТФ-каналов, в первую очередь митохондриальных, могут усиливать ишемическое повреждение миокарда. С другой стороны, ак-

тивация каналов возможна при диабете с удовлетворительным гликемическим контролем.

Влияние диабета и антидиабетических препаратов на клеточные механизмы кардиопротекции

Хотя интенсивные экспериментальные исследования поддерживают мысль о К-АТФ-каналах как дистальных эффекторах ишемического preconditionирования, существуют доказательства и того, что открытие митохондриальных К-АТФ-каналов может быть триггером состояния preconditionирования. Неясно, предупреждает ли гипергликемия такой «запуск» специфически или она прерывает передачу сигнала на более дистальном отрезке развития preconditionирования.

Так как инсулин регулирует не только баланс энергетических субстратов, поступающих к сердцу, но и на кардиальный метаболизм и перфузию через влияние на разные внутриклеточные регуляторные белки и мессенджер-системы, то закономерно, что диабет, которому присуща абсолютная или относительная инсулиновая недостаточность, препятствует реализации биохимических путей кардиопротекции. Следует отметить, что инсулин может сам оказывать кардиопротективное действие, независимое от К-АТФ-каналов (инсулин как имитатор ишемического preconditionирования). Прежде всего инсулин способен уменьшать ишемические/реперфузионные повреждения миокарда за счет метаболической стимуляции (сдвиг анаэробного метаболизма к аэробному). Так, инсулин вызывал существенное повышение активности митохондриальной пируватдегидрогеназы, содержание которой уменьшилось на 40 % после ишемии, и предупреждал угнетение ее активности после реперфузии в кардиомиоцитах желудочка человека. Более того, лечение инсулином уменьшало внеклеточное выделение лактата после реперфузии, что свидетельствует о нормализации аэробного метаболизма и увеличении внутриклеточного уровня высокоэнергетических фосфатов. Позднее в рандомизированных контролируемых исследованиях, которые сравнивали инсулиновую кардиопротекцию с плацебо, показано, что инсулин вызывал более быстрое возобновление аэробного метаболизма и функции левого желудочка после реперфузии во время коронарного шунтирования.

Инсулин, введенный в начале реперфузии, оказывал кардиопротективный эффект относительно индуцируемых реоксигенацией повреждений (ишемия и реоксигенация моделировались на неонатальных кардиомиоцитах крыс). При этом получены доказательства реализации (по крайней мере частичной) этого кардиозащитного эффекта за счет уменьшения вызванного ишемией/реперфузией апоптоза. В последнее время апоптоз рассматривается как дополнительный механизм смерти кардиомиоцитов, который может активироваться во время ишемии, особенно реперфузии, а его снижение — как возможный тера-

певтический подход к спасению миоцитов во время ишемии и/или реперфузии (Yellon D.M. et al., 2000). Более того, в последние годы получены доказательства активации антиапоптотических путей как одного из возможных механизмов кардиозащитного эффекта ранней фазы ишемического preconditionирования. Вероятнее всего защитный эффект пептидных факторов роста, включая инсулин, инсулиноподобный фактор роста 1, трансформирующий фактор роста бета-1, кардиотрофин-1 и факторы роста фибробластов, относительно вызванных реперфузией повреждений миокарда связан с торможением апоптоза через p42/p44 MAP-киназный и P13-киназный/Akt-сигналинг. Лечение больных диабетом инсулином, который активировывает киназные пути выживания, представляет собой выбор для исключения отрицательного влияния блокады К-АТФ-каналов на кардиопротекцию (Scognamiglio R. et al., 2002; Forlani S. et al., 2004).

Несомненно, что при наличии сахарного диабета чувствительность миокарда к ишемии и уровень защиты, обеспечиваемый ишемическим preconditionированием, формируются благодаря совместному влиянию нескольких механизмов, в первую очередь степень нарушения гомеостаза глюкозы. В частности, анализ многочисленных клинических исследований свидетельствует о том, что благоприятный кардиотропный эффект достаточного гликемического контроля у больных сахарным диабетом 2-го типа, который достигается длительным применением препаратов сульфонилмочевины, может превосходить прямое повреждающее действие последних на сердце, прежде всего на физиологичный механизм адаптации кардиоваскулярной системы к ишемии. Бесспорно, что наибольшую кардиоваскулярную безопасность при условии равного сахароснижающего эффекта и достижения сопоставимой степени гликемического контроля будут иметь производные сульфонилмочевины, характеризующиеся индифферентностью относительно проявлений ишемического и фармакологического preconditionирования. В частности, сегодня получены экспериментальные и клинические результаты, подтверждающие отсутствие прямого ингибирующего эффекта производного сульфонилмочевины III поколения глимепирида (Амарила) на феномен «закаливания ишемией» (Klepzig H. et al., 1999, Mocanu M. et al., 2001, Nieszner E. et al., 2002). Интерес к производным сульфонилмочевины, которые не оказывают прямого повреждающего эффекта на адаптацию миокарда к ишемии, усиливается еще и в связи с наличием клинических доказательств того, что влияние диабета и производных сульфонилмочевины (глибенкламид) может быть синергичным в угнетении активации К-АТФ-каналов у больных диабетом, которые подвергнуты коронарной баллонной ангиопластике (степень угнетения определялась по клиническим, метаболическим и электрокардиографическим параметрам — выраженности загрудинной боли, сдвигу сегмента ST, экстракции лактата миокардом) (Lee T.-M., Chou T.-T. et al., 2003). Напротив, в группе больных, леченных гли-

мепиридом, отмечено возобновление феномена пре-кондиционирования, что потенциально может иметь благоприятное значение. На основании вышесказанного следует отметить, что, кроме повреждающего эффекта диабета *per se* на феномен пре- и посткондиционирования, существует проблема влияния на ишемические/реперфузионные повреждения и кардиопротекцию терапии антидиабетическими препаратами. Поэтому понятен интерес к изучению этих взаимодействий.

Роль К-АТФ-каналов и эффект их ингибирования (закрытия) пероральными антидиабетическими препаратами исследованы наиболее широко в диабетическом сердце. Хорошо известно, что инсулиновые секретогоги (производные сульфонилмочевины и глиниды) увеличивают секрецию инсулина путем блокады К-АТФ-каналов в мембране панкреатических β -клеток. Вместе с тем каналы способствуют важным функциям в сердце: а) принимают участие в контроле коронарного кровотока в покое и во время гипоксии; б) К-АТФ-каналы, локализующиеся в сарколемме кардиомиоцитов, способны принимать участие в адаптации сердца к стрессам; в) открытие митохондриальных К-АТФ-каналов играет главную роль в кардиопротективных механизмах (Quast U. et al., 2004; Ferdinandi P. et al., 2007).

Сегодня установлено, что классическое (раннее) и позднее прекодиционирование устраняется блокаторами К-АТФ-каналов, такими как глибенкламид и 5-гидроксидеканоат. Прекодиционирование ишемией, аденозином, фенилэфрином и диазоксидом *ex vivo* предотвращало повреждение предсердий больных диабетом. Вместе с тем активация РКС или р38 МАРК все еще оказывала защитное действие, что свидетельствует о возникновении недостаточной кардиопротекции в диабетическом миокарде выше уровней РКС и р38 МАРК (Hassouna et al., 2006). Складывается представление о существенной роли дисфункции митохондриальных К-АТФ-каналов в утрате феномена прекодиционирования *ex vivo* срезами предсердий, полученных от больных сахарным диабетом.

Таким образом, ингибирование кардиоваскулярных К-АТФ-каналов инсулиновыми секретогогами обоснованно рассматривается в качестве фактора, повышающего кардиоваскулярный риск. В частности, доказано повышение смертности у больных диабетом после коронарной ангиопластики (Garratt K. et al., 1999) и неблагоприятными кардиоваскулярными событиями у большой когорты больных сахарным диабетом 2-го типа (Evans J. et al., 2006). Вместе с тем нужно отметить, что в электрофизиологических экспериментах доказаны отличия относительно селективности разных секретогогов к панкреатическим К-АТФ-каналам (степень преобладания над кардиоваскулярными К-АТФ-каналами). Так, в противоположность глибенкламиду глимепирид (производное сульфонилмочевины III поколения Амарил), которому присуща большая селективность к панкреатическим К-АТФ-каналам, не препятствовал кардиопротективному эффекту преко-

ндиционирования как в экспериментах на животных (Mocanu M.M. et al., 2001; Niesznier E. et al., 2002), так и в клинических исследованиях (Klepzig H. et al., 1999; Lee T.-M., Chou T.-T. et al., 2003). Более того, в прошедшем году впервые получены экспериментальные результаты, свидетельствующие о способности коротко-временной (24 часа) или длительной (3 месяца) терапии глимепиридом взрослых крыс Goto-Kakizaki (крысинная модель сахарного диабета 2-го типа) преодолевать резистентность диабетического сердца к благоприятным (кардиопротективным) эффектам ишемического прекодиционирования (Hausenloy D.J. et al., 2012).

Таким образом, определенный тип антидиабетических препаратов, в данном случае глимепирид (Амарил), может способствовать ишемическому прекодиционированию (потенцировать его сигнал) и позволяет больным диабетом с кардиоваскулярной болезнью извлечь пользу из этой эндогенной формы кардиопротекции.

Следует также отметить, что в дополнение к действию производных сульфонилмочевины I–II поколения на ишемическое/реперфузионное прекодиционирование эти препараты могут также устранять терапевтический эффект некоторых антиишемических нитратов, которые широко используются в кардиологической практике (обзор Csont, Ferdinandi, 2005). В связи с этим уместно отметить, что в отличие от производных сульфонилмочевины I–II поколения глимепирид обладает прямым (за пределами гликемического контроля) индуцирующим влиянием на выделение NO эндотелиальными клетками человека (Ueba H. et al., 2005) и клинически верифицированной способностью увеличивать вазодилатацию у больных сахарным диабетом 2-го типа (Alexanderson A. et al., 2007).

Необходимо подчеркнуть, что глимепирид представляет собой единственный антидиабетический препарат сульфонилмочевины с доказанным отсутствием повреждающего влияния на кардиопротективный феномен ишемического прекодиционирования у больных сахарным диабетом 2-го типа (Lee T.-M., Chou T.-T. et al., 2003). В дополнение к вышесказанному целесообразно акцентировать присущее глимепириду экстрапанкреатическое действие и благоприятные плейотропные эффекты, реализуемые за пределами гликемического контроля (Overkamp D. et al., 2002; Xu D.-Y. et al., 2010). В частности, у больных сахарным диабетом 2-го типа при терапии глимепиридом верифицировано снижение оксидативного стресса и улучшение эндотелиальной функции сосудов, повышение уровней циркулирующего адипонектина — уникального гормона жировой ткани с инсулинсенситайзерным, противовоспалительными, антиатерогенными и противоопухолевыми свойствами, а также торможение клинических проявлений атерогенеза (Tsunekawa T. et al., 2003; Koshiba K. et al., 2006; Nagayama D. et al., 2010).

По данным ретроспективного анализа, у больных сахарным диабетом 2-го типа с документированной кардиоваскулярной болезнью монотерапия глимепиридом не была ассоциирована с увеличенным риском

общей смертности по сравнению с метформином (отношение риска 1,00; 95% ДИ 0,69–1,44, $p = 0,988$) в отличие от достоверного увеличения общей смертности при монотерапии глипизидом и глибуридом (отношение риска 1,41; 95% ДИ 1,04–1,83, отношение риска 1,38; 95% ДИ 1,04–1,83 соответственно) (Pantaleone K.M. et al., 2012). На основании этих результатов авторы делают заключение, что если препараты сульфонилмочевины требуются для контроля гликемии у больных сахарным диабетом с ИБС, то среди всех таких препаратов, которые анализировали в данном исследовании, глимепирид является самым безопасным.

Обсервационное Флорентийское исследование по изучению 3-летней смертности у 2002 больных СД 2-го типа, которые принимали различные комбинации секретогогов инсулина (глимепирид, гликлазид, репаглинид, глибенкламид), с метформином продемонстрировало достоверно более низкую смертность и более высокую выживаемость пациентов, которые принимали глимепирид, по сравнению с другими секретогогами (Monami M. et al., 2006).

Заслуживает внимания и отсутствие повышенного риска развития опухолей при терапии глимепиридом у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа в противоположность значимо увеличенному карциногенному риску при использовании препаратов сульфонилмочевины I–II поколения ($n = 108\ 920$ пациентов) (Chang Ch.-H. et al., 2012).

Кроме того, необходимо отметить, что торможение кардиопротекции при наличии сахарного диабета может реализоваться в дополнение к K-АТФ-каналам и другими клеточными механизмами. Интересно, что выраженность гипергликемии была главным фактором риска смертности среди пожилых пациентов ($n = 141\ 680$), госпитализированных в связи с ОИМ (Kosiborod M. et al., 2005).

В частности, доказано, что механизмы, которые опосредуют свое действие через привлечение iNOS и гемоксигеназы-1, увеличивают чувствительность нокаутных iNOS- (Marfella R. et al., 2004) и дефицитных по гемоксигеназе-1 (НО — 1–/–) (Liu X. et al., 2005) мышей с индуцируемым STZ-диабетом к развитию инфаркта миокарда. Уменьшенные уровни НО-1 в ткани сердца и увеличенные размеры инфаркта миокарда после ишемии/реперфузии были верифицированы у крыс со стрептозотоциновым диабетом (Di Filippo C. et al., 2005). Кроме того, было верифицировано привлечение поли(АДФ)-рибозополимеразы при наличии диабета к увеличению размеров инфаркта миокарда и летальности: ингибитор поли(АДФ)-рибозополимеразы INO-1000 тормозил выраженность вышеупомянутых патологических показателей (Xiao C.Y. et al., 2004). У крыс со стрептозотоциновым диабетом была также выявлена ухудшенная фосфорилиция Akt в ответ на ишемическое прекодиционирование (Tsang A. et al., 2005).

Таким образом, большинство экспериментальных исследований подтверждает снижение способности диабетического сердца адаптироваться к ишемическо-

му стрессу, а исследования на людях четко демонстрируют, что последствия ишемии/реперфузии и способность сердца адаптироваться к ишемическому стрессу ухудшаются.

Следует заметить, что дальнейшие исследования точных механизмов взаимодействия диабета с другими кардиопротективными путями даст надежду на разработку новых классов антидиабетических препаратов, которые будут сохранять или улучшать адаптационную способность сердца к ишемическому стрессу.

Отдаленное прекодиционирование

Прекодиционирование сердца может также вызываться кратковременными эпизодами ишемии и перфузии в других органах (феномен отдаленного прекодиционирования). Впервые это явление было верифицировано в 1993 г. (Przyklenk K. et al.): четыре 5-минутных цикла окклюзии огибающей ветви левой (circumflex) коронарной артерии и 5-минутной реперфузии уменьшали размеры инфаркта после 1-часовой непрерывной окклюзии левой передней нисходящей коронарной артерии и 4,5-часовой реперфузии у анестезированных собак. Продемонстрировано уменьшение размеров инфаркта миокарда после первичной окклюзии и реперфузии брыжеечной или почечной артерий у крыс, окклюзии/реперфузии почечной артерии у кроликов или стеноза бедренной артерии, соединенного с электрической стимуляцией *m.gastrocnemius*, у кроликов (обзор Neusch G., Schulz P., 2002). Отдаленное прекодиционирование из кишечника или почек оказывало протективное действие подобно классическому ишемическому прекодиционированию; эта защита уменьшалась ганглионарной блокадой гексаметониумом, что указывает на нейрональный путь (Gho B.C. et al., 1996). Следует заметить, что реперфузия брыжеечной артерии была обязательным условием для достижения кардиопротекции, что может также отражать включение гуморального медиатора. У детей, которых оперировали с целью устранения врожденных пороков сердца, отдаленное ишемическое прекодиционирование вызывалось четырьмя 5-минутными циклами ишемии и реперфузии нижней конечности посредством манжеты для измерения кровяного давления. При этих условиях определен больший уровень тропонина-1 после операции у контрольных лиц без кондиционирования в сравнении с пациентами, которые получали прекодиционирование (повторные циклы инфузия/реперфузия нижней конечности), что подтверждает более выраженное повреждение миокарда у контрольных пациентов (Cheung M.M. et al., 2006).

Более того, отдаленное ишемическое прекодиционирование, вызванное ишемией/реперфузией нижней конечности, предотвращало ишемические/реперфузионные повреждения эндотелия, которые моделировались ишемией/реперфузией руки (Loukogeorgakis S.P. et al., 2005). Связанная с кровообращением дилатация была уменьшена при условиях ишемии/реперфузии верхней конечности, но сохранялась, если ей непосредственно предшествовало отдаленное ишеми-

ческое preconditionирование. Интересно, что, как и в условиях классического ишемического preconditionирования, наблюдались две фазы защиты против эндотелиальных (ишемических/реперфузионных) повреждений — ранняя (короткая) и поздняя (продолжительная), соответственно до 4 часов и 24 и 48 часов.

Следует отметить, что сегодня доказан защитный эффект ишемического preconditionирования не только для сердца, но и мозга, почек, тонкого кишечника, скелетных мышц и печени. Уместно заметить, что брыжеечная ишемия является триггером резкого повышения секреции инсулина поджелудочной железой (Phillips A.-R. et al., 2001), с другой стороны, доказано, что инсулин *per se* уменьшает ишемическое/реперфузионное повреждение мозга (Auer R.-N., 1998). Более того, верифицирован ослабляющий эффект отдаленного брыжеечного ишемического preconditionирования на вызванное общей ишемией повреждение мозга у мышей, а также доказана существенная роль инсулина, эндогенных опиоидов и связанного с геном кальцитонина белка в реализации нейропротективного эффекта отдаленного брыжеечного ишемического preconditionирования (Rehni A. et al., 2007).

В заключение следует отметить, что имеющиеся сегодня экспериментальные и клинические доказательства адаптивной роли ишемического пре-/postconditionирования как природного феномена кардиопротекции (Haunseloy D.J. et al., 2010; Schwartz L. et al., 2011), понимание ведущих механизмов происхождения этого явления (Haunseloy D.J. et al., 2002; 2012) являются основанием для последующей интенсивной разработки рациональных подходов к его возобновлению/усилению у человека при наличии системных патологических состояний (гипертензия, гиперлипидемия, атеросклероз, инсулинорезистентность, сахарный диабет, старение).

При выборе сахароснижающей терапии у больных СД 2-го типа необходимо руководствоваться резуль-

татами экспериментальных и клинических исследований влияния различных препаратов на сердечно-сосудистые риски для пациентов с диабетом. В многочисленных клинических исследованиях доказаны позитивные свойства глимепирида (Амарил®) на сердечно-сосудистую систему, а также его преимущества над другими производными сульфонилмочевины. Глимепирид (Амарил®) представляет собой единственный антидиабетический сульфонилмочевинный препарат с доказанным отсутствием повреждающего влияния на кардиопротективный феномен ишемического preconditionирования у больных с СД 2-го типа. В отличие от производных сульфонилмочевины I–II поколения глимепирид (Амарил®) оказывает прямое индуцирующее влияние на выделение NO эндотелиальными клетками человека и имеет клинически верифицированную способность увеличивать вазодилатацию у больных сахарным диабетом 2-го типа. В дополнение к вышесказанному целесообразно акцентировать присущее глимепириду (Амарил®) экстрапанкреатическое действие и благоприятные плейотропные эффекты, реализуемые за пределами гликемического контроля, — снижение оксидативного стресса, улучшение эндотелиальной функции сосудов, повышение уровней циркулирующего адипонектина, обладающего инсулинсенситайзерными, противовоспалительными, антиатерогенными и противоопухолевыми свойствами, а также торможение клинических проявлений атерогенеза. Монотерапия глимепиридом (Амарил®) не ассоциируется с увеличенным риском общей смертности по сравнению с метформином, а при использовании комбинации глимепирида (Амарил®) с метформином верифицирован достоверно более низкий риск смертности и более высокая выживаемость пациентов по сравнению с другими секретагогами.

Список литературы
находится в редакции □