УДК 616.379-008.64:616.12-008

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.8.2020.222888>

Сергієнко О.О. , Сергієнко В.О.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Діабетична кардіоміопатія: лікування

For citation: *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal*. 2020;16(8):669-680. doi: 10.22141/2224-0721.16.8.2020.222888

Резюме. В огляді проведений аналіз літературних джерел, присвячених деяким ключовим аспектам сучасного стану проблеми лікування діабетичної кардіоміопатії. На першому плані лікування діабетичної кардіоміопатії повинні бути заходи, спрямовані на зменшення інсулінової резистентності, корекцію гіперглікемії, дисліпопротеїнемій, порушень метаболізму міокарда, запобігання та лікування тромбоутворення, симптоматичну терапію супутніх захворювань і синдромів артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності й аритмій. У цьому напрямку необхідно проводити такі профілактично-лікувальні заходи: раціональне харчування та фізична активність, корекція ожиріння, обмеження вживання солі до 2–4 г/добу, виключення паління, вживання алкоголю, продуктів, що містять кофеїн. Зокрема, аналізуються питання, пов'язані з особливостями раціонального харчування та фізичної активності; оптимізації контролю глікемії (інсулін і/або секретогогі інсуліну, аналоги глюкагоноподібного пептиду 1, інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2); корекції метаболічних порушень у міокарді (препарати, що покращують енергетичний стан клітин (потенційні засоби енергозабезпечення виживання ішемізованого міокарда), модулятори метаболізму (метаболічні препарати — триметазидин, пергекселин, ранолазин), L-карнітин), обмеження надходження позаклітинного іонізованого кальцію в клітини (блокатори кальцієвих каналів), використання блокаторів β -адренергічних рецепторів; модуляції оксидантного стресу (альфа-ліпоєва кислота, бенфотіамін); призначення довголанцюгових ω -3 поліненасичених жирних кислот; сульфорафану, коензиму Q10; магнію; розглянуті перспективні шляхи в лікуванні діабетичної кардіоміопатії (пептиди-мімітики, мішенню для яких є L-тип Ca^{2+} -каналів; некодуючі мікроРНК і довгі некодуючі РНК).

Ключові слова: цукровий діабет; діабетична кардіоміопатія; лікування; огляд

В попередніх оглядах ми вивчали основні патогенетичні шляхи приєднання та/або прогресування діабетичної кардіоміопатії (КМП), класифікацію, інструментальні методи діагностики діабетичної КМП, діагностичні біомаркери діабетичної КМП (*Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2020. № 4, 6, 7).

В даному огляді проведений аналіз літературних джерел, присвячених деяким ключовим аспектам сучасного стану проблеми лікування діабетичної кардіоміопатії.

Очевидно, що на першому плані лікування діабетичної КМП повинні бути заходи, спрямовані на зменшення інсулінової резистентності (ІР), корекцію гіперглікемії, дисліпопротеїнемій (ДЛП), порушень метаболізму міокарда, попередження та лікування

тромбоутворення; симптоматичну терапію супутніх захворювань і синдромів (артеріальної гіпертензії (АГ), ішемічної хвороби серця (ІХС), серцевої недостатності (СН) та аритмій). В цьому напрямку необхідно проводити такі профілактично-лікувальні заходи: раціональне харчування та фізична активність, корекція ожиріння, обмеження вживання солі до 2–4 г/добу, виключення паління, вживання алкоголю, продуктів, що містять кофеїн [1–4].

Раціональне харчування та фізична активність

До дієтичних принципів належить отримання необхідної кількості енергії в поєднанні з фізіологічним раціоном харчування. Традиційна середземноморська ді-

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Сергієнко Олександр Олександрович, доктор медичних наук, професор кафедри ендокринології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; факс: +38 (0322) 769496; e-mail: serhiyenko@gmail.com; контактний тел.: +38 (067) 676761184.

For correspondence: Olexandr Serhiyenko, MD, Professor, Professor of the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; fax: +38 (0322) 769496; e-mail: serhiyenkoa@gmail.com; tel.: +38 (067) 676761184.

Full list of author information is available at the end of the article.

ета (Греція та Південна Італія) пов'язана з довголіттям і/або низькою смертністю внаслідок ускладнень серцево-судинних захворювань (ССЗ), зменшенням захворюваності на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, низькою частотою широкого спектра хронічних захворювань, у тому числі ревматоїдного артриту, хвороби Паркінсона та ін. Ця дієта сприяє зниженню артеріального тиску (АТ), позитивним змінам ліпідного спектра крові; має багато спільного з дієтичним підходом до лікування АГ (DASH-дієта — Dietary Approaches to Stop Hypertension) та оптимальним макрохарчуванням для профілактики захворювань серця (OmniHeart-дієта — збільшення вмісту ненасичених жирів і білка в раціоні), що сприяє зниженню АТ, вмісту холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), а також тригліцеридів [5].

Дієтичні поживні речовини є популярною темою для сучасної клінічної медицини. Зокрема, фолієва кислота, вітамін D та ω -3 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) рекомендуються вагітним жінкам, немовлятам, дітям і людям літнього віку [6]. Однак значення Mg^{2+} обговорюється менш широко. Цікаво, що багато дорослих у розвинених країнах не вживають рекомендовану щоденну кількість продуктів, багатих Mg^{2+} , таких як цільні зерна, горіхи та зелені листові овочі, а Mg^{2+} рідше згадується в дієтичних рекомендаціях та дослідженнях щодо запобігання ЦД 2-го типу й інсульту [7].

Водночас низький рівень Mg^{2+} пов'язаний з багатьма хронічними та запальними захворюваннями, такими як хвороба Альцгеймера, бронхіальна астма, ІР, ЦД 2-го типу, гіпертонічна хвороба (ГХ), ССЗ, остеопороз тощо [4].

Магній є кофактором ферментних систем, що регулюють різноманітні біохімічні реакції, включаючи синтез білка, нервово-м'язову провідність, контроль передачі сигналу у крові та контроль артеріального тиску. Магній також відіграє певну роль у транспортуванні іонів Ca^{2+} та K^{+} через клітинну мембрану та є вирішальним для структурної функції білків, нуклеїнових кислот, мітохондрій [8]. Повідомляється, що Mg^{2+} при ЦД залучений до процесів метаболізму глюкози й інсуліну, регулюючи активність тирозинкінази рецептора інсуліну. Магній також впливає на активність кінази фосфорилази b, вивільняючи глюкозо-1-фосфат з глікогену, та регулює транслокацію глюкози у клітину [9].

Рекомендована дієтична доза Mg^{2+} становить 350 мг/добу для дорослого чоловіка та 300 мг/добу для дорослої жінки, при цьому додаткові 150 мг/добу необхідно вживати під час вагітності та лактації. Однак, незважаючи на ці чітко встановлені рекомендації, дефіцит Mg^{2+} залишається глобальною проблемою охорони здоров'я. Зокрема, обстеження особливостей дієтичного харчування, проведене в Європі та США, показало, що щоденне споживання магнію зазвичай нижче за рекомендовану кількість [10]. Більше того, основною причиною дефіциту Mg^{2+} можна вважати нераціонально збалансоване харчування та/або порушення всмоктування в кишечнику [11].

Американська діабетична асоціація [12] рекомендує збільшити споживання горіхів, ягід, йогурту, кави та чаю особам, які мають високий ризик цукрового діабету.

На основі минулих і сучасних даних про харчування та профілактику ЦД 2-го типу програмою профілактики ЦД у США (US Diabetes Prevention Program) проведено дослідження і продемонстровано, що раціональна модифікація способу життя (фізичні вправи та середземноморська дієта) суттєво знижує ризик розвитку ЦД 2-го типу [13]. Крім того, Національна служба охорони здоров'я Великої Британії (The UK National Health Service) розпочала програму втручання, що включає контроль маси тіла, раціональне харчування, моніторинг, орієнтовану на 10 000 осіб, схильних до розвитку ЦД 2-го типу [14].

На сьогодні опрацьовано декілька програм, орієнтованих на профілактику ССЗ при ЦД, що зумовлюють включення в дієту та лікування хворих на ЦД низки фармакологічних агентів, біологічно активних речовин, вітамінів, мікроелементів.

Програма-мінімум. Зранку натщесерце необхідно вжити 130 мг гамма-ліноленової кислоти (γ -ЛЛК) у поєднанні з 100 мг альфа-ліпоевої кислоти (α -ЛК) у співвідношенні 1,3 : 1,0. Протягом дня — 130 мг γ -ЛЛК у поєднанні з 500 мг вітаміну С і 500 мг N-ацетилцистеїну (натщесерце); 1500 мг таурину (під час сніданку); мультивітамінні препарати з мінералами та мікроелементами в поєднанні з 100 мг α -ЛК (після кожного прийому їжі); пентоксифілін 400 мг 1–2 рази на добу, поступово знижуючи дозу; 400 МО вітаміну Е (бажано у вигляді змішаних токоферолів) на добу.

Програма-максимум. Перед сніданком: 130 мг γ -ЛЛК у поєднанні з 500 мг вітаміну С, 1000 мг ацетил-L-карнітину і 500 мг N-ацетилцистеїну; 60 мг коензиму Q10; 1500 мг інозитулу в поєднанні з 1500 мг таурину, 100 мг α -ЛК, мультивітамінними препаратами з мікроелементами; перед обідом: 130 мг γ -ЛЛК у поєднанні з 100 мг α -ЛК; 5 мг біотину в поєднанні з 400 МО вітаміну Е, 100 мг α -ЛК, мультивітамінними препаратами з мікроелементами; під час вечері: оротат (або аспартат) магнію (в еквіваленті 100 мг чистого магнію) в поєднанні з 100 мг α -ЛК, мультивітамінними препаратами з мікроелементами; пентоксифілін (400 мг один раз на добу або 400 мг тричі на добу — залежно від показань) [15]. Відомо, що дотримання стандартних рекомендацій щодо стилю життя (фізичне навантаження, зменшення маси тіла тощо) сприяють покращенню чутливості до інсуліну. Малорухомих спосіб життя (< 1000 ккал/тиждень) супроводжується ризиком смерті, що втричі перевищує аналогічні показники при активному способі життя. Дозоване фізичне навантаження зменшує гіперінсулінемію та сприяє тенденції до нормалізації ліпідного обміну, що поєднується зі зменшенням індексу маси тіла [15, 16].

Оптимізація контролю глікемії

Досягнення стану компенсації ЦД 2-го типу визнається первинною метою в попередженні приєднання та/або прогресування серцево-судинних захворювань [17]. Інсулінова резистентність є характерною особливістю в більшості випадків ЦД 2-го типу, відіграє провідну роль у патогенезі серцево-судинних захворювань. Очевидно, що фармакологічні агенти, що вико-

ристовуються в лікуванні діабетичної КМП, повинні мати позитивні ефекти щодо корекції функціонально-структурних порушень серцево-судинної системи. Теоретично найбільш привабливими в цьому плані виглядають фармакологічні агенти, що покращують чутливість тканин до інсуліну (метформін, тiazолідиндіони (ТЗД)). Метформін позитивно впливає на метаболізм глюкози у хворих з відсутністю СН, пацієнтів з ІР; концентрацію Ca^{2+} в кардіоміоцитах. Однак використання бігуанідів у хворих із СН обмежене внаслідок можливості розвитку молочнокислого ацидозу. Крім того, повідомляється, що метформін, на відміну від ТЗД, не виявляє жодного позитивного ефекту щодо оптимізації метаболізму глюкози в міокарді [18, 19]. Тiazолідиндіони стимулюють чинник транскрипції ядерних рецепторів активаторів проліферації пероксисом типу гамма (PPAR- γ), що покращують чутливість до інсуліну і зменшують рівень циркулюючих вільних жирних кислот (ВЖК). Ймовірно, що ТЗД, незважаючи на відсутність рецепторів PPAR- γ в міокарді, шляхом зменшення вмісту ВЖК покращують функціональний стан міокарда. В експериментальних моделях ІР-кардіоміопатії показано, що ТЗД поліпшують метаболізм глюкози в міокарді, попереджують розвиток систолічної дисфункції лівого шлуночка. Однак використання ТЗД у лікуванні хворих із СН обмежене у зв'язку з можливістю затримки рідини/розвитку набряків. Крім того, є повідомлення про можливість взаємозв'язку між призначенням ТЗД і розвитком інфаркта міокарда (ІМ), фатальних аритмій і вираженої серцевої недостатності [4].

Інсулін і/або секретогоги інсуліну

Інсулін і/або секретогоги інсуліну є потенційними фармакологічними агентами в лікуванні функціонально-структурних порушень захворювань серцево-судинної системи у хворих на ЦД. Теоретично їх використання може поліпшувати метаболізм глюкози в міокарді, зменшувати вміст вільних жирних кислот. Однак встановлено, що призначення цих лікарських засобів не сприяє попередженню інсулінорезистентної кардіоміопатії в експерименті [19]. Пригнічення експресії ядерних рецепторів активаторів проліферації пероксисом типу альфа (PPAR- α), що стимулюють метаболізм глюкози і гальмують обмін ВЖК, попереджує розвиток уражень міокарда в експерименті, а посилення викликає приєднання та/або прогресування функціонально-структурних порушень серця. Зменшення вмісту жирів у харчуванні тварин з посиленою експресією PPAR- α супроводжується попередженням розвитку ССЗ, що є ще одним підтвердженням патофізіологічного значення активації метаболізму вільних жирних кислот. Аналогічно, використання препаратів-сенситайзерів агоністів PPAR- γ сприяє активації метаболізму глюкози, пригніченню обміну ВЖК, попередженню приєднання серцево-судинних захворювань. Призначення дихлорацетату (активатора окиснення глюкози) або етомоксіру (пригнічує активність ключового ферменту метаболізму ВЖК, покращує чутливість до інсуліну) попереджує розвиток діабетичного серця [20].

Цукрознижувальні лікарські препарати — аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) [21] і інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2 (інгібітори НГК-2) [22], що раніше мали обмеження в застосуванні у пацієнтів з хронічною СН (ХСН), на сьогодні продемонстрували не тільки кращий контроль рівня цукру крові, але й зниження серцево-судинних ускладнень і смертності у пацієнтів із ЦД 2-го типу [23].

Аналоги глюкагоноподібного пептиду-1

Глюкагоноподібний пептид-1 є одним із двох провідних інкретинів в організмі — гормонів, що стимулюють постпрандіальну секрецію та покращують чутливість до інсуліну. В експерименті встановлено, що використання ГПП-1 сприяє покращенню функціонального стану лівого шлуночка (ЛШ), гемодинамічних параметрів [24]. Оскільки під впливом дипептидилпептидази IV (ДПП-IV) ГПП-1 швидко руйнується (період напівжиття становить лише 1–2 хв), на сьогодні як лікарські препарати використовують аналоги ГПП-1. Експресія рецепторів ГПП-1 відбувається також і в кардіоміоцитах, що дає можливість впливати на роботу міокарда при використанні аналогів ГПП-1. Їх дія в міокарді здійснюється шляхом синтезу в кардіоміоцитах циклічного аденозинмонофосфату або частково за рахунок зміни рівня глюкози та інсуліну у крові [23]. Показано, що застосування аналогів ГПП-1 має перевагу порівняно з плацебо щодо кардіопротекції [24]. Однак ефективність ексенатиду і антагоністів ДПП-IV у припиненні/профілактиці розвитку ССЗ при ЦД 2-го типу на сьогодні не з'ясована [24].

Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2

На сьогодні існує кілька гіпотез, що здатні пояснити кардіопротекторні властивості інгібіторів НГК-2: 1) зменшення загального об'єму плазми (збільшення гематокриту на 5 % асоційоване з 35% зниженням відносного ризику госпіталізацій через ХСН); 2) відновлення клітинного енергетичного гомеостазу за рахунок активації аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази; 3) розвиток легкого ступеня кетозу, що може поліпшувати метаболізм міокарда і ниркову функцію, враховуючи, що окиснення кетонів дає більше АТФ на одну спожиту молекулу кисню, ніж окиснення пальмітату; 4) виведення глюкози з сечею забезпечує зниження спожитих калорій, що корелює з втратою маси тіла [25].

Корекція метаболічних порушень у міокарді

Інсулінова резистентність впливає на функцію міокарда шляхом зниження транспорту глюкози і окиснення вуглеводів, посилення використання ВЖК, пригнічення транспорту Ca^{2+} в сарколемі, порушення структури і функції регуляторних скоротливих білків міофібрил. Зменшення утворення міокардом енергії при ЦД призводить до пригнічення окиснення глюкози і переважного окиснення ВЖК у міокарді та посмугованих м'язах, що підвищує чутливість міокарда

до ішемії, призводить до значних порушень гомеостазу Ca^{2+} , погіршення функції систолічної та діастолічної функцій міокарда. Наявність ІХС у хворих на ЦД значно погіршує перебіг захворювання і збільшує в декілька разів серцево-судинну смертність. Важливим є те, що дисфункція міокарда передують формуванню хронічної гіперглікемії. Отже, порушення метаболізму клітин, а не системна гіперглікемія є відповідальним за розвиток дисфункції міокарда [26].

Корекція метаболічних порушень у міокарді є базисом фармакотерапії, що оптимізує енергетичний обмін міокарда. Система фармакологічного впливу включає використання модюляторів метаболізму, енергозберігаючих засобів, активаторів ендогенної продукції макроергічних сполук і транспорту кисню, інгібіторів метаболічного ацидозу; мембранопротекцію; гальмування перекисного окиснення ліпідів мембран кардіоміоцитів, стабілізацію лізосомальних мембран, нейтралізацію мембранотропної дії гуморальних агентів лізосомальних протеаз та ін. [27].

Препарати, що покращують енергетичний стан клітин (потенційні засоби енергозабезпечення виживання ішемізованого міокарда)

Виснаження внутрішньоклітинних запасів вуглеводів потребує поповнення їх дефіциту шляхом використання засобів активації гліколізу. Засоби, що активують процеси гліколізу (макроергічні фосфати): АТФ, креатинфосфат, інозин, фосфаден, рибоза та ін. Використання АТФ як безпосереднього джерела енергії є проблематичним, оскільки терапевтичний ефект АТФ при ішемії міокарда, ймовірно, пов'язаний не стільки з утилізацією його макроергічного зв'язку, скільки з за-

лученням продуктів катаболізму АТФ в енергетичний обмін кардіоміоцитів [26].

Існує необхідність у нових і ефективних альтернативних терапевтичних методах зниження захворюваності на ХСН у пацієнтів з ЦД 2-го типу. В цьому аспекті перспективним є вивчення змін енергетичних субстратів як потенційної мішені для використання фармакологічних засобів з метою поліпшення метаболізму міокарда [23, 27] (табл. 1).

**Модюлятори метаболізму
Метаболічні препарати**

Метаболічні препарати порівняно з класичними гемодинамічними агентами не мають безпосередніх гемодинамічних, інотропних або хронотропних ефектів, однак захищають міокард від ішемії та сприяють антиангінальному ефекту завдяки збільшенню метаболізму глюкози внаслідок пригнічення β -окиснення вільних жирних кислот. Оптимізація енергетичного метаболізму міокарда базується на збільшенні окиснення глюкози міокардом, що посилює функцію серця і захищає тканини міокарда від ішемічних і реперфузійних уражень. Використання глюкози міокардом при хронічних станах може покращуватись внаслідок впливу на метаболізм ВЖК препаратів, що пригнічують їх окиснення. Триметазидин, пергекселин і ранолазин використовують як антиангінальні засоби, що збільшують ефективність енергії та за рахунок цього виявляють антиангінальний ефект [26].

Триметазидин

Триметазидин зменшує окиснення ВЖК; стимулює використання глюкози; відновлює зв'язок між гліколізом і окисненням вуглеводів, що призводить

Таблиця 1. Потенційні терапевтичні стратегії для відновлення енергетичного балансу міокарда при ЦД 2-го типу [23, 27]

Діюча речовина	Особливості дії
<i>Пригнічення кінази 1–4 піруватдегідрогенази</i>	
Дихлорацетат	Активация циклу Кребса
	Посилення окисного метаболізму
	Активация піруватдегідрогенази
<i>Пригнічення карнітин-пальмітоїлтрансферази-1</i>	
Пергекселин, аміодарон, етомоксір, оксфеніцин	Пригнічення окиснення жирних кислот
	Підвищення окиснення глюкози
<i>Інгібітори довголанцюгової 3-кетацил-КоА-тіолази</i>	
Триметазидин, ранолазин	Пригнічення окиснення жирних кислот
	Підвищення окиснення глюкози
<i>γ-бутиробетаїнгідроксилаза</i>	
Мельдоній	Зниження синтезу L-карнітину
	Збільшення окиснення глюкози
<i>Активация карнітин-О-ацетилтрансферази (карнітин-ацетил-КоА-трансферази)</i>	
L-карнітин	Стимулювання транспорту жирних кислот через мембрану мітохондрій
	Підвищення окиснення глюкози

до утворення АТФ, зменшення споживання O_2 ; переорієнтовує ВЖК в бік фосфоліпідів (завдяки стимуляції обміну фосфоліпідів мембрани при ішемії та реперфузії); збільшує толерантність клітин до ішемічного та реперфузійного пошкодження; посилює окиснення глюкози, активність Na^+ , K^+ -АТФази і Ca^{2+} -АТФази в саркоплазматичному ретикулумі, що, відповідно, покращує скоротливу функцію і розслаблення діастолі ЛШ; антиішемічні властивості триметазидину не залежать від змін гемодинаміки й асоційовані з вираженим відновленням механічної функції після ішемії, що дозволяє вважати його кардіоцитопротектором. Призначення триметазидину покращує функцію систоли та діастолі ЛШ у хворих на ЦД 2-го типу, ІХС із порушеною функцією лівого шлуночка. Отже, метаболічна терапія може поліпшувати обмін речовин в міокарді, особливо в ділянці гібернованого міокарда; поліпшує метаболізм глюкози; зменшує рівень ендотеліну-1 у хворих на ЦД із ССЗ, що свідчить про його вплив на ендотелій судин; супроводжується суттєвими позитивними змінами показників фракції викиду ЛШ (ФВЛШ) у хворих з СН; якості життя і параметрів функціонального класу NYHA [28].

Роль основних субстратів для покриття енергетичних потреб міокарда в нормі виконують жирні кислоти і глюкоза, а їх використання регулюється їх наявністю або відсутністю та визначається на рівні мітохондрій і на етапі перенесення через мембрану клітини. На сьогодні проводяться дослідження лікарських препаратів, здатних впливати на поглинання субстрату мітохондріями і клітинною мембраною. Так, на тваринах було показано, що триметазидин селективно пригнічує останній в ланцюгу β -окиснення фермент, тим самим впливаючи на енергетичний обмін шляхом часткового пригнічення окиснення жирних кислот [23, 29].

У 16 рандомізованих контрольованих дослідженнях пацієнтів з ХСН показано, що триметазидин знижує загальну смертність і покращує ФВЛШ, зменшує симптоми ХСН і знижує рівень N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) у плазмі крові. Згідно з висновками авторів дослідження, у пацієнтів з ЦД 2-го типу й ІХС триметазидин знижував ІР [28], однак питання попередження ХСН у пацієнтів з ЦД на ранній стадії в клінічних дослідженнях поки не вивчалось [23].

Пергекселин

Іншим фармакологічним агентом, що сприяє пригніченню метаболізму ВЖК, є пергекселин. Подібно до триметазидину, він використовується як антиангінальний засіб. Призначення пергекселину хворим із СН сприяє суттєвому покращенню показників фракції викиду ЛШ, VO_{2max} і якості життя. Клінічне використання цього препарату обмежене внаслідок можливості розвитку гепатотоксичності та периферичної нейропатії [28].

Ранолазин

Ранолазин — третій антиангінальний фармакологічний агент з потенціалом модулятора метаболізму. Однак впровадити його використання не дозволяють такі чин-

ники: ступінь пригнічення метаболізму ВЖК обмежується фізіологічними показниками; призначення ранолазину поєднується з можливістю пролонгації QTc [28].

L-карнітин

L-карнітин, відповідальний за перехід довголанцюгових жирних кислот в мітохондріальний матрикс, досліджувався на тваринних моделях з ожирінням і порушенням толерантності до глюкози. Основне питання — чи є зміна у використанні енергетичного субстрату при ЦД відповідальною за розвиток ремоделювання серця з розвитком його дисфункції — залишається відкритим. Також необхідні додаткові дослідження щодо оцінки кардіопротекторних ефектів гіпоглікемічних препаратів і метаболічних агентів, які вже використовуються. Пошук шляхів впливу на метаболізм міокарда розглядається на сьогодні як перспективна терапевтична мішень, а дослідження в цій галузі обіцяють значні досягнення [23].

L-карнітин — есенціальний кофактор метаболізму жирних кислот, човник у переміщенні кінцевих продуктів пероксимального окиснення жирних кислот у мітохондріях; модулятор внутрішньомітохондріального відношення «ацил-коензим А/коензим А». Провідна роль L-карнітину полягає в посиленні метаболізму ВЖК, однак існують експериментальні дані про активацію L-карнітином метаболізму глюкози. Вважається, що ЦД 2-го типу характеризується порушеннями обміну L-карнітину в мітохондріях. В результаті декількох досліджень встановлено, що призначення L-карнітину сприяє незначному покращенню енергозабезпечення і функціонування лівого шлуночка. Встановлено, що пропіоніл-L-карнітин сприяє поліпшенню функціонального стану, використанню як енергії окиснення глюкози в ураженому міокарді щурів (незважаючи на збільшений рівень ВЖК) [29]. Включення L-карнітину в режим харчування діабетичних мишей з ожирінням сприяє збільшенню рівня ацил-карнітину в плазмі крові, посмугованих м'язах, печінці та жировій тканині; активності піруватдегідрогенази в посмугованих м'язах; призначення комплексу «цинк — карнітин» зменшує гіперглікемію та покращує толерантність до глюкози. Інфузія L-карнітину за допомогою гіперінсулінемічної-еуглікемічної помпи поліпшує контроль глікемічного профілю, знижує концентрацію циркулюючих ліпідів. Призначення L-карнітину протягом трьох або шести місяців вперше діагностованим хворим на ЦД 2-го типу з порушеннями ліпідного обміну супроводжується статистично вірогідним зменшенням рівня ліпопротеїну (а) (ЛП(а)) у плазмі крові. Результати подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження у пацієнтів з верифікованим гіперЛП(а) виявили, що призначення L-карнітину (2 г/добу) сприяє значному зменшенню концентрації ЛП(а) у плазмі крові; включення L-карнітину в режим харчування пацієнтів з вперше виявленим ЦД 2-го типу супроводжується аналогічними змінами; комбіноване лікування L-карнітином із симвастатином (20 мг/добу) сприяє більш значному зменшенню концентрації ліпідів, зокрема триацилгліцеринів (ТГ) і ЛП(а), ніж монотерапія

статинами. Отже, L-карнітин може використовуватися як один із компонентів ліпід-модифікуючої терапії у хворих на ЦД 2-го типу, спрямованої на зменшення концентрації ліпопротеїнів (а) [29, 30].

Обмеження надходження позаклітинного Ca^{2+} у клітини Блокатори кальцієвих каналів

Блокатори Ca^{2+} -каналів чинять захисну дію на міокард при ішемії. Найбільш патогенетично обґрунтованим щодо корекції енергосистем клітини є використання блокаторів Ca^{2+} -каналів, однак останні усувають лише вторинні ланцюги порушення окисного фосфорилювання в мітохондріях [31].

Блокатори β -адренергічних рецепторів

Призначення блокаторів β -адренергічних рецепторів хворим на ЦД 2-го типу з ІХС має вагоме патогенетичне обґрунтування, оскільки висока симпатична активність, що спостерігається при цьому, прискорює розвиток ССЗ та істотно погіршує прогноз. Блокатори β -адренергічних рецепторів здатні зменшувати частоту виникнення епізодів «мовчазної» ішемії міокарда та поліпшувати прогноз у таких пацієнтів. Однак блокатори β -адренергічних рецепторів негативно впливають на показники глікемічного профілю, посилюють ризик гіпоглікемії, приховують її прояви, уповільнюють відновлення рівня постгіпоглікемічної гіперглікемії, виявляють негативний ефект на ліпідний спектр крові, можуть провокувати розвиток гострої СН. Вищепи-сані небажані явища спостерігаються при призначенні неселективних β -адренергічних рецепторів [27].

Селективні блокатори β -адренергічних рецепторів, зокрема метопролол, позбавлені цих побічних ефектів. Метопролол є ефективним гіпотензивним препаратом, має антиангінальну активність і кардіопротекторні властивості, покращує прогноз у хворих на ІХС, задовільно переноситься хворими при тривалому застосуванні. Кардіоселективні β -адреноблокатори можуть також нівелювати ефекти автономної дисфункції, зокрема протидіючи симпатичним стимулам, здатні відновлювати парасимпатично-симпатичний баланс [19].

Хронічна стимуляція β -адренорецепторів (характерна для некомпенсованої СН) пригнічує інсулін-опосередковане трансмембранне проникнення глюкози і активує функціональний стан рецепторів інсуліну. Адренергічне блокування за допомогою карведилолу зменшує використання ВЖК у процесах метаболізму міокарда з одночасним поліпшенням його функціонування. Однак традиційні антиангінальні засоби, що впливають на гемодинамічні параметри (β -адреноблокатори, антагоністи Ca^{2+} , нітрати), гірше переносяться хворими літнього віку через високий ризик взаємодії фармакологічних агентів і значну частоту побічних ефектів, зокрема порушення функції нирок і печінки [29].

Модуляція оксидантного стресу

Оксидантний стрес є одним із основних чинників, що сприяють приєднанню та/або прогресуванню діабетичного серця. У низці досліджень проведена оцінка

можливостей зменшення накопичення активних форм кисню (АФК) [4].

Альфа-ліпоєва кислота

Зважаючи на те, що одним із провідних патогенетичних механізмів ССЗ при ЦД 2-го типу є оксидантний стрес (ОС), необхідність призначення антиоксидантів є очевидною. Значний терапевтичний потенціал відзначений у альфа-ліпоєвої кислоти (α -ЛК). Встановлено, що щоденне вживання 800 мг α -ЛК протягом 4 міс. супроводжується поліпшенням показників варіативності ритму серця (ВРС), інтервалу QT. Автори дійшли висновку, що тривале пероральне застосування α -ЛК полегшує клінічні прояви і послаблює об'єктивні порушення, пов'язані з ССЗ, і що α -ЛК є ефективним і безпечним фармакологічним агентом [31].

Найбільш ймовірним механізмом дії α -ЛК є здатність функціонувати в ролі радикального зв'язувача («очищувача»). На користь цього припущення свідчать наступні факти: антиоксидантна (зв'язуюча, «очисна») активність у хворих на ЦД 2-го типу пригнічена; збільшення вмісту вільних радикалів з одночасним порушенням показників гемостазу, пов'язаних з ушкодженням ендотелію, спостерігається у хворих на ЦД 2-го типу з мікроальбумінурією; глутатіон, пробукол, α -токоферол і α -ЛК запобігають порушенням мікроциркуляції в нервовій тканині при експериментальній діабетичній нейропатії; ліпофільні вільнорадикальні зв'язувачі («очищувачі»), такі як α -ЛК або пробукол, ефективніші, ніж гідрофільні, зокрема глутатіон; α -ЛК сприяє дозозалежній нормалізації кровотоку в капілярах нервової тканини, а також збільшенню вмісту глутатіону. Отримані результати свідчать про те, що одним із найбільш імовірних механізмів дії α -ЛК є посилення вільнорадикально-зв'язуючої активності [32, 33]. Отже, у α -ЛК, яка впливає на енергетичний метаболізм і редукцію ОС, відзначається значний терапевтичний потенціал, що зумовлює патогенетичну обґрунтованість для використання цього фармакологічного агента.

Бенфотіамін

Існує достатня кількість результатів експериментальних і клінічних досліджень, які дозволяють припустити, що гіперінсулінемія (ГІ), ІР, хронічна гіперглікемія при ЦД 2-го типу негативно впливають на метаболізм тіаміну, зокрема внаслідок пригнічення функціонального стану транспортеру тіаміну-1 (THTR-1) і THTR-2, активності транскеталази (ТК), що може призвести до накопичення інтермедіатів початкових стадій гліколізу (гліцеральдегід-3-фосфату (ГА-3-Ф), фруктозо-6-фосфату (Ф-6-Ф) і дигідроксиацетон-фосфату (ДГА-Ф)). Накопичення інтермедіатів в умовах хронічної гіперглікемії посилює продукцію вільних радикалів у мітохондріях, що супроводжується пригніченням активності гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази. Збільшення концентрації ГА-3-Ф, Ф-6-Ф і ДГА-Ф може ініціювати індуковані гіперглікемією метаболічні шляхи, що сприяють приєднанню судинних ушкоджень, в тому числі активації протеїнкінази С (РКС), акумуляції кінцевих про-

дуктів глікування (КПГ), активації шляхів біосинтезу гексозаміну, дикарбонільних сполук [34]. Посилення активності РКС збільшує проникність судин, активує чинник росту ендотелію судин і провокує процеси тромбоутворення в судинах внаслідок гіперекспресії інгібітору активатора плазміногену-1 (ІАП-1). Активация рецепторів КПГ (РКПГ), верифікована на ендотеліоцитах кардіоміоцитів, перичитів і подоцитів, стимулює передачу пострецепторних сигналів, формування внутрішньоклітинних АФК і гальмує експресію гена, що призводить до пошкодження функціонально-структурного стану судин. Активация шляху дикарбонільних сполук супроводжується подальшим стимулюванням утворення КПГ, що також пов'язане з порушеннями функціонально-структурного стану кардіоміоцитів. Активация гексозомонофосфатного шунта збільшує експресію ІАП-1 і трансформуючого фактора росту b1, що сприяє подальшому опосередкованому гіперглікемією пошкодженню судин [17, 35]. Отже, важливе значення в розвитку судинних захворювань при ЦД, ймовірно, належить патофізіологічним наслідкам пригнічення активності ТК і накопичення ГА-3-Ф, Ф-6-Ф і дигідроксиацетон-фосфату.

Корекція порушень статусу тіаміну повинна здійснюватись шляхом використання екзогенного вітаміну В₁ або бенфотіаміну (монофосфату S-бензоїлтіаміну, високобіодоступних жиророзчинних похідних вітаміну В₁). Повідомляється, що використання бенфотіаміну або вітаміну В₁ у стрептозототин-індукованих діабетичних (СТД) тварин не супроводжується нормалізацією рівня глюкози у крові або концентрації HbA_{1c}. Водночас вважається, що призначення бенфотіаміну в поєднанні з інсулінотерапією може бути перспективним варіантом контролю глікемії. Вживання бенфотіаміну протягом 14 тижнів (100 мг/кг/добу) діабетичними мишами супроводжується нормалізацією порушень гомеостазу Ca²⁺ і функціонування кардіоміоцитів. Використання тіаміну при СТД у щурів сприяло майже повній нормалізації значної гіперекспресії мозкового натрійуретичного пептиду; запобігало приєднанню фіброзу міокарда. Бенфотіамін, сприяючи підвищенню активності транскетолази, перешкоджає активації патофізіологічних механізмів шляхом переорієнтації напрямку метаболізму Ф-6-Ф і ГА-3-Ф; здатний сприяти корекції нейронального і судинного дефіциту за допомогою процесів, які відбуваються за участю оксиду азота (NO), що має значний терапевтичний потенціал для лікування серцево-судинних захворювань [17].

З метою досягнення тривалого терапевтичного ефекту необхідно проводити фармакологічну корекцію препаратами, що здатні підвищувати концентрацію тіаміну в клітинах. Даний ефект забезпечується бенфотіаміном — жиророзчинним похідним тіаміну. Значний терапевтичний потенціал бенфотіаміну дозволяє ефективно використовувати препарати, що містять жиророзчинні похідні тіаміну, з метою регуляції активності вільнорадикальних процесів, корекції дисфункції ендотелію при ССЗ, стабілізації клінічного й антиоксидантного ефектів. Бенфотіамін, сприяючи підвищенню активності ТК, перешкоджає активації

патофізіологічних механізмів шляхом переорієнтації напрямку метаболізму Ф-6-Ф і гліцеральдегід-3-фосфату. Бенфотіамін здатний сприяти корекції нейронального та судинного дефіциту за допомогою процесів, які відбуваються за участю NO, що має значний терапевтичний потенціал для лікування серцево-судинних захворювань [36].

Довголанцюгові ω-3 поліненасичені жирні кислоти

Позитивний зв'язок між споживанням довголанцюгових ω-3 ПНЖК, які містяться в риб'ячому жирі, та низькою поширеністю ІХС був уперше виявлений в 1980 р. Н.О. Bang і J. Dyerberg [37] у гренландських ескімосів. Це, на думку авторів, є результатом постійного споживання риби та/або морепродуктів. Відомо, що ці традиційні продукти харчування ескімосів містять велику кількість ω-3 ПНЖК з ри�'ячого жиру (C20-C22_(ω-3)). У подальшому була виявлена негативна кореляція між смертністю внаслідок ІХС та споживанням ри�'ячого жиру, що дозволило висловити припущення про антиатеросклеротичні та/або антитромботичні властивості ω-3 поліненасичених жирних кислот [38].

Результати дослідження GOCADAN уперше виявили статистично значущий зв'язок між рівнем діастолічного АТ (ДАТ) і концентрацією докозагексаєнової кислоти (ДГК) у мембранах еритроцитів. Одна з гіпотез механізму впливу ω-3 ПНЖК на ритм серця базується на тому, що ω-3 ПНЖК знижують рівень ДАТ, що сприяє більш повільному ритму серця. Омега-3 ПНЖК можуть стимулювати продукцію NO, що збільшує вазодилатацію великих артерій і судин та, відповідно, знижує ДАТ; сприяти збільшенню ФВЛШ за рахунок підвищення наповнення шлуночків під час діастолі і тим самим забезпечувати енергозберігаюче діастолічне розслаблення. Омега-3 ПНЖК позитивно впливають на рівень електричного порогу, за якого викликається фібриляція шлуночків, сприяють зниженню вмісту тромбоксану В2, поліпшенню кровотоку і зниженню жорсткості стінки судин. Крім того, ω-3 ПНЖК змінюють провідність іонних каналів у мембранах кардіоміоцитів і тим самим запобігають розвитку аритмії [39, 40]. Повідомлення про негативний зв'язок між наслідками вживання ω-3 ПНЖК і параметрами ритму серця дозволили сформулювати гіпотезу, що вплив ω-3 ПНЖК і ω-6 ПНЖК на ритм серця може сприяти більш низькому рівню смертності. Зокрема, призначення ω-3 ПНЖК сприяє підвищенню ВРС, а нормалізація параметрів ВРС поєднується з низьким ризиком раптової смерті [39, 40]. Аналіз результатів перехресного дослідження у хворих на ІХС виявив, що щоденне вживання 3 та/або 6 г ейкозапентаєнової кислоти (ЕПК) і ДГК сприяє підвищенню варіативності RR-інтервалів; при цьому зменшення співвідношення високочастотного компонента (HF) ритму та низькочастотного компонента (LF) свідчить про пригнічення активності симпатичної нервової системи. Результати FAAT Trial свідчать, що призначення хворим зі шлуночковою тахікардією/фібриляцією 2,6 г/добу ЕПК + ДГК протягом року супроводжується відтермінуванням часу поя-

ви шлуночкової тахікардії/фібриляції. Омега-3 ПНЖК сприяють зменшенню частоти серцевих скорочень і загального судинного опору, що, можливо, є результатом поліпшення функціонування шлуночків серця. Приєднання аритмій у пацієнтів з перенесеним ІМ та СН, можливо, є результатом тригерної активності та пролонгування дії потенціалів, а це варіант аритмій, при якому ω -3 ПНЖК виявляють захисний ефект [39, 41]. Особливості механізмів оберненого зв'язку між ритмом серця і ω -3 ПНЖК невідомі, однак, ймовірно, він не опосередкований п. *vagus* [39, 42]. Ймовірно, що ω -3 ПНЖК впливають на ритм серця завдяки їх включенню у мембрани кардіоміоцитів.

Сульфорафан

Сульфорафан — органічна сполука рослинного походження, яка є найбільш характерним ізотіоціанатом. Речовина сульфорафан ефективна в комплексному лікуванні цукрового діабету 1-го та 2-го типу і запальних реакцій. Сульфорафан міститься в їжі у формі, відомій як глюкорафанін. Це глікозид, який зазвичай розглядається як проліки або форма зберігання сульфорафану. Глюкорафанін у великій кількості міститься в овочах (брюссельська капуста, броколі, цвітна капуста, рукола, китайська броколі, кольрабі, гірчиця, ріпа, редис, крес-салат). Сульфорафан є активатором Nrf2 — фактора транскрипції, що регулює експресію кількох антиоксидантних білків [43].

Лікування сульфорафаном призводить до зменшення вироблення АФК у артеріолах діабетичних мишей [44], ослаблення ремоделювання та дисфункції міокарда, спричинених дієтою з високим вмістом жиру [45].

Коензим Q10

Проведено кілька досліджень, присвячених ефективності коензиму Q10 у зменшенні ОС та патологічної перебудови серця [46]. Лікування коензимом Q10 призводить до зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску у хворих на цукровий діабет [47], оскільки він діє як судинорозширювальний засіб. Більше того, використання дієти з коензимом Q10 при моделюванні ЦД 1-го та 2-го типів у мишей супроводжується зменшенням хронічного запалення низької інтенсивності, фіброзу та гіпертрофії міокарда [46].

Магній

Магній є кофактором у механізмах трансмембранного транспортування глюкози, а також ферментних системах при окисненні вуглеводів, бере участь у процесах секреції, зв'язуванні та активності інсуліну. Припускають, що гіпомagneмія сприяє таким станам інсулінорезистентності, як АГ, МС та ЦД 2-го типу [48].

Збільшення споживання Mg^{2+} з їжею порівняно з пероральним і внутрішньовенним призначенням може лише помірно підвищити рівень магнію [48]. Однак повідомляється, що режим харчування діабетичних мишей з високим вмістом жирів сприяє приєднанню діастолічної дисфункції та гіпертрофії міокарда. Порівняно з контролем спостерігається гіпомagneмія, суттєве збільшення співвідношення E/e'

(співвідношення пікової швидкості трансмітрального потоку в ранню діастолу та ранньої діастолічної швидкості мітрального кільця), кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка, товщини задньої стінки лівого шлуночка в діастолу та співвідношення маси серця і довжини гомілки. У мітохондріях кардіоміоцитів шлуночків верифіковане зниження продукції АТФ, збільшення АФК у 1,7–2,2 раза, деполяризація мембранного потенціалу мітохондрій і перевантаження мітохондрій Ca^{2+} . Режим харчування тварин із додаванням 50 мг/мл Mg^{2+} у питну воду протягом 6 тижнів сприяє збільшенню концентрації Mg^{2+} у плазмі крові та покращенню функції міокарда. На клітинному рівні Mg^{2+} покращує мітохондріальну функцію зі зменшенням вмісту АФК, перевантаженням Ca^{2+} , збільшенням продукції АТФ і реполяризації мембранного потенціалу мітохондрій. Отже, режим харчування діабетичних тварин із додаванням Mg^{2+} покращує мітохондріальну функцію, зменшує оксидантний стрес і запобігає діастолічній дисфункції [49].

Результати рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного випробування у 54 пацієнтів із ЦД 2-го типу показали, що щоденне вживання 300 мг елементарного магнію (у вигляді $MgSO_4$) протягом трьох місяців суттєво поліпшує рівень пре- і постпрандіальної гікемії, показників ліпідного профілю, систолічного АТ (САТ) і ДАТ та активності печінкових ферментів [48]. Значне зниження рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів, які отримували $MgSO_4$, визначає сприятливий вплив Mg^{2+} на атерогенний ліпідний профіль. Цей ефект можна пояснити значенням Mg^{2+} у регуляції активності ліпопротеїнази. Дефіцит Mg^{2+} посилює секрецію катехоламінів, що призводить до посилення ліполізу, відповідного збільшення рівня ВЖК, що може призвести до збільшення синтезу та секреції ЛПНЩ і триацилгліцеринів (ТГ) і підвищеної концентрації ТГ у плазмі крові [48]. Виражене зниження показників САТ, ДАТ та середнього АТ на фоні вживання $MgSO_4$ можна пояснити зміною іонного складу внутрішньоклітинного середовища. Зростання внаслідок дефіциту Mg^{2+} внутрішньоклітинного співвідношення Ca^{2+}/Mg^{2+} супроводжується підвищенням тону непосмугованих м'язів судин, реакцією міоцитів на зовнішні подразники, що призводить до вазоконстрикції і, як наслідок, підвищення артеріального тиску. Повідомляється, що Mg^{2+} може зменшити чутливість судинного русла брижі до фенілефрину та показники співвідношення Ca^{2+}/Mg^{2+} . Магній зменшує накопичення колагену, товщину інтими-медіа та співвідношення «просвіт/медіа» в аорті. Отже, ймовірно, що Mg^{2+} може знизити показники АТ шляхом запобігання судинним морфологічним змінам і зменшення чутливості судин до нейромедіатора [48].

L.E. Simental-Mendia et al. [50] систематизували результати опублікованих клінічних випробувань та виявили сприятливий ефект перорального використання магнію протягом 4 місяців і довше. Зокрема, як у хворих на ЦД, так і у пацієнтів без ЦД спостерігалось поліпшення чутливості до інсуліну та контролю рівня глюкози.

Перспективні шляхи у лікуванні діабетичної кардіоміопатії Пептиди-міметики, мішенями для яких є L-тип Ca^{2+} -каналів

На сьогодні проводяться активні експериментальні дослідження потенційних терапевтичних підходів до лікування діабетичної КМП, і, з огляду на істотну роль внутрішньоклітинного дисбалансу Ca^{2+} у скоротливій дисфункції міокарда, були випробувані пептиди-міметики, мішенями для яких є L-тип Ca^{2+} -каналів (LTCC). LTCC складаються з чотирьох різних субодиниць: $\alpha 1$ -субодиниця ($\text{CaV}1.1$ – $\text{CaV}1.4$), $\alpha 2\delta$ -субодиниця ($\alpha 2\delta 1$ – 4), цитозольна β -субодиниця ($\text{CaV}\beta 1$ – 4) і — в деяких тканинах — γ -субодиниця ($\gamma 1$ – 8). Експериментально доведено, що молекулярний шаперон LTCC $\text{CaV}\beta 2$ регулює Ca^{2+} -канали на рівні плазматичної мембрани. Отже, можливість корекції порушень життєвого циклу LTCC сприятиме позитивним змінам порушеної скоротливості міокарда. Конформаційна зміна $\text{CaV}\beta 2$ залежить від фосфорилування серин-/треонін-протеїнкінази (Akt). Отже, до моменту надходження Ca^{2+} відбувається складний внутрішньоклітинний шлях, включаючи зменшення ретроградного обігу $\text{Cav}\alpha 1.2$ та деградацію білка за рахунок запобігання гуанозинтрифосфатазно-опосередкованого ендоцитозу LTCC, що сприяє антиретроградному обігу $\text{Cav}\beta 2$ та подальшій транскрипції $\text{Cav}\alpha 2$ [26].

Цей тип пептида-міметика є позитивним модулятором Ca^{2+} і, отже, збільшує ризик аритмогенезу. З огляду на це необхідні подальші дослідження щодо фармакокінетичного аналізу, оскільки надфізіологічні рівні $\text{Cav}\alpha 1.2$ та $\text{Cav}\beta 2$ чинять згубний вплив на функцію кардіоміоцитів. Оскільки $\text{Cav}\beta 2$ має значне поширення в різних тканинах, не тільки в міокарді, виникають труднощі, які, ймовірно, можна подолати за допомогою наночастинок, що, можливо, дозволить ефективно впливати на функціональний стан міокарда при діабетичній кардіоміопатії [26].

Некодуючі мікроРНК і довгі некодуючі РНК

МікроРНК (міРНК) — численний клас малих регуляторних некодуючих РНК, що контролюють експресію близько 60 % генів у ссавців і людини та беруть участь у регуляції багатьох біологічних процесів: синтезі білків, диференціюванні тканин, онтогенезі тварин, циркадних ритмах на посттранскрипційному рівні [51]. Вони відіграють важливу функціональну роль у розвитку різних патологічних процесів, зокрема цукрового діабету. МікроРНК — ключові регулятори посттранскрипційної експресії генів певних етапів онтогенезу [52].

МікроРНК-223, яка секритується тромбоцитами, здатна до стимуляції апоптозу ендотеліальних клітин, що може чинити згубну дію щодо розвитку ендотеліальної дисфункції [53, 54], яка є одним із поширених ускладнень ЦД 2-го типу.

Експресія міРНК зазнає змін у діабетичному серці. Модуляція міРНК може бути відповіддю на кілька патофізіологічних ланцюгів, включаючи гіперглікемію, гіперінсулінемію, ОС і хронічне запалення низької

інтенсивності. Досягнення нормоглікемії у стрептозотозин-індукованих діабетичних мишей не здатне попередити зміни міРНК в міокарді, спричинені гіперглікемією. Це дозволяє припустити, що діабетична кардіоміопатія та пов'язані з нею зміни міРНК можуть прогресувати, незважаючи на нормалізацію рівня глюкози у крові [55].

Повідомляється, що вміст міРНК-1, найбільш вазоміРНК у серці, постійно збільшується — від ранніх проявів до пізніших фаз діабетичної кардіоміопатії. МікроРНК-1 негативно регулює експресію серин-/треонін-протеїнкінази Pim 1 та регулятора апоптозу Bcl-2 , що є антиапоптичними та кардіопротекторними білками. Примітно, що трансфекція анти-міРНК-1 активує сигнали про виживання кардіоміоцитів і клітин-попередників ендотеліоцитів, які зазнають вплив високого рівня глюкози [56]. З іншого боку, експресія міРНК-133а різко знижується в міокарді стрептозотозин-індукованих діабетичних мишей. Пригнічення регуляції корелює зі збільшенням вмісту маркерів фіброзу, таких як трансформуючий чинник росту β , фібронектин і колаген. Цукровий діабет корелює зі зниженою експресією міРНК-30с та міРНК-181а та надмірною експресією генів p53 та p21 міокарда у пацієнтів із ЦД та в кардіоміоцитах діабетичних тварин з гіпертрофією кардіоміоцитів і апоптозом, індукованими високим вмістом глюкози в режимі харчування [57]. Гіперглікемія зменшує експресію міРНК-146а в ендотеліоцитах міокарда, а ендотеліально залежна надмірна експресія міРНК-146а послаблює патологічне ремоделювання в діабетичному серці та зменшує інтенсивність хронічного запалення низької інтенсивності [58]. Цікаво, що надмірна експресія міРНК-133а послаблює розвиток фіброзу. Отже, ця міРНК може бути потенційною терапевтичною мішенню в лікуванні діабетичного фіброзу міокарда та пов'язаної з ним серцевої дисфункції.

Нещодавно був знайдений новий клас РНК — довгі некодуючі РНК (днкРНК), пов'язані з низкою біологічних процесів у відповідь на фізичне навантаження, що активуються на різних етапах генної експресії. Продемонстровано важливе значення днкРНК у фізіологічних процесах розвитку міокарда та при виникненні захворювань серця; зокрема показано, що деякі днкРНК можуть виступати чинниками гіпертрофії лівого шлуночка [59].

Нещодавні дослідження показали, що ЦД корелює з аберантною експресією цих молекул [60]. Корекція їх аберантної експресії при моделюванні діабетичної КМП супроводжується поліпшенням функції міокарда та зменшенням апоптозу кардіоміоцитів [28]. Таким чином, пошук шляхів впливу на стан міРНК та днкРНК може стати багатоцільовим механізмом корекції, що викликає одночасну регуляцію важливих шляхів і залучає їх до модуляції патофізіологічних ланок, які беруть участь у патогенезі діабетичної кардіоміопатії [43].

Отже, нові терапевтичні підходи, включаючи вплив на генно-інженерному рівні, корекцію функціонального стану некодуючих мікроРНК і довгих некодуючих РНК, які на сьогодні досліджуються експериментально, представляють новий перспективний напрямок

лікування хворих із діабетичною кардіоміопатією. Однак необхідні подальші дослідження, щоб сформувати реальний прикладний потенціал у клінічній практиці.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Гонорар: не задекларовано.

Конкурентні інтереси: фінансуючі організації не відігравали жодної ролі при написанні статті або в рішенні подати звіт для публікації.

Участь авторів у підготовці статті: Сергієнко О.О. — концепція і дизайн, написання тексту, редагування; Сергієнко В.О. — концепція і дизайн, аналіз літератури, написання тексту, редагування.

References

1. Leon BM, Maddox TM. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes*. 2015 Oct 10;6(13):1246-58. doi: 10.4239/wjcd.v6.i13.1246.
2. Serhiyenko V, Serhiyenko A. Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy. In: Rodriguez-Saldana J, eds. *The Diabetes Textbook*. Springer, Cham; 2019. pp. 225-250. doi: 10.1007/978-3-030-11815-0_53.
3. Bashier A, Bin Hussain A, Abdelgadir E, Alawadi F, Sabbour H, Chilton R. Consensus recommendations for management of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *Diabetol Metab Syndr*. 2019 Sep 26;11:80. doi: 10.1186/s13098-019-0476-0.
4. Lee MMY, McMurray JJV, Lorenzo-Almorós A, et al. Diabetic cardiomyopathy. *Heart*. 2019 Feb;105(4):337-345. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310342.
5. Bonaccio M, Cerletti C, Iacoviello L, de Gaetano G. Mediterranean diet and low-grade subclinical inflammation: the Moli-sani study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015;15(1):18-24. doi: 10.2174/1871530314666141020112146.
6. Papanicolaou I, Woskie LR, Jha AK. Health Care Spending in the United States and Other High-Income Countries. *JAMA*. 2018 Mar 13;319(10):1024-1039. doi: 10.1001/jama.2018.1150.
7. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):e46-e110. doi: 10.1161/STR.000000000000158.
8. Srinivasan AR, Niranjana G, Kuzhandai Velu V, Parmar P, Anish A. Status of serum magnesium in type 2 diabetes mellitus with particular reference to serum triacylglycerol levels. *Diabetes Metab Syndr*. 2012 Oct-Dec;6(4):187-9. doi: 10.1016/j.dsx.2012.09.001.
9. Zhao B, Zeng L, Zhao J, Wu Q, Dong Y, Zou F, Gan L, Wei Y, Zhang W. Association of magnesium intake with type 2 diabetes and total stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020 Mar 19;10(3):e032240. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032240.
10. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*. 2015 Sep 23;7(9):8199-226. doi: 10.3390/nu7095388.
11. Fang X, Wang K, Han D, et al. Dietary magnesium intake and the risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes, and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Med*. 2016 Dec 8;14(1):210. doi: 10.1186/s12916-016-0742-z.
12. American Diabetes Association. 5. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41(Suppl 1):S51-S54. doi: 10.2337/dc18-S005.
13. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Nov;3(11):866-75. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00291-0.
14. Maruthappu M, Sood H, Keogh B. Radically upgrading diabetes prevention in England. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 May;3(5):312-3. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00079-0.
15. Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, et al; Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2004 Dec;14(6):373-94. doi: 10.1016/s0939-4753(04)80028-0.
16. Derosa G, Limas CP, Macías PC, Estrella A, Maffioli P. Dietary and nutraceutical approach to type 2 diabetes. *Arch Med Sci*. 2014 May 12;10(2):336-44. doi: 10.5114/aoms.2014.42587.
17. Calles-Escandón J, Lovato LC, Simons-Morton DG, et al. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. 2010 Apr;33(4):721-7. doi: 10.2337/dc09-1471.
18. Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol*. 2011 Sep 13;7(10):573-83. doi: 10.1038/nrneurol.2011.137.
19. Serhiyenko V.A, Serhiyenko A.A. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Lviv: Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 2016. 264 p. (in Ukrainian).
20. Tandon N, Ali MK, Narayan KM. Pharmacologic prevention of microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: implications of the results of recent clinical trials in type 2 diabetes. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012 Feb 1;12(1):7-22. doi: 10.2165/11594650-000000000-00000.
21. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
22. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
23. Sorokina AG, Orlova YaA. A modern view on the mechanisms of diabetic cardiomyopathy development and the its modification options. *Russ J Cardiol*. 2019;24(11):142-7. doi: 10.15829/1560-4071-2019-11-142-147. (in Russian).
24. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al; EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Sep 28;377(13):1228-1239. doi: 10.1056/NEJMoa1612917.
25. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Jan 4;17(1):6. doi: 10.1186/s12933-017-0658-8.
26. Gilca GE, Stefanescu G, Badulescu O, Tanase DM, Bararu I, Ciocoiu M. Diabetic Cardiomyopathy: Current Approach

and Potential Diagnostic and Therapeutic Targets. *J Diabetes Res*. 2017;2017:1310265. doi: 10.1155/2017/1310265.

27. Levelt E, Gulsin G, Neubauer S, McCann GP. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and potential metabolic interventions state of the art review. *Eur J Endocrinol*. 2018 Apr;178(4):R127-R139. doi: 10.1530/EJE-17-0724.

28. Zhang L, Ding WY, Wang ZH, et al. Early administration of trimetazidine attenuates diabetic cardiomyopathy in rats by alleviating fibrosis, reducing apoptosis and enhancing autophagy. *J Transl Med*. 2016 Apr 27;14(1):109. doi: 10.1186/s12967-016-0849-1.

29. Huynh K, Bernardo BC, McMullen JR, Ritchie RH. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. *Pharmacol Ther*. 2014 Jun;142(3):375-415. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.01.003.

30. Liepinsh E, Skapare E, Svalbe B, Makrecka M, Cirule H, Dambrova M. Anti-diabetic effects of mildronate alone or in combination with metformin in obese Zucker rats. *Eur J Pharmacol*. 2011 May 11;658(2-3):277-83. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.02.019.

31. Lee SJ, Jeong SJ, Lee YC, et al. Effects of High-Dose α -Lipoic Acid on Heart Rate Variability of Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Cardiac Autonomic Neuropathy in Korea. *Diabetes Metab J*. 2017 Aug;41(4):275-283. doi: 10.4093/dmj.2017.41.4.275.

32. Ziegler D, Schatz H, Conrad F, Gries FA, Ulrich H, Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant α -lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie*. *Diabetes Care*. 1997 Mar;20(3):369-73. doi: 10.2337/diacare.20.3.369.

33. Rochette L, Ghibu S, Muresan A, Vergely C. α -Lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes. *Can J Physiol Pharmacol*. 2015 Dec;93(12):1021-7. doi: 10.1139/cjpp-2014-0353.

34. Pácal L, Kuricová K, Kaňková K. Evidence for altered thiamine metabolism in diabetes: Is there a potential to oppose gluco- and lipotoxicity by rational supplementation? *World J Diabetes*. 2014 Jun 15;5(3):288-95. doi: 10.4239/wjdv5.i3.288.

35. Stirban A, Pop A, Tschöpe D. A randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial of 6 weeks benfotiamine treatment on postprandial vascular function and variables of autonomic nerve function in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2013 Oct;30(10):1204-8. doi: 10.1111/dme.12240.

36. Raj V, Ojha S, Howarth FC, Belur PD, Subramanya SB. Therapeutic potential of benfotiamine and its molecular targets. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018 May;22(10):3261-3273. doi: 10.26355/eurrev_201805_15089.

37. Bang HO, Dyerberg J. The bleeding tendency in Greenland Eskimos. *Dan Med Bull*. 1980 Sep;27(4):202-5.

38. Bradberry JC, Hilleman DE. Overview of omega-3 Fatty Acid therapies. *P T*. 2013 Nov;38(11):681-91.

39. Calo L, Martino A, Tota C. The antiarrhythmic effects of n-3 PUFAs. *J Int Cardiol*. 2013;170(2 Suppl 1): S21-S27. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.06.043.

40. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Apr;1851(4):469-84. doi: 10.1016/j.bbailip.2014.08.010.

41. Koval SM, Yushko KO, Litvinova ON, et al. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 di-

abetes. *Arterial hypertension*. 2019;23(3):183-189. doi: 0.5603/AH.a2019.0012.

42. Chen C, Yu X, Shao S. Effects of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Glucose Control and Lipid Levels in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Oct 2;10(10):e0139565. doi: 10.1371/journal.pone.0139565.

43. Borghetti G, von Lewinski D, Eaton DM, Sourij H, Houser SR, Wallner M. Diabetic Cardiomyopathy: Current and Future Therapies. Beyond Glycemic Control. *Front Physiol*. 2018 Oct 30;9:1514. doi: 10.3389/fphys.2018.01514.

44. Velmurugan GV, Sundaresan NR, Gupta MP, White C. Defective Nrf2-dependent redox signalling contributes to microvascular dysfunction in type 2 diabetes. *Cardiovasc Res*. 2013 Oct 1;100(1):143-50. doi: 10.1093/cvr/cvt125.

45. Zhang Z, Wang S, Zhou S, et al. Sulforaphane prevents the development of cardiomyopathy in type 2 diabetic mice probably by reversing oxidative stress-induced inhibition of LKB1/AMPK pathway. *J Mol Cell Cardiol*. 2014 Dec;77:42-52. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.09.022.

46. Huynh K, Kiriazis H, Du XJ, et al. Targeting the upregulation of reactive oxygen species subsequent to hyperglycemia prevents type 1 diabetic cardiomyopathy in mice. *Free Radic Biol Med*. 2013 Jul;60:307-17. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.021.

47. Chew GT, Watts GF, Davis TM, et al. Hemodynamic effects of fenofibrate and coenzyme Q10 in type 2 diabetic subjects with left ventricular diastolic dysfunction. *Diabetes Care*. 2008 Aug;31(8):1502-9. doi: 10.2337/dc08-0118.

48. Solati M, Ouspid E, Hosseini S, Soltani N, Keshavarz M, Dehghani M. Oral magnesium supplementation in type II diabetic patients. *Med J Islam Repub Iran*. 2014 Jul 15;28:67.

49. Liu M, Jeong EM, Liu H, et al. Magnesium supplementation improves diabetic mitochondrial and cardiac diastolic function. *JCI Insight*. 2019 Jan 10;4(1):e123182. doi: 10.1172/jci.insight.123182.

50. Simental-Mendia LE, Sahebkar A, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effects of magnesium supplementation on insulin sensitivity and glucose control. *Pharmacol Res*. 2016 Sep;111:272-282. doi: 10.1016/j.phrs.2016.06.019.

51. Hansen KF, Sakamoto K, Obrietan K. MicroRNAs: a potential interface between the circadian clock and human health. *Genome Med*. 2011 Feb 17;3(2):10. doi: 10.1186/gm224.

52. Kojima S, Shingle DL, Green CB. Post-transcriptional control of circadian rhythms. *J Cell Sci*. 2011 Feb 1;124(Pt 3):311-20. doi: 10.1242/jcs.065771.

53. Pan Y, Liang H, Liu H, et al. Platelet-secreted microRNA-223 promotes endothelial cell apoptosis induced by advanced glycation end products via targeting the insulin-like growth factor 1 receptor. *J Immunol*. 2014 Jan 1;192(1):437-46. doi: 10.4049/jimmunol.1301790.

54. Pischak VP, Riznychuk OM. Role on microRNA for diabetes mellitus development. *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal*. 2016;(73):36-38. doi: 10.22141/2224-0721.1.73.2016.71058. (In Ukrainian).

55. Costantino S, Paneni F, Lüscher TF, Cosentino F. MicroRNA profiling unveils hyperglycaemic memory in the diabetic heart. *Eur Heart J*. 2016 Feb 7;37(6):572-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehv599.

56. Katare R, Caporali A, Zentilin L, et al. Intravenous gene therapy with PIM-1 via a cardiotropic viral vector halts the progression of diabetic cardiomyopathy through promotion of prosurvival signaling. *Circ Res*. 2011 May 13;108(10):1238-51. doi: 10.1161/

CIRCRESAHA.110.239111.

57. Raut SK, Singh GB, Rastogi B, et al. miR-30c and miR-181a synergistically modulate p53-p21 pathway in diabetes induced cardiac hypertrophy. *Mol Cell Biochem.* 2016 Jun;417(1-2):191-203. doi: 10.1007/s11010-016-2729-7.

58. Feng B, Chen S, Gordon AD, Chakrabarti S. miR-146a mediates inflammatory changes and fibrosis in the heart in diabetes. *J Mol Cell Cardiol.* 2017 Apr;105:70-76. doi: 10.1016/j.yjmcc.2017.03.002.

59. Drozdovska SB, Polischuk AO. The participation of long noncoding RNAs in cardiac hypertrophy formation during longlasting physical exercise. *Bulletin of problems biology and medicine.*

2017;4(3):38-43. doi: 10.29254/2077-4214-2017-4-3-141-38-43. (in Ukrainian).

60. Raut SK, Khullar M. The Big Entity of New RNA World: Long Non-Coding RNAs in Microvascular Complications of Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Jun 4;9:300. doi: 10.3389/fendo.2018.00300.

Отримано/Received 02.10.2020

Рецензовано/Revised 22.10.2020

Прийнято до друку/Accepted 10.11.2020 ■

Information about authors

Alexandr Serhiyenko, MD, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenkoa@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7519-2279>

Victoria Serhiyenko, MD, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenvov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6414-0956>

A.A. Serhiyenko, V.A. Serhiyenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Diabetic cardiomyopathy: treatment

Abstract. This article presents a review of the scientific literature on some key aspects of the current state of the problem of diabetic cardiomyopathy treatment. Measures aimed at reducing insulin resistance, correction of hyperglycemia, dyslipoproteinemia, myocardial metabolism disorders, prevention and treatment of thrombosis, symptomatic therapy of concomitant diseases and syndromes of arterial hypertension, coronary heart disease, heart failure and arrhythmias should be at the forefront of the treatment for diabetic cardiomyopathy. In this direction it is necessary to carry out the following preventive and therapeutic measures: rational nutrition and physical activity; correction of obesity; limiting salt intake to 2–4 g/day; exclusion of smoking, alcohol consumption, products containing caffeine. In particular, the issues are analyzed related to the peculiarities of rational nutrition and physical activity, optimization of glycemic control (insulin and/or insulin secretagogues,

glucagon-like peptide-1 analogues, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors); correction of metabolic disorders in the myocardium (drugs that improve the energy status of cells — potential means of energy supply for the survival of ischemic myocardium), metabolic modulators (metabolic drugs — trimetazidine, perhexiline, ranolazine; L-carnitine); restriction of extracellular Ca^{2+} entry into cells (calcium channel blockers), the use of β -adrenergic receptor blockers; modulation of oxidative stress (alpha-lipoic acid, benfotiamine); administration of long-chain ω -3 polyunsaturated fatty acids; sulforaphane, coenzyme Q10; magnesium. Also, promising ways in the treatment of diabetic cardiomyopathy (mimetic peptides for restoring L-type Ca^{2+} channels; noncoding microRNAs and long noncoding RNAs) are considered.

Keywords: diabetes mellitus; diabetic cardiomyopathy; treatment; review

Сергиенко А.А., Сергиенко В.А.

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Диабетическая кардиомиопатия: лечение

Резюме. В обзоре проведен анализ литературных источников, посвященных некоторым ключевым аспектам современного состояния проблемы лечения диабетической кардиомиопатии. На первом плане лечения диабетической кардиомиопатии должны быть мероприятия, направленные на уменьшение инсулиновой резистентности, коррекцию гипергликемии, дислипотеинемий, нарушений метаболизма миокарда, предупреждение и лечение тромбообразования; симптоматическую терапию сопутствующих заболеваний и синдромов артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и аритмий. В этом направлении необходимо проводить следующие лечебно-профилактические мероприятия: рациональное питание и физическая активность, коррекция ожирения, ограничение употребления соли до 2–4 г/сут, исключение курения, употребления алкоголя, продуктов, содержащих кофеин. В частности, анализируются вопросы, связанные с особенностями рационального питания и физической активности; оптимизации контроля гликемии (инсулин и/или секретогоги инсу-

лина, аналоги глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2); коррекции метаболических нарушений в миокарде (препараты, улучшающие энергетическое состояние клеток (потенциальные средства энергообеспечения выживания ишемизированного миокарда), модуляторы метаболизма (метаболические препараты — триметазидин, пергекселин, ранолазин), L-карнитин); ограничения поступления внеклеточного ионизированного кальция в клетки (блокаторы кальциевых каналов), применения блокаторов β -адренорецепторов; модуляции оксидантного стресса (альфа-липоевая кислота, бенфотиамин); назначения длинноцепочечных ω -3 полиненасыщенных жирных кислот; сульфорафана, коэнзима Q10; магния; рассмотрены перспективные пути в лечении диабетической кардиомиопатии (пептиды-миметики, мишенью для которых является L-тип Ca^{2+} -каналов; некодирующие микроРНК и длинные некодирующие РНК).

Ключевые слова: сахарный диабет; диабетическая кардиомиопатия; лечение; обзор