

СЕРГИЕНКО В.А., СЕРГИЕНКО А.А.

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ КАРДИАЛЬНАЯ АВТОНОМНАЯ НЕЙРОПАТИЯ: КАКОВЫ ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ?

Резюме. Кардиальная автономная нейропатия (КАН) является серьезным и частым осложнением сахарного диабета. Несмотря на ее связь с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности и различными симптомами и нарушениями, значимость КАН сложно переоценить. Изменение образа жизни, интенсивный гликемический контроль позволяют предотвратить развитие или прогрессирование КАН. Патогенетическое лечение КАН включает: сбалансированную диету и физическую активность; оптимизацию гликемического контроля; лечение дислипотеирии; коррекцию метаболических нарушений в миокарде; профилактику и лечение тромбоза; применение ингибиторов альдозоредуктазы; применение дигомо-гамма-линоленовой кислоты (ДГЛК); применение ацетил-L-карнитина, антиоксидантов, в первую очередь α -липовой кислоты (α -ЛК), применение ω -3 и ω -6 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 и ω -6 ПНЖК), вазодилаторов, жирорастворимого витамина В₉, аминоксидина; заместительную терапию ростоными факторами, в тяжелых случаях — лечение ортостатической гипотензии. Многообещающим является применение средств, которые повышают кровоток в *vasa vasorum*, в том числе аналогов простагличина, блокаторов тромбосана А2, а также препаратов, которые способствуют усилению и/или нормализации функции Na^+ -, K^+ -АТФазы (ингибиторы фосфодиэстеразы), α -ЛК, ДГЛК, ω -3 ПНЖК, а также одновременное назначение α -ЛК, ω -3 ПНЖК и ДГЛК.

Ключевые слова: сахарный диабет, кардиальная автономная нейропатия, постуральная гипотензия, лечение.

Введение

Сахарный диабет (СД) является глобальной эпидемией и поражает по крайней мере 8,3 % населения по всему миру, при этом значительная его доля (50 %) остается недиагностированной. Считается, что почти у одного из шести человек в настоящее время имеется риск развития связанных с диабетом осложнений [1, 2].

У большинства пациентов с длительным наличием СД (в основном сахарного диабета 2-го типа (СД2)) диагностируется ишемическая болезнь сердца (ИБС) в связи с атеросклеротическим поражением коронарных сосудов. Часто ИБС осложняется сочетанием артериальной гипертензии, специфическим поражением почечных артерий, глаз и нижних конечностей. Метаболические нарушения в миокарде сочетаются с ранним коронарным атеросклерозом. Все эти нарушения в сердце, развивающиеся при прогрессировании СД у пациентов среднего и пожилого возраста (поражение коронарных сосудов, изменения в миокарде, диабетическая сердечная автономная нейропатия (КАН), а также атеросклеротическое поражение артерий), связаны с термином «диабетическое сердце» или «диабетическая кардиомиопатия». Условно выделяют две основные формы поражения сердца в случае СД: диабетическую кардиомиопатию (некоронарного генеза) и ишемическую болезнь сердца. Выделяют метаболическую стадию (фактическая кардиомиопатия); метаболически-

ишемическую стадию — ишемическая болезнь сердца; инфаркт миокарда (ИМ); дистрофический коронарный кардиосклероз; КАН [3–5]. Кардиальная автономная нейропатия у больных СД2, характеризующаяся поражением нервных волокон симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, диагностируется неудовлетворительно и может сопровождаться тяжелой постуральной гипотензией, снижением толерантности к физическим нагрузкам, а также вызывать сердечные аритмии, коронарную ишемию, «немой» ИМ, синдром внезапной смерти [6–9]. Целью данного исследования является анализ последних доказательных данных, а также данных из собственной практики о лечении и перспективах пациентов с СД и КАН.

Терапевтические подходы к лечению КАН

Согласно подкомитету по КАН Консенсусной группы по диабетической невропатии Торонто [10], КАН определяется как нарушение вегетативной регуляции

Адрес для переписки с авторами:

Сергиенко В.А.

E-mail: serhiyenko@inbox.ru

© Сергиенко В.А., Сергиенко А.А., 2016

© «Артериальная гипертензия», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

сердечно-сосудистой системы у лиц с установленным СД при исключении других возможных причин.

КАН при СДТ2, которая характеризуется поражением нервных волокон парасимпатического и симпатического отделов нервной системы, является одной из ведущих причин сердечных аритмий и независимым фактором риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов данной группы [11, 12]. КАН, особенно на ранних стадиях, может оставаться бессимптомной и манифестировать уже по мере прогрессирования.

Таким образом, проблема эффективного лечения КАН особенно актуальна. Патогенетическое лечение КАН включает: сбалансированный рацион питания и физическую активность; оптимизацию контроля гликемии; лечение дислипотеинемии (ДЛП); коррекцию метаболических нарушений миокарда; профилактику и лечение тромбоза; применение ингибиторов альдозоредуктазы (ИАР); γ -линоленовой кислоты, ацетил-L-карнитина, антиоксидантов, в первую очередь α -липоевой кислоты (α -ЛК), применение длинноцепочечных ω -3 и ω -6 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 и ω -6 ПНЖК), вазодилаторов, жирорастворимого витамина B_1 , амингуанидина; заместительную терапию факторами роста и пр. [13–17].

Очевидно, что приоритет следует отдавать терапии, направленной на снижение инсулинорезистентности (ИР), коррекцию гипергликемии, профилактику и лечение кардиомиопатии; симптоматической терапии сопутствующих заболеваний и синдромов (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность и аритмии) [18, 19]. Это требует следующих профилактических и корректирующих мер.

Изменение образа жизни

— Сбалансированное питание и физическая активность.

— Коррекция ожирения.

— Ограничение потребления соли до 2–4 г/сутки.

— Ограничение курения, потребления алкоголя, продуктов, которые содержат кофеин.

Было установлено, что соблюдение рекомендованных изменений образа жизни помогает улучшить уровень чувствительности к инсулину. Сидячий образ жизни (менее 1000 ккал в неделю) сопровождается риском смерти в три раза выше, чем при активном образе жизни. Дозированная физическая активность снижает гиперинсулинемию и способствует нормализации липидного обмена в дополнение к снижению массы тела. Физическая активность связана с более высокой вариабельностью сердечного ритма (ВСР) и более низкой частотой сердечных сокращений, поэтому может выступать в качестве предиктора позитивных изменений показателя ВСР [20]. Получение необходимого количества энергии в сочетании с физиологическим рационом питания формирует диетические принципы. Традиционная средиземноморская диета (Греция и Южная Италия) связана с долголетием и/или низкой смертностью вследствие осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), низкой частотой широкого

спектра хронических заболеваний, включая ревматоидный артрит, болезнь Паркинсона и другие заболевания, а также снижает заболеваемость СДТ2 [21–23].

Интенсивный контроль гликемии

Компенсация СДТ2 считается главной целью в предотвращении развития и/или прогрессирования ССЗ [2]. ИР является определяющей чертой в большинстве случаев СДТ2 и играет ключевую роль в патогенезе повреждений миокарда. Очевидно, что лекарственные препараты, которые используются при лечении диабета, должны обладать положительными качествами для коррекции функциональных и структурных нарушений сердечно-сосудистой системы [3, 11, 12].

Теоретически лекарственные средства, которые улучшают чувствительность к инсулину (метформин, тиазолидиндионы (ТЗД)), вероятно, являются наиболее подходящими в данном случае. Установлено, что метформин оказывает положительное влияние на метаболизм глюкозы, концентрацию Ca^{2+} в кардиомиоцитах, однако метформин, в отличие от ТЗД, не демонстрирует какого-либо положительного эффекта на оптимизацию метаболизма глюкозы в миокарде [4, 24]. ТЗД стимулирует рецепторы факторов транскрипции, активирующиеся γ -рецептором, активируемым пролифератором пероксисом (PPAR- γ), который улучшает чувствительность к инсулину и снижает уровень циркулирующих свободных жирных кислот (СЖК). Вполне вероятно, что ТЗД, несмотря на отсутствие рецепторов типа PPAR- γ в миокарде, улучшает функциональное состояние миокарда за счет снижения содержания СЖК. Тем не менее применение ТЗД у пациентов с ССЗ ограничено ввиду возможной задержки жидкости и/или развития отеков [25, 26].

Инсулин и/или секретагоги инсулина. Теоретически их применение может улучшить метаболизм глюкозы в миокарде и уменьшить содержание СЖК, однако назначение данных фармакологических средств не способствует предотвращению сердечно-сосудистых заболеваний в экспериментальных исследованиях [4]. Ингибирование экспрессии PPAR- α , который стимулирует метаболизм глюкозы и ингибирует метаболизм СЖК, предотвращает развитие сердечно-сосудистых заболеваний в экспериментальных исследованиях, а его активация приводит к образованию тяжелой кардиомиопатии. Снижение содержания жира в рационе у животных с повышенной экспрессией PPAR- α сопровождается предупреждением поражений миокарда, подтверждая патофизиологическую роль активации метаболизма СЖК. Аналогично применение агонистов PPAR- γ способствует активации метаболизма глюкозы, ингибированию метаболизма СЖК и профилактике ССЗ [4].

Аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). ГПП-1 является одним из двух ведущих инкретинов среди гормонов, стимулирующих постпрандиальную секрецию и улучшающих чувствительность к инсулину. Экспериментально установлено, что применение ГПП-1 улучшает гемодинамические параметры

функционального состояния левого желудочка (ЛЖ) [27]. Однако аналоги ГПП-1 невозможно применить в фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку под воздействием дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) ГПП-1 быстро разрушается (эффективный период полувыведения составляет всего 1–2 мин). Эксенатид на 53 % гомологичен ГПП-1 и действует в качестве частичного агониста рецептора ГПП-1. Альтернативой ГПП-1 являются антагонисты ДПП-4 (ситаглиптин). Тем не менее эффективность эксенатида, так же как и антагонистов ДПП-4, в замедлении/предотвращении ССЗ при СДТ2 остается неясной [27].

Лечение дислипотеинемии

Для фармакотерапии ДЛП применяются статины, фибраты, секвестранты желчных кислот, никотиновая кислота и ее производные, препараты длинноцепочечных ω -3 и ω -6 ПНЖК или, в качестве альтернативы, их комбинация с ингибиторами абсорбции холестерина [28].

Статины. Статины (наряду с изменениями образа жизни) следует назначать пациентам с СДТ2 старше 40 лет при наличии по крайней мере одного из факторов риска ССЗ (независимо от значений липидов на исходном уровне); назначение статинов пациентам с СДТ2 в возрасте до 40 лет без установленного ССЗ следует рассматривать при значениях холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) выше 2,6 ммоль/л [29, 30]. Достижение уровня ЛПНП в крови $< 1,8$ ммоль/л или снижение на 30–40 % по сравнению с исходным уровнем (в случае неуспешной попытки достигнуть целевых значений при назначении максимально переносимой дозы статина) подходит пациентам с высоким риском ССЗ, в частности пациентам с СДТ2. Тем не менее статины часто неэффективны в лечении атерогенной ДЛП в качестве фармакологических средств для снижения уровня триглицеридов (ТГ) и увеличения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП); применение статинов (даже в высоких дозах) лишь частично решает проблему риска ССЗ [31–33].

Фибраты. Фибраты ограничивают доступность субстратов для синтеза ТГ в печени, стимулируют действие липопротеинлипазы, увеличивают взаимодействие рецептора/лиганда ЛПНП, стимулируют секрецию холестерина с желчью; стимулируют обратный транспорт холестерина, что сопровождается снижением уровня ТГ и холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), а также улучшают чувствительность к инсулину. Возможные механизмы, которые помогают фибратам улучшить чувствительность к инсулину: фибраты, связываясь с рецепторами, активируют PPAR- β и усиливают окисление жирных кислот в печени, а следовательно, приводят к увеличению чувствительности к инсулину; фибраты участвуют в регуляции экспрессии адипокина (адипонектина, лептина, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), резистина и т.д.), что сопровождается увеличением чувствительности к инсулину [34].

Желчные кислоты. Желчные кислоты являются безопасными гиполипидемическими лекарственными

средствами, однако часто вызывают побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта. Секвестранты желчных кислот второго поколения, в том числе колесевелам, связывают желчные кислоты в более высокой степени и с лучшей переносимостью. Препараты применяются в дополнение к диетотерапии и физической активности для снижения концентрации холестерина ЛПНП у пациентов с первичной ДЛП (в качестве монотерапии и/или в комбинации со статинами) и для улучшения гликемического контроля у пациентов с СДТ2. Кроме того, важно, что секвестранты желчных кислот уменьшают концентрацию глюкозы и HbA1c в крови (примерно на 0,9 %) [35] и, следовательно, могут быть полезны в лечении гиперхолестеринемии у пациентов с СДТ2.

Ниацин. Ниацин является наиболее эффективным средством для повышения уровня холестерина ЛПВП и, в меньшей степени, для понижения концентрации ТГ и холестерина ЛПНП. Сообщается, что терапевтический эффект пролонгированных форм никотиновой кислоты на липидный профиль наблюдается в дозах 0,5–2,0 г. Частой причиной отказа от использования ниацина, которая значительно способствует нежеланию применять препарат и несоблюдению предписанного режима, является проблема «ощущения приливов». Современный подход к решению данной проблемы заключается в комбинации пролонгированной формы ниацина с ларопипрантом, ингибитором простагландина D2 [36, 37].

Длинноцепочечные ω -3 ПНЖК. Длинноцепочечные ω -3 ПНЖК применяются в связи с их влиянием на гомеостаз глюкозы и ИР (снижение ИР в мышцах $>$ жировой ткани $>>$ печени; предположительно ингибируют секрецию инсулина и задерживают развитие СДТ2); влиянием на состояние липидного обмена (уменьшение концентрации ТГ, вероятно, увеличение концентрации холестерина ЛПВП, улучшение липидного профиля у пациентов с СДТ2 и ДЛП); умеренным снижением артериального давления (АД); улучшением функции эндотелия; уменьшением воспаления и улучшением антиоксидантной защиты [38–41].

Эзетимиб. Эзетимиб применяется в качестве дополнения к диете и физическим упражнениям для снижения концентрации холестерина ЛПНП, общего холестерина (ОХ), а также лечения гомозиготной семейной гиперхолестеринемии. Несмотря на то, что в некоторых случаях эзетимиб является препаратом резерва, он остается препаратом выбора среди других фармакологических средств при недостижении желаемых целевых уровней холестерина ЛПНП с помощью монотерапии статинами [42].

Комбинированная терапия. Препаратами выбора для СДТ2 в случае коррекции липидного профиля являются статины для достижения определенных целевых значений холестерина ЛПНП $< 2,6$ ммоль/л для первичной профилактики и $< 1,8$ ммоль/л для вторичной профилактики ССЗ. Недостижение целевых значений является показанием к комбинации статинов с другими гиполипидемическими средствами из других фармако-

логических групп. Ряд международных рекомендаций в качестве обязательного компонента мониторинга риска ССЗ в первую очередь рекомендует контроль уровня аполипопротеина В. Тем не менее отсутствие данных многоцентровых, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических исследований составляет терапевтическую дилемму, поскольку остается неясным, принесет ли интенсификация статинотерапии или комбинация статинов с фибратами и/или препаратами никотиновой кислоты желаемые результаты [42, 43].

Коррекция метаболических нарушений миокарда

Коррекция метаболических нарушений миокарда является основой фармакотерапии, которая направлена на оптимизацию энергетического метаболизма миокарда. Фармакологическое воздействие включает следующие основные аспекты: применение регуляторов метаболизма; активаторов эндогенных высокоэнергетических соединений и транспорта O_2 ; ингибиторов метаболического ацидоза; мембранной протекции: ингибирование перекисного окисления липидов мембран кардиомиоцитов; стабилизация лизосомальных мембран, нейтрализация мембранотропного действия гуморальных агентов лизосомальных протеаз и др. Лекарственные препараты, которые повышают энергетический статус клеток. Сниженные внутриклеточные запасы углеводов должны пополняться с помощью мероприятий по активации гликолиза. Применение макроэргических фосфатов (АТФ и др.) в качестве прямого источника энергии является проблематичным, так как терапевтический эффект АТФ в случае ишемии, вероятно, имеет отношение не столько к утилизации своих макроэргических связей, сколько к вовлечению продуктов катаболизма АТФ в энергетический обмен кардиомиоцитов [4, 44, 45].

Модуляторы метаболизма. Инсулинорезистентность нарушает функцию миокарда за счет уменьшения транспорта глюкозы и окисления углеводов, усиления использования СЖК, ингибирования транспорта Ca^{2+} в сарколемме, нарушения структуры и функции регуляторных сократительных белков миофибрилл. В случае СД уменьшение образования энергии приводит к ингибированию окисления глюкозы и преимущественному окислению жирных кислот в миокарде и скелетных мышцах, что повышает чувствительность к ишемии миокарда и приводит к значительным нарушениям гомеостаза Ca^{2+} , ухудшению диастолической и систолической функций миокарда. Наличие ишемической болезни сердца у больных с сахарным диабетом ухудшает течение заболевания и значительно увеличивает сердечно-сосудистую смертность. Считается, что даже начальные этапы нарушения гликемического профиля могут нарушать метаболизм миокарда и способствовать развитию кардиомиопатии [4, 44, 45]. Важно отметить, что дисфункция миокарда является условным этапом развития хронической гипергликемии. Таким образом,

скорее нарушение клеточного метаболизма, а не системная гипергликемия является причиной развития сердечной дисфункции [4, 46, 47].

Лекарственные средства метаболического действия. Оптимизация энергетического метаболизма миокарда основывается на повышении окисления глюкозы миокарда, что увеличивает сердечную функцию и защищает волокна от ишемических и реперфузионных повреждений. Утилизация глюкозы в случае хронических заболеваний может быть улучшена за счет приема средств, которые способны улучшить метаболизм жирных кислот и противостоять их окислению. Новый терапевтический подход был реализован после появления триметазидина, первого представителя нового класса препаратов метаболического действия — ингибиторов 3-кетонацил-коэнзим-А-тиолазы. Триметазидин уменьшает окисление жирных кислот; стимулирует потребление глюкозы; восстанавливает связь между гликолизом и окислением углеводов, что приводит к образованию АТФ, снижая потребление O_2 ; преобразует жирные кислоты в фосфолипиды; увеличивает толерантность клеток к ишемии и реперфузии; увеличивает окисление глюкозы, активность Na^+ -, K^+ -АТФазы и Ca^{2+} -помп в саркоплазматическом ретикулуме. Антиишемические свойства триметазидина не зависят от изменения гемодинамики и связаны с отчетливым восстановлением механической функции после ишемии, благодаря чему он признается средством с кардиоцитопротективным эффектом. Применение триметазидина улучшает метаболизм глюкозы; уменьшает уровни эндотелина-1 у больных с диабетической кардиомиопатией (принимается для воздействия на эндотелий сосудов); сопровождается значительными положительными изменениями параметров фракции выброса (ФВ) у пациентов с сердечной недостаточностью; улучшает параметры качества жизни и функционального класса по NYHA [48, 49]. Другим фармакологическим средством, которое способствует ингибированию метаболизма жирных кислот, является пергексиллин. Применение пергексиллина у пациентов с сердечной недостаточностью вносит значительный вклад в улучшение ФВ, VO_{2max} и качества жизни. К сожалению, клиническое применение этого лекарственного средства ограничено из-за риска гепатотоксичности и периферической нейропатии [50]. Ранолазин — третье антиангинальное фармакологическое средство с потенциалом модификатора метаболизма. Тем не менее следующие факторы не позволяют его применение: степень ингибирования метаболизма жирных кислот ограничена физиологическими показателями; применение ранолазина ассоциируется с возможной пролонгацией скорректированного интервала QT [51].

Ограничение тока внеклеточных ионов Ca^{2+} в клетку

Блокаторы Ca^{2+} -каналов демонстрируют защитное влияние на миокард в случае ишемии. С точки зрения коррекции мощности клеток наиболее патогенетически эффективным вариантом является при-

менение блокаторов Ca^{2+} -каналов, однако они лишь противодействуют звеньям вторичной дисфункции окислительного фосфорилирования в митохондриях. Назначение блокаторов β -адренергических рецепторов у пациентов с СДТ2, ИБС и КАН имеет значительные патогенетические основания, поскольку высокая симпатическая активность при КАН ускоряет развитие сердечно-сосудистых заболеваний и значительно ухудшает прогноз. Кроме того, несколько исследований продемонстрировали способность бета-блокаторов снижать частоту эпизодов «немой» ишемии миокарда и улучшать прогноз среди этих пациентов. Однако блокаторы β -адренергических рецепторов негативно влияют на гликемический профиль, повышают риск развития гипогликемии, демонстрируют негативное влияние на липидный профиль крови и могут спровоцировать острую сердечную недостаточность. Описанные выше события наблюдаются при назначении неселективных бета-блокаторов. Селективные блокаторы β -адренергических рецепторов, в том числе метопролол, не имеют побочных эффектов, а метопролол продемонстрировал эффективность в лечении сердечно-сосудистых заболеваний в многочисленных контролируемых исследованиях. Метопролол обладает кардиопротективными свойствами; улучшает прогноз у пациентов с ИБС; имеет благоприятный профиль переносимости в случае длительного применения. Кардиоселективные бета-блокаторы могут также сбалансировать эффекты вегетативной дисфункции, в частности, противодействуя симпатической стимуляции, они способствуют восстановлению баланса между парасимпатическими и симпатическими эффектами. Тем не менее традиционные антиангинальные средства, которые влияют на гемодинамические параметры (бета-блокаторы, антагонисты Ca^{2+} и т.д.), имеют худшую переносимость у пациентов пожилого возраста ввиду высокого риска межлекарственных взаимодействий и значительной частоты побочных эффектов [3, 4, 45, 46].

Средства, содержащие микро- и макроэлементы, главным образом Mg^{2+} . Одним из факторов риска, который может снизить чувствительность к инсулину, является гипомagneмия. Предполагается, что дефицит Mg^{2+} играет важную роль в увеличении риска диабетических макро- и микрососудистых осложнений и особенно риска ИБС [4, 16, 17].

Профилактика и лечение тромбоза

Тромбоциты, полученные от пациентов с СДТ2 и испытанные *in vitro*, характеризуются реальной способностью к агрегации под действием АДФ, адреналина, коллагена, арахидоновой кислоты и тромбина. Агрегация тромбоцитов значительно увеличивается во второй, необратимой фазе, которая зависит от преобразования арахидоновой кислоты в лабильный простациклин и тромбоксан. Таким образом, блокирование АДФ-рецепторов мембран тромбоцитов является патогенетически обоснованным подходом. Назначение антиагрегантов, а именно ацетилсалициловой ки-

слоты (АСК), клопидогреля и других средств, позволяет предотвратить образование тромбов, стенокардии и развитие ИМ. Активный метаболит клопидогреля необратимо связывается с АДФ-рецепторами на мембране тромбоцитов, что приводит к ингибированию аденилатциклазы; ингибированию АДФ-зависимой секреции гранул тромбоцитов; ингибированию АДФ-зависимого процесса связывания рецептора фибриногена с мембраной тромбоцитов; препарат не влияет непосредственно на экспрессию рецепторов; блокирует пролиферацию миоинтимы в случае повреждения сосудов; в отличие от АСК не влияет на активность циклооксигеназы. Эффект клопидогреля и синергическое действие АСК продемонстрированы в исследовании тромбоцитов в условиях *ex vivo*. Тем не менее клопидогрель является более эффективным фармакологическим средством в отношении снижения комбинированного риска ИМ, инсульта и синдрома внезапной смерти [52–55].

ИАР

ИАР ингибируют полиоловый путь метаболизма глюкозы, предотвращая уменьшение окислительно-восстановительного потенциала. Анализ результатов двойного слепого плацебо-контролируемого исследования продемонстрировал, что толрестат способствует улучшению результатов независимых тестов и вибрационной чувствительности у больных с симметричной диабетической периферической нейропатией (ДПН). Назначение зенарестата в течение 12 месяцев сопровождалось дозозависимым изменением плотности нервной ткани, увеличением скорости нервных импульсов, улучшением систолической функции миокарда. Зопорестат, ранирестат — лекарственные средства нового поколения группы ИАР — продемонстрировали достаточную эффективность в экспериментальных исследованиях [56–59].

Аминогуанидин

Аминогуанидин улучшает скорость нервной проводимости, увеличивает кровоток, препятствует образованию конечных продуктов гликирования, задерживает появление и развитие альбуминурии. Анализ контролируемых исследований подтвердил весьма высокую эффективность аминогуанидина у пациентов с диабетической нейропатией, но при этом наблюдалось развитие ряда побочных эффектов, требовавших прекращения применения препарата. Применение производных аминогуанидина характеризуется клинической эффективностью и отсутствием побочных эффектов [6, 8, 11]. Результаты являются многообещающими, но требуется проведение дальнейших двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований.

Нейротрофическая терапия

Ингибирование экспрессии фактора роста нервов (ФРН) и его рецепторов подавляет ретроградный аксональный транспорт ФРН и снижает активность малых немиелинизированных нейронов и их нейропептидов,

в том числе субстанции Р и кальцитонин-ген-связанного пептида. Применение рекомбинантного человеческого ФРН нормализует концентрацию нейропептида и предотвращает развитие сенсорной нейропатии в эксперименте. Тем не менее результаты клинических плацебо-контролируемых исследований отрицают положительное влияние рекомбинантного человеческого ФРН у пациентов с диабетической нейропатией [6, 8].

Человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения при аутоиммунном поражении нервной системы

Назначение человеческого иммуноглобулина для внутривенного введения рекомендуется для пациентов с ДПН, имеющих признаки аутоиммунного поражения нервной системы. Побочные эффекты включают головную боль, а главную опасность представляет развитие анафилактической реакции, которое, однако, наблюдается преимущественно у пациентов с дефицитом иммуноглобулина А [6, 8].

Ингибирование эндоневральной перфузии при развитии гипоксии

Экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали пользу и эффективность вазодилататоров в улучшении скорости кровотока в нервных волокнах, однако информации о влиянии вазодилататоров на течение ДПН, полученной в двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях, недостаточно. Результаты исследований свойств, которые определяют влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на параметры variability сердечного ритма среди пациентов с сахарным диабетом и КАН, оказались диаметрально противоположными. В частности, назначение квиннаприла в течение 3 месяцев сопровождалось статистически значимым увеличением парасимпатической активности, а назначение трандолаприла в течение 12 месяцев не влияло на состояние вегетативной регуляции функции миокарда. Тем не менее клинические и электрофизиологические эффекты большинства из этих фармакологических средств не доказаны, а их применение имеет определенные ограничения и противопоказания [4–6, 11].

Активация свободнорадикального окисления

Учитывая, что одним из основных патогенетических механизмов нейропатии является окислительный стресс (ОС), потребность в назначении антиоксидантов очевидна. Большой терапевтический потенциал имеет α -ЛК; накапливаются патогенетические доказательные данные, свидетельствующие в пользу применения данного фармакологического средства [63–65]. Механизм действия α -ЛК полностью не изучен, но особое внимание следует уделить двум гипотезам. Во-первых, α -ЛК вызывает дозозависимую пролиферацию культивируемых клеток нейроblastомы. Считается, что данный эффект вызван изменениями текучести мембран, которые,

в свою очередь, опосредованы действием сульфгидрильных групп α -ЛК. Это подтверждается результатами нескольких исследований, в том числе на модели экспериментальной нейропатии, вызванной акриламидом, с последующим значительным ингибированием пролиферации, вызванной α -ЛК, возникновением и/или прогрессированием экспериментальной дистальной нейропатии, в основном связанным с уменьшением содержания веществ в аксонах, содержащих сульфгидрильные группы (например, глутатион); α -ЛК *in vivo* и *in vitro* стимулирует спонтанные процессы роста и совершенствования структурного и функционального состояния мембран нервных окончаний; назначение α -ЛК стимулирует регенерацию нервных окончаний в случае частичной денервации, а также экспериментальной гексакарбоневой нейропатии. Вторым и наиболее вероятным механизмом является способность α -ЛК функционировать в качестве средства, связывающего радикалы («чистильщика радикалов») [66–69].

Витамины с антиоксидантными свойствами (жирорастворимый витамин В₁ (бенфотиамин)), комбинированные препараты

Существует достаточно данных экспериментальных и клинических исследований, которые показывают, что гиперинсулинемия, ИР и хроническая гипергликемия при СДТ2 оказывают негативное влияние на метаболизм тиамина, особенно за счет ингибирования функционально активного состояния транспортера тиамина-1 и -2, ответственных за реабсорбцию витамина в проксимальных канальцах почек; активности транскетолазы, что может привести к скоплению промежуточных соединений в начальных стадиях гликолиза (глицеральдегид-3-фосфата (ГАЗФ), фруктозо-6-фосфата (Ф6Ф) и дигидроксиацетонфосфата). Скопление промежуточных соединений при хронической гипергликемии приводит к увеличению образования свободных радикалов в митохондриях с последующим ингибированием глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (ГАФДГ). Увеличение концентрации ГАЗФ, Ф6Ф и ГАФДГ может инициировать развитие гипергликемии, нарушение обмена веществ, которое способствует развитию сосудистого повреждения, в том числе активации протеинкиназы-С, накоплению конечных продуктов гликирования (КПГ), активированного биосинтезом гексозамина, дикарбонильных соединений. Вслед за активацией дикарбонильных соединений следует дальнейшая стимуляция образования КПГ, которая также связана с функциональными и структурными нарушениями кардиомиоцитов [70–72].

Очевидно, что коррекция дефицита тиамина должна выполняться с помощью экзогенного витамина В₁, или бенфотиамина (S-бензоил-тиамин-О-монофосфат, производное высокобиодоступного жирорастворимого витамина В₁). Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о положительном влиянии бенфотиамина на предотвращение прогрессирования диабетического поражения сосудов. Бенфотиамин, обладающий широким те-

рапевтическим потенциалом, хорошо подкрепляет эффекты препаратов, содержащих производные растворимого тиамина, применяемых в целях регуляции активности процессов свободнорадикального окисления; способствует коррекции эндотелиальной дисфункции в случае ССЗ, стабилизации клинических и антиоксидантных эффектов. Бенфотиамин, способствуя активности транскетолазы (ТК), предотвращает активацию патофизиологических механизмов за счет переориентации в сторону метаболизма Ф6Ф и ГАФДГ [73–75]. Бенфотиамин может способствовать коррекции нервного и сосудистого дефицитов путем участия в процессах, опосредуемых оксидом азота, которые имеют значительный терапевтический потенциал для лечения ССЗ. Применение комбинации тиамина и α -ЛК имеет большое значение в лечении диабетической ангионейропатии. В частности, показано, что назначение бенфотиамина и α -ЛК пациентам с СДТ1 сопровождалось нормализацией гипергликемии и при назначении в течение 4 недель способствовало нормализации активности простаглицинсинтазы, подавленной при сахарном диабете; увеличением активности ТК в моноцитах в 2–3 раза [76–80].

Нарушения метаболизма жирных кислот (γ -линоленовой кислоты, ацетил-L-карнитина)

Вазоактивные простаглицины, метаболиты и дигомо- γ -линоленовая кислота (ДГЛК), в том числе простаглицины и другие эйкозаноиды, необходимы для нервной проводимости и кровотока в физиологических условиях. Результаты двойных слепых плацебо-контролируемых исследований показали, что назначение ДГЛК пациентам с ДПН сопровождается положительной динамикой клинического течения, а также увеличением скорости нервной проводимости. Основная функция L-карнитина заключается в укреплении метаболизма жирных кислот, но есть экспериментальные данные, подтверждающие способность L-карнитина активировать метаболизм глюкозы. Считается, что СДТ2 характеризуется нарушением обмена L-карнитина в митохондриях. Результаты нескольких исследований показали, что назначение L-карнитина способствует улучшению доставки энергии и функции ЛЖ. Установлено, что пропионил-L-карнитин улучшает функциональное состояние при использовании его для обеспечения энергией пораженного миокарда крысы за счет окисления глюкозы (несмотря на увеличение уровня жирных кислот). Добавление в рацион мышей с сахарным диабетом и ожирением L-карнитина повышает уровень ацилкарнитина в крови, мышцах, печени и жировой ткани; повышает уровень активности пируват-дегидрогеназы в мышцах; назначение комбинации цинка с карнитином снижает гипергликемию и улучшает толерантность к глюкозе. Инфузия L-карнитина с помощью гиперинсулинемического эугликемического зажима улучшает контроль профиля глюкозы, снижает концентрацию циркулирующих липидов. Назначение L-карнитина на 3 или 6 месяцев у пациентов с впервые диагностированным СДТ2

с нарушениями липидного обмена сопровождается статистически значимым снижением уровней липопротеина (а) (Лп(а)). Результаты двойных слепых плацебо-контролируемых исследований среди пациентов с подтвержденными повышенными уровнями Лп(а) установили, что назначение L-карнитина (2 г/сут) способствовало значительному снижению концентрации Лп(а); включение L-карнитина в рацион пациентов с впервые выявленным СДТ2 сопровождается аналогичными изменениями; комбинация L-карнитина с симвастатином (20 мг/сут) является гораздо более эффективной в уменьшении концентрации липидов, в том числе ТГ и Лп(а), чем монотерапия статинами. Таким образом, L-карнитин может быть использован в качестве одного из компонентов липидомодифицирующей терапии у пациентов с СДТ2 [81, 82].

Препараты ω -3 и ω -6 ПНЖК

Принципиально новый подход к оценке биологической роли эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК) кислот связан с долгосрочными результатами эпидемиологических исследований среди эскимосов, для которых характерен небольшой процент сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно наблюдениям, эскимосы Гренландии имеют более длительное время кровотечения, более низкие уровни ОХ, ТГ, ХС ЛПОНП, а также значительно большее содержание в составе ОХ липидных мембран ЭПК и ДГК, большую концентрацию арахидоновой и линоленовой кислот. Впервые эти результаты позволили высказать разумное предположение о защитном эффекте ДГК и особенно ЭПК от разрушающего воздействия на внутреннюю стенку сосуда факторов, способных вызывать экспериментальную ИБС, — феномен активации ОХ и повышения вязкости крови, повышения активности циклической эндопероксидсинтазы, в том числе простаглицина Н₂, активации ТХА₂ пролиферации эндотелиальных клеток, гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии. Назначение ЭПК и ДГК сопровождается уменьшением ригидности эритроцитов, что, очевидно, связано с лабильностью плазмолеммы эритроцитов благодаря быстрому и интенсивному включению длинноцепочечных ω -3 ПНЖК в фосфолипидный слой мембраны и снижению синтеза активных сосудосуживающих веществ. Способность экзогенных ЭПК и ДГК включаться в фосфолипидный слой клеточных мембран клеток крови и фосфолипидный слой мембраны эндотелиальных клеток кровеносных сосудов оказывает влияние на фундаментальные свойства плазмолеммы и функционирование рецепторов в рамках восприятия и обработки внеклеточной информации. Накопление длинноцепочечных полиеновых кислот способствует увеличению подвижности плазмолеммы, изменению микровязкости ее липидного матрикса, что приводит к трансформации основных свойств плазмолеммы — проницаемости, генерации биопотенциалов, транспорта ионов. Изменения липидной среды рецепторов влияют на их функциональную активность и контроль ферментных систем в

клетке, который в первую очередь касается корпускулярной аденилатциклазы, функция которой связана с метаболизмом фосфолипидов [83–85].

Анализ экспериментальных и клинических исследований показывает, что ω -3 ПНЖК ингибируют абсорбцию холестерина в кишечнике и его синтез в печени, увеличивают выведение липопротеинов из крови, предотвращают развитие ИР в экспериментальных моделях диабета, снижают уровень АД, дозозависимо предотвращают развитие диабета, улучшают чувствительность тромбоцитов к АДФ и коллагену, способствуют позитивным изменениям параметров коагуляции, миграции эндотелиальных клеток, ингибируют пролиферацию гладкомышечных клеток. Тем не менее исследования, направленные на изучение свойств ω -3 ПНЖК при СДТ2, были проведены в небольшом количестве, а полученные результаты не всегда свидетельствуют в пользу их эффективности [86–93]. В частности, результаты исследования ORIGIN продемонстрировали, что применение ω -3 ПНЖК в дозе 1 г не уменьшало уровень смертности от сердечно-сосудистых причин или их исходов на протяжении периода в 6 лет среди пациентов с дисгликемией и дополнительными факторами сердечно-сосудистого риска. В этом исследовании доза ω -3 ПНЖК не выбиралась, исходя из оценки того или иного влияния препарата на уровень ТГ, тем не менее наблюдалось значительное снижение уровня ТГ. Однако это исследование не предусматривало лечения КАН, и было принято решение продолжить его еще на несколько лет [94]. В то же время Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association — ADA, 2005 г.) рекомендует назначение α -ЛК и ω -3 ПНЖК в алгоритмах лечения ДПП [95], а также в рекомендациях ADA (2014 г.), а результатами некоторых исследований является назначение ω -3 ПНЖК в лечении ДЛП у пациентов с СДТ2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями [2, 90–92].

Чтобы исследовать эффективность некоторых вышеприведенных соединений, мы исследовали 81 пациента с СДТ2 и КАН, возраст пациентов составил 50–59 лет, длительность заболевания — 1–6 лет, среднее значение HbA1c — $7,1 \pm 0,4$ %. КАН была диагностирована в соответствии с ранее предложенными критериями [8, 10, 12]. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (2004 г.), и все участники подписали информированное согласие до включения в исследование. Пациенты были распределены на пять групп лечения: пациенты 1-й группы получали традиционную гипогликемическую терапию ($n = 15$, контрольная группа); пациенты 2-й группы ($n = 21$) получали в дополнение к стандартному лечению по 1 капсуле/сут ω -3 ПНЖК; пациенты 3-й группы ($n = 12$) получали бенфотиамин 300 мг/сут (Мильтамма® таблетки, Бенфогамма® 300); пациенты 4-й группы ($n = 18$) — 600 мг α -ЛК (Тиогамма®), пациенты 5-й группы ($n = 15$) — по 1 капсуле/сут ω -3 ПНЖК, бенфотиамин 300 мг/сут (Мильтамма® таблетки, Бенфогамма® 300) и 600 мг α -ЛК (Тиогамма®). Каждая капсула ω -3 ПНЖК 1 г содержит примерно 465 мг ЭПК и 375 мг ДГК. Продолжительность лечения составила три месяца.

Концентрация глюкозы в крови определялась с помощью глюкозооксидазного метода, а HbA1c определяли с помощью метода высокочувствительной ионообменной жидкостной хроматографии с применением анализатора D-10 и реагентов производства компании Bio-Rad (США). Определение иммунореактивного инсулина (ИРИ) проводили с помощью коммерческих наборов реагентов для радиоиммунного анализа инсулина Immunotech (Чешская Республика); уровни лептина определяли с помощью тестовых наборов Immunotech Leptin (Чешская Республика); ФНО- α — с помощью наборов Vector-Best (Россия); высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ) — наборов Diagnosis-Related Group (Соединенные Штаты Америки); N-терминальный фрагмент предшественника натрийуретического пептида головного мозга (NT-proBNP) — наборов компании BioMedica (Австрия) и методики твердофазного иммуноферментного анализа ELISA. Метаболизм липидов оценивали по концентрации ОХ, ХС ЛПНП, ЛПВП, ЛПОНП. Липидные фракции определялись с помощью реагентов HUMAN (Германия) для анализатора HUMANLAYZER 2000.

Статистически значимого влияния лечения на уровень HbA1c у пациентов с СДТ2 и КАН выявлено не было ($P > 0,05$). Лечение препаратом, содержащим ω -3 ПНЖК, у пациентов с СДТ2 и КАН (2-я группа) привело к значительному повышению уровня холестерина ЛПВП ($7,1 \pm 0,5$ %, $P < 0,05$) и снижению ТГ ($-35,4 \pm 2,6$ %, $P < 0,05$). Лечение также привело к значительному снижению уровня NT-proBNP ($-6,8 \pm 1,1$ %, $P < 0,05$) в сравнении с контрольной группой. Изменения NT-proBNP и параметров липидного обмена у пациентов с СДТ2 и КАН после 3 месяцев лечения ω -3 ПНЖК приведены в табл. 1.

Таблица 1. Уровень N-терминального фрагмента предшественника натрийуретического пептида головного мозга и параметры метаболизма через 3 месяца терапии ω -3 полиненасыщенной жирной кислотой

Параметр	Пациенты с СДТ2 и КАН ($n = 36$)	
	Контроль ($n = 15$), 1-я группа	ω -3 ПНЖК ($n = 21$), 2-я группа
NT-proBNP	$-3,0 \pm 1,1$	$-6,8 \pm 1,1^a$
ХС ЛПНП	$-8,3 \pm 1,4$	$-12,8 \pm 1,9$
ХС ЛПВП	$4,1 \pm 1,0$	$7,1 \pm 0,5^a$
ТГ	$-8,3 \pm 1,2$	$-35,4 \pm 2,6^b$
ОХ	$-6,7 \pm 1,0$	$-8,2 \pm 1,1$

Примечания: результаты представлены в виде процента изменения по сравнению с исходным уровнем (Δ %, среднее значение \pm СО);

^a — $P < 0,05$, ^b — $P < 0,001$; СДТ2 — сахарный диабет 2-го типа; КАН — кардиальная автономная нейропатия; ω -3 ПНЖК — ω -3 полиненасыщенная жирная кислота; NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника натрийуретического пептида головного мозга; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; ОХ — общий холестерин.

Назначение бенфотиамина пациентам с СДТ2 и КАН не вызывало каких-либо существенных изменений липидного профиля и уровня лептина ($P > 0,05$), в то время как оно, вероятно, помогало снизить концентрацию ИРИ ($-12,7 \pm 1,4 \%$, $P < 0,05$). Применение бенфотиамина в комплексном лечении СДТ2 помогало снизить концентрации вЧСРБ ($-13,3 \pm 2,1 \%$, $P < 0,05$) и ФНО-альфа ($-10,2 \pm 1,6 \%$, $P < 0,05$), но назначение α -ЛК сопровождалось значимым снижением этих параметров ($-15,2 \pm 1,9 \%$, $P < 0,01$, и $-14,7 \pm 1,8 \%$, $P < 0,001$, соответственно) и способствовало очевидному снижению уровней холестерина ЛПНП ($-14,2 \pm 1,8 \%$, $P < 0,05$), ИРИ ($-15,9 \pm 1,6 \%$, $P < 0,01$) и лептина ($-16,3 \pm 1,2 \%$, $P < 0,001$), а также увеличивало уровень холестерина ЛПВП ($7,8 \pm 0,7 \%$, $P < 0,01$). Сочетание ω -3 ПНЖК, бенфотиамина и α -ЛК сопровождалось более выраженным снижением ИРИ, лептина и некоторых воспалительных факторов (табл. 2).

Полученные результаты данного исследования свидетельствуют в поддержку того, что назначение ω -3 ПНЖК сопровождается более значительным снижением уровня ТГ и повышением уровня холестерина ЛПВП по сравнению с пациентами контрольной группы. Комплексная терапия α -ЛК способствует более очевидному антиатерогенному эффекту, в частности снижению ЛПНП и ОХ, повышению уровня холесте-

рина ЛПВП (по сравнению с пациентами 1, 2 и 3-й групп). Комбинированная терапия ω -3 ПНЖК, бенфотиамином и α -ЛК сопровождалась статистически более значимыми положительными изменениями липидного профиля (табл. 3).

Для того чтобы оценить параметры ригидности артерий во время активных и пассивных периодов суток, определялись 24-часовой профиль артериального давления, индекс аугментации в аорте (AIx_{ao}) и плечевой артерии (AIx_{br}), скорость распространения пульсовой волны (СПВ) и индекс ригидности артерий на основе амбулаторных данных (AASI) с помощью круглосуточного артериографа TensioMed™ (Венгрия). Программа определяет значения AIx_{br} и СПВ в следующих диапазонах: оптимальные значения: AIx_{br} $> -30 \%$, СПВ < 7 м/с; нормальные значения: -30% $< AIx_{br} < -10 \%$, $7 \text{ м/с} < СПВ < 10 \text{ м/с}$; повышенные значения: -10% $< AIx_{br} < 9,8 \%$, $9,8 \text{ м/с} < СПВ < 12 \text{ м/с}$; патологические значения: AIx_{br} $> 10 \%$, СПВ $> 12 \text{ м/с}$ [96]. В исследовании принял участие 51 пациент с СДТ2: 12 пациентов без ССЗ и КАН, 39 пациентов — с умеренной КАН. Пациенты с диагностированной КАН были разделены на две группы: контрольная группа ($n = 18$) получала традиционную гипогликемическую терапию, а группа лечения ($n = 21$) получала в дополнение к стандартному лечению по 1 капсуле/сут ω -3 ПНЖК. Контроль — 12 здоровых добровольцев.

Таблица 2. Изменения иммунореактивного инсулина, лептина, высокочувствительного С-реактивного белка и фактора некроза опухоли альфа после 3 месяцев лечения

Параметр	Пациенты с СДТ2 и КАН ($n = 81$)				
	1-я группа ($n = 15$)	2-я группа ($n = 21$)	3-я группа ($n = 12$)	4-я группа ($n = 18$)	5-я группа ($n = 15$)
ИРИ	$-6,8 \pm 2,0$	$-10,3 \pm 1,1$	$-12,7 \pm 1,4^a$	$-15,9 \pm 1,6^{b, e}$	$-20,9 \pm 0,9^{c, f, i, j}$
Лептин	$-7,1 \pm 1,8$	$-15,8 \pm 1,7^b$	$-6,4 \pm 1,4^f$	$-16,3 \pm 1,2^{c, i}$	$-18,4 \pm 1,4^{c, i}$
вЧСРБ	$-7,2 \pm 1,6$	$-14,8 \pm 2,4^a$	$-13,3 \pm 2,1^a$	$-15,2 \pm 1,9^b$	$-22,6 \pm 1,6^{c, e, h, k}$
ФНО- α	$-6,1 \pm 1,0$	$-14,1 \pm 2,1^b$	$-10,2 \pm 1,6^a$	$-14,7 \pm 1,8^c$	$-19,8 \pm 1,6^{c, d, i, l}$

Примечания: результаты представлены в виде процента изменения по сравнению с исходным уровнем ($\Delta\%$, среднее значение \pm СО); ^a — $P < 0,05$, ^b — $P < 0,01$, ^c — $P < 0,001$ в сравнении с 1-й группой; ^d — $P < 0,05$, ^e — $P < 0,01$, ^f — $P < 0,001$ в сравнении со 2-й группой; ^h — $P < 0,01$, ⁱ — $P < 0,001$ в сравнении с 3-й группой; ^j — $P < 0,05$, ^k — $P < 0,01$, ^l — $P < 0,001$ в сравнении с 4-й группой; СДТ2 — сахарный диабет 2-го типа; КАН — кардиальная автономная нейропатия; ИРИ — иммунореактивный инсулин; вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа.

Таблица 3. Изменения параметров метаболизма липидов после 3 месяцев лечения

Параметр	Пациенты с СДТ2 и КАН ($n = 81$)				
	1-я группа ($n = 15$)	2-я группа ($n = 21$)	3-я группа ($n = 12$)	4-я группа ($n = 18$)	5-я группа ($n = 15$)
ХС ЛПВП	$-8,3 \pm 1,4$	$-12,8 \pm 1,9$	$-7,6 \pm 1,0^d$	$-14,2 \pm 1,8^{a, h}$	$-33,1 \pm 2,4^{c, f, i, l}$
ХС ЛПНП	$4,1 \pm 1,0$	$7,1 \pm 0,5^a$	$5,7 \pm 0,6$	$7,8 \pm 0,7^{b, g}$	$13,9 \pm 1,3^{c, f, i, l}$
ТГ	$-8,3 \pm 1,2$	$-35,4 \pm 2,6^c$	$-13,3 \pm 3,4^f$	$-9,3 \pm 1,1^f$	$-27,9 \pm 3,9^{c, h, l}$
ОХ	$-6,7 \pm 1,0$	$-8,2 \pm 1,1$	$-7,1 \pm 1,2$	$-10,7 \pm 1,3^{a, g}$	$-27,2 \pm 1,9^{c, f, i, l}$

Примечания: результаты представлены в виде процента изменения по сравнению с исходным уровнем ($\Delta\%$, среднее значение \pm СО); ^a — $P < 0,05$, ^b — $P < 0,01$, ^c — $P < 0,001$ в сравнении с 1-й группой; ^d — $P < 0,05$, ^e — $P < 0,001$ в сравнении со 2-й группой; ^g — $P < 0,05$, ^h — $P < 0,01$, ⁱ — $P < 0,001$ в сравнении с 3-й группой; ^l — $P < 0,001$ в сравнении с 4-й группой.

сокие (табл. 4). Через 1,5 месяца лечения мы обнаружили снижение АІхbr ($-10,00 \pm 2,62 \%$, $p < 0,05$) и СПВ ($9,80 \pm 0,42$ м/с, $P < 0,01$) в группе лечения. Назначение ω -3 ПНЖК в течение трех месяцев сопровождалось еще более значительным снижением АІхao ($27,80 \pm 1,13 \%$, $p < 0,05$), СПВ ($9,30 \pm 0,42$ м/с, $P < 0,01$) в течение 24 ч, снижением АІхao ($16,20 \pm 3,12 \%$, $p < 0,01$), СПВ ($-11,60 \pm 2,09 \%$, $p < 0,05$) в течение дня и снижением АІхao ($-11,2 \pm 4,2 \%$, $p < 0,05$), АІхbr ($-98,0 \pm 18,1 \%$,

Параметр	Контроль (n = 12), 1-я группа	Пациенты с СДТ2 без ССЗ и КАН (n = 12), 2-я группа	Пациенты с СДТ2 и КАН (n = 21), 3-я группа
Alxao (%)	20,60 ± 1,71	26,70 ± 1,84 ^a	33,70 ± 1,24 ^{c, e}
Alxbr (%)	−33,70 ± 2,86	−23,40 ± 1,91 ^b	33,70 ± 1,24 ^{c, e}
СПВ (м/с)	7,20 ± 0,31	8,90 ± 0,25 ^c	11,10 ± 0,39 ^{c, f}
AASI	0,30 ± 0,02	0,36 ± 0,02 ^a	0,47 ± 0,03 ^{c, e}

Таблица 5. Изменения параметров ригидности артерий после 3 месяцев терапии ω -3 полиненасыщенной жирной кислотой

Параметр	Пациенты с СДТ2 и КАН (n = 39)			
	Группы	Исходный уровень	После лечения	Процент изменения в сравнении с исходным уровнем
Alxao (%)	Контрольная группа	30,40 ± 1,97	28,40 ± 1,68	-4,30 ± 4,76
	Группа лечения	32,00 ± 1,32	26,40 ± 1,12 ^b	-16,20 ± 3,12
Alxbr (%)	Контрольная группа	-10,60 ± 3,37	-12,00 ± 3,11	-19,30 ± 12,14
	Группа лечения	-9,80 ± 2,76	-14,30 ± 2,84	-42,8 ± 9,0
СПВ (м/с)	Контрольная группа	10,2 ± 0,4	9,6 ± 0,4	-6,00 ± 2,21
	Группа лечения	11,00 ± 0,35	9,70 ± 0,39 ^a	-11,60 ± 2,09

Таблица 6. Изменения параметров ригидности артерий в ночное время после 3 месяцев терапии
①- 3 полиненасыщенной жирной кислотой

Параметр	Пациенты с СДТ2 и КАН (n = 39)			
	Группы	Исходный уровень	После лечения	Процент изменения в сравнении с исходным уровнем
Alxao (%)	Контрольная группа	33,20 ± 1,98	-6,60 ± 4,15	-6,60 ± 4,15
	Группа лечения	36,60 ± 1,65	31,7 ± 1,23 ^a	-11,2 ± 4,2
Alxbr (%)	Контрольная группа	-4,2 ± 2,8	-5,90 ± 2,48	-10,0 ± 17,23
	Группа лечения	-1,60 ± 2,79	-10,40 ± 3,23 ^a	-98,0 ± 18,1
СПВ (м/с)	Контрольная группа	10,9 ± 0,4	10,30 ± 0,36	-4,93 ± 1,41
	Группа лечения	11,30 ± 0,48	9,00 ± 0,44 ^b	-18,9 ± 3,9

Nº 1(45)•2016

$p < 0,05$), СПВ ($-18,9 \pm 3,9 \%$, $p < 0,01$) в течение ночи. В то же время значительного влияния на AIx_{br} в течение активного периода суток не наблюдалось (табл. 5 и 6). Таким образом, назначение ω -3 ПНЖК пациентам с СДТ2 в течение трех месяцев способствует улучшению параметров ригидности артериальной стенки.

Мы ранее сообщали, что применение ω -3 ПНЖК, одна капсула которой содержит примерно 90 % ω -3 ПНЖК, в основном ЭПК и ДГК, в лечении пациентов с СДТ2 и КАН улучшало их общее состояние. Таким образом, назначение ω -3 ПНЖК способствовало значительному уменьшению среднего диастолического артериального давления (ДАД), индекса времени диастолической гипертензии, индекса площади диастолической гипертензии и изменчивости ДАД в дневное и ночное время, а также сопровождалось тенденцией к снижению пульсового давления [97–101]. Влияние ω -3 ПНЖК на динамику метаболизма, вероятно, вызвано их эффектом на ИР, гомеостаз глюкозы и липидный обмен (улучшение липидного профиля у пациентов с СДТ2 и ДЛП). Кроме того, ω -3 ПНЖК умеренно снижают АД, улучшают функцию эндотелия, снижают воспаление и улучшают антиоксидантную защиту. Сочетание положительных эффектов ω -3 ПНЖК на NT-proBNP, липидный профиль и умеренного гипотензивного эффекта свидетельствует о возможности их применения в комплексном лечении пациентов с СДТ2 и КАН. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на изучение влияния ω -3 ПНЖК на динамику результатов независимых тестов для оценки сердечно-сосудистой системы, ежедневного мониторинга ЭКГ, ежедневного мониторинга АД, параметры ригидности артерий у пациентов с СДТ2 и КАН [102–104].

Лечение ортостатической гипотензии

Синдром постуральной гипотензии проявляется головокружением с возможной потерей сознания. Гиповолемия и симпатoadреналовые расстройства являются наиболее характерными особенностями среди пациентов с СДТ2 и ортостатической гипотензией. Постуральная гипотензия у большинства пациентов с сахарным диабетом развивается бессимптомно и, следовательно, не требует коррекции. Тем не менее в тяжелых случаях она является ключевым травматическим фактором. Лечение симптоматической постуральной гипотензии у пациентов с КАН является очень сложным ввиду необходимости достижения баланса между изменениями АД в вертикальном и горизонтальном положениях. Увеличение периферического притока венозной крови достигается за счет применения эластического и упругого нательного белья. Нецелесообразно назначать психотропные и мочегонные препараты и исключать возможность нарушений электролитного баланса и/или уменьшения объема циркулирующей жидкости. Назначение глюкокортикоидов является эффективным у некоторых пациентов с постуральной гипотензией, однако может сопровождаться развитием отеков, риском

артериальной гипертензии. Метоклопрамид эффективен у пациентов с избыточной дофаминергической активностью или повышенной чувствительностью к дофаминергической стимуляции. Неэффективность указанных выше мер требует назначения агонистов α 1-адренергических рецепторов (мидодрин) или ди-гидроэрготамина в сочетании с кофеином. Пациенты с исключительной резистентностью к лечению, часто с постпрандиальной ортостатической формой гипотензии, могут потребовать назначения октеротида [105, 106].

Перспективные направления в лечении КАН

Возрождение интереса к гипотезе сосудистого генеза КАН, индексу OS, нейротрофической гипотезе и значению аутоиммунных нарушений открывает новые горизонты в лечении. Многообещающие методы включают исследования и применение средств, повышающих кровоток в *vasa vasorum*, в том числе бутапроста (аналог простаглицина), блокаторов ТХА₂ и препаратов, которые способствуют стимуляции и/или нормализации функции Na^{+} -, K^{+} -АТФазы (цилостазол, потенциальный ингибитор фосфодиэстеразы), α -ЛК, ДГЛК, ω -3 ПНЖК, а также одновременное назначение α -ЛК, ω -3 ПНЖК и ДГЛК [107–112]. Кроме того, сочетание α -ЛК, ω -3 ПНЖК, ДГЛК и ИАР является наиболее рациональным патогенетически обоснованным подходом.

Конфликт интересов: авторы не имеют конфликта интересов.

Список литературы

1. Federation ID. IDF Diabetes Atlas 2012 Update. 2012. Available from: URL: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/Update2012>.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2014 // *Diabetes Care* 2014; 37, Suppl. 1: S14–S80 [PMID: 24357209 DOI: 10.2337/dc14-S014].
3. Marazzi G., Volterrani M., Rosano G.M. Metabolic agents in the management of diabetic coronary patients: a new era // *Int. J. Cardiol.* 2008; 127: 124–125 [PMID: 18199501 DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.10.042].
4. Witteles R.M., Fowler M.B. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 93–102 [PMID: 18191731 DOI: 10.1016/j.jacc.2007.10.021].
5. Rutter M.K., Nesto R.W. Blood pressure, lipids and glucose in type 2 diabetes: how low should we go? Re-discovering personalized care // *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2247–2255 [PMID: 21705358 DOI: 10.1093/eurheartj/ehr154].
6. Maser R.E., Lenhard M.J. Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestations, consequences, and treatment // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 5896–5903 [PMID: 16014401 DOI: 10.1210/jc.2005-0754].
7. Spallone V., Ziegler D., Freeman R., Bernardi L., Frontoni S., Pop-Busui R., Stevens M., Kempler P., Hilsted J., Tesfaye S., Low P., Valensi P. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management // *Diabetes Metab.*

Res. Rev. 2011; 27: 639-653 [PMID: 21695768 DOI: 10.1002/dmrr.1239].

8. Callaghan B.C., Cheng H.T., Stables C.L., Smith A.L., Feldman E.L. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments // *Lancet Neurol.* 2012; 11: 521-534 [PMID: 22608666 DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70065-0].

9. Dimitropoulos G., Tahrani A.A., Stevens M.J. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus // *World J. Diabetes* 2014; 5: 17-39 [PMID: 24567799 DOI: 10.4239/wjd.v5.i1.17].

10. Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J., Freeman R., Horowitz M., Kempler P., Lauria G., Malik R.A., Spallone V., Vinik A., Bernardi L., Valensi P. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // *Diabetes Care* 2010; 33: 2285-2293 [PMID: 20876709 DOI: 10.2337/dc10-1303].

11. Vinik A.I., Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy // *Circulation* 2007; 115: 387-397 [PMID: 17242296 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634949].

12. Vinik A.I., Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy // *Handb. Clin. Neurol.* 2013; 117: 279-294 [PMID: 24095132 DOI: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00022-5].

13. Edwards J.L., Vincent A.M., Cheng H.T., Feldman E.L. Diabetic neuropathy: mechanisms to management // *Pharmacol. Ther.* 2008; 120: 1-34 [PMID: 18616962 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2008.05.005].

14. Cannon C.P. Combination therapy in the management of mixed dyslipidaemia // *J. Intern. Med.* 2008; 263: 353-365 [PMID: 18324928 DOI: 10.1111/j.1365-2796.2008.01933.x].

15. Bril V. Treatments for diabetic neuropathy // *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2012; 17, Suppl. 2: 22-27 [PMID: 22548619 DOI: 10.1111/j.1529-8027.2012.00391.x].

16. Tandon N., Ali M.K., Narayan K.M. 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; 12: 7-22 [PMID: 22217193 DOI: 10.2165/11594650-000000000-00000].

17. Hosseini A., Abdollahi M. Diabetic neuropathy and oxidative stress: therapeutic perspectives // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2013; 2013: 168039 [PMID: 23738033 DOI: 10.1155/2013/168039].

18. Vinik A.I., Maser R.E., Ziegler D. Neuropathy: the crystal ball for cardiovascular disease? // *Diabetes Care* 2010; 33: 1688-1690 [PMID: 20587730 DOI: 10.2337/dc10-0745].

19. Vinik A.I., Nevoret M.L., Casellini C., Parson H. Diabetic neuropathy // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2013; 42: 747-787 [PMID: 24286949 DOI: 10.1016/j.ecl.2013.06.001].

20. Soares-Miranda L., Sandercock G., Vale S., Santos R., Abreu S., Moreira C., Mota J. Metabolic syndrome, physical activity and cardiac autonomic function // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2012; 28: 363-369 [PMID: 22238216 DOI: 10.1002/dmrr.2281].

21. Maser R.E., Lenhard M.J. An overview of the effect of weight loss on cardiovascular autonomic function // *Curr. Diabetes Rev.* 2007; 3: 204-211 [PMID: 18220673 DOI: 10.2174/157339907781368931].

22. Derosa G., Limas C.P., Macnas P.C., Estrella A., Maffioli P. Dietary and nutraceutical approach to type 2 diabetes // *Arch. Med. Sci.* 2014; 10: 336-344 [PMID: 24904670 DOI: 10.5114/aoms.2014.42587].

23. Vincent A.M., Calabek B., Roberts L., Feldman E.L. Biology of diabetic neuropathy // *Handb. Clin. Neurol.* 2013; 115: 591-606 [PMID: 23931804 DOI: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00034-5].

24. Home P.D., Pocock S.J., Beck-Nielsen H., Gomis R., Hanefeld M., Jones N.P., Komajda M., McMurray J.J. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes — an interim analysis // *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 28-38 [PMID: 17551159 DOI: 10.1056/NEJMoa073394].

25. Valensi P., Extramiana F., Lange C., Cailleau M., Haggui A., Maison Blanche P., Tichet J., Balkau B. Influence of blood glucose on heart rate and cardiac autonomic function. The DESIR study // *Diabet. Med.* 2011; 28: 440-449 [PMID: 21204961 DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.03222.x].

26. Nissen S.E., Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes // *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2457-2471 [PMID: 17517853 DOI: 10.1056/NEJMoa072761].

27. Salehi M., D'Alessio D.A. New therapies for type 2 diabetes based on glucagon-like peptide 1 // *Cleve Clin. J. Med.* 2006; 73: 382-389 [PMID: 16610399 DOI: 10.3949/ccjm.73.4.382].

28. Wanders D., Plaisance E.P., Judd R.L. Pharmacological effects of lipid-lowering drugs on circulating adipokines // *World J. Diabetes* 2010; 1: 116-128 [PMID: 21537437 DOI: 10.4239/wjd.v1.i4.116].

29. Ascaso J.F. Advances in cholesterol-lowering interventions // *Endocrinol. Nutr.* 2010; 57: 210-219 [PMID: 20451478 DOI: 10.1016/j.endonu.2010.03.008].

30. Martinez-Hervas S., Carmena R., Ascaso J.F. Significance of LDL-C lowering therapy in diabetic patients // *Clin. Lipidology* 2011; 6: 389-399 [DOI: 10.2217/clp.11.28].

31. Blum A., Shamburek R. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis // *Atherosclerosis* 2009; 203: 325-330 [PMID: 18834985 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.022].

32. Stanley W.C., Recchia F.A., Lopaschuk G.D. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart // *Physiol. Rev.* 2005; 85: 1093-1129 [PMID: 15987803 DOI: 10.1152/physrev.00006.2004].

33. Devaraj S., Siegel D., Jialal I. Simvastatin (40 mg/day), adiponectin levels, and insulin sensitivity in subjects with the metabolic syndrome // *Am. J. Cardiol.* 2007; 100: 1397-1399 [PMID: 17950796 DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.06.028].

34. Belfort R., Berria R., Cornell J., Cusi K. Fenofibrate reduces systemic inflammation markers independent of its effects on lipid and glucose metabolism in patients with the metabolic syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 829-836 [PMID: 20061429 DOI: 10.1210/jc.2009-1487].

35. Staels B., Kuipers F. Bile acid sequestrants and the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Drugs* 2007; 67: 1383-1392 [PMID: 17600387 DOI: 10.2165/00003495-200767100-00001].

36. AIM-HIGH Investigators. The role of niacin in raising high-density lipoprotein cholesterol to reduce cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and optimally treated low-density lipoprotein cholesterol: baseline characteristics of study participants. The Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with low HDL/high triglycerides: impact on Global Health outcomes (AIM-HIGH) trial // *Am. Heart J.* 2011; 161: 538-543 [PMID: 21392609 DOI: 10.1016/j.ahj.2010.12.007].

37. Cefali E.A., Simmons P.D., Stanek E.J., Shamp T.R. Improved control of niacin-induced flushing using an optimized once-daily // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2006 Dec; 44(12): 633-40 [PMID: 17190373 DOI: 10.5414/CP44633].

38. Carpentier Y.A., Portois L., Malaisse W.J. ω -3 fatty acids and the metabolic syndrome // *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83: 1499S-1504S [PMID: 16841860].
39. Von Schacky C., Harris W.S. Cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids // *Cardiovasc. Res.* 2007; 73: 310-315 [PMID: 16979604 DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.08.019].
40. Von Schacky C. Omega-3 fatty acids: antiarrhythmic, proarrhythmic or both? // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2008; 11: 94-99 [PMID: 18301082 DOI: 10.1097/MCO.0b013e3282f44bdf].
41. De Roos B., Mavrommatis Y., Brouwer I.A. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids: new insights into mechanisms relating to inflammation and coronary heart disease // *Br. J. Pharmacol.* 2009; 158: 413-428 [PMID: 19422375 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.0189.x].
42. Fleg J.L., Mete M., Howard B.V., Umans J.G., Roman M.J., Ratner R.E., Silverman A., Galloway J.M., Henderson J.A., Weir M.R., Wilson C., Stylianou M., Howard W.J. Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: the SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 2198-2205 [PMID: 19095139 DOI: 10.1016/j.jacc.2008.10.031].
43. Tomassini J.E., Mazzone T., Goldberg R.B., Guyton J.R., Weinstock R.S., Polis A., Jensen E., Tershakovec A.M. Effect of ezetimibe/simvastatin compared with atorvastatin on lipoprotein subclasses in patients with type 2 diabetes and hypercholesterolaemia // *Diabetes Obes. Metab.* 2009; 11: 855-864 [PMID: 19508464 DOI: 10.1111/j.1463-1326.2009.01061.x].
44. Morisco C., Condorelli G., Trimarco V., Bellis A., Marrone C., Condorelli G., Sadoshima J., Trimarco B. Akt mediates the crosstalk between beta-adrenergic and insulin receptors in neonatal cardiomyocytes // *Circ. Res.* 2005; 96: 180-188 [PMID: 15591229 DOI: 10.1161/01.RES.0000152968.71868.c3].
45. Nikolaidis L.A., Poornima I., Parikh P., Magovern M., Shen Y.T., Shannon R.P. The effects of combined versus selective adrenergic blockade on left ventricular and systemic hemodynamics, myocardial substrate preference, and regional perfusion in conscious dogs with dilated cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 1871-1881 [PMID: 16682315 DOI: 10.1016/j.jacc.2005.11.082].
46. Sytze Van Dam P., Cotter M.A., Bravenboer B., Cameron N.E. Pathogenesis of diabetic neuropathy: focus on neurovascular mechanisms // *Eur. J. Pharmacol.* 2013; 719: 180-186 [PMID: 23872412 DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.07.017].
47. Yagihashi S., Mizukami H., Sugimoto K. Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go? // *J. Diabetes Investig.* 2011; 2: 18-32 [PMID: 24843457 DOI: 10.1111/j.2040-1124.2010.00070.x].
48. Frasso G., Pallosi A., Puccetti P., Silipigni C., Rossodivita A., Pala M., Calori G., Alfieri O., Margonato A. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 992-998 [PMID: 16949492 DOI: 10.1016/j.jacc.2006.03.060].
49. Monti L.D., Setola E., Frasso G., Camisasca R.P., Lucotti P., Galluccio E., Origgi A., Margonato A., Piatti P. Metabolic and endothelial effects of trimetazidine on forearm skeletal muscle in patients with type 2 diabetes and ischemic cardiomyopathy // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006; 290: E54-E59 [PMID: 16174656 DOI: 10.1152/ajpendo.00083.2005].
50. Lee L., Campbell R., Scheuermann-Freestone M., Taylor R., Gunaruwan P., Williams L., Ashrafian H., Horowitz J., Fraser A.G., Clarke K., Frenneaux M. Metabolic modulation with perhexiline in chronic heart failure: a randomized, controlled trial of short-term use of a novel treatment // *Circulation* 2005; 112: 3280-3288 [PMID: 16301359 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.551457].
51. Morrow D.A., Scirica B.M., Karwowska-Prokopczuk E., Murphy S.A., Budaj A., Varshavsky S., Wolff A.A., Skene A., McCabe C.H., Braunwald E. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial // *JAMA* 2007; 297: 1775-1783 [PMID: 17456819 DOI: 10.1001/jama.297.16.1775].
52. Bern M.M. Platelet functions in diabetes mellitus // *Diabetes* 1978; 27: 342-350 [PMID: 346421 DOI: 10.2337/diab.27.3.342].
53. Dhule S.S., Gawali S.R. Platelet aggregation and clotting time in type II diabetic males // *Natl J. Physiol. Pharm. Pharmacol.* 2014; 4: 121-123 [DOI: 10.5455/njppp.2014.4.290920131].
54. Güven F., Yilmaz A., Aydin H., Korkmaz I. Platelet aggregation responses in type 2 diabetic patients // *Health* 2010; 2: 708-712 [DOI: 10.4236/health.2010.27108].
55. Sami S., Willerson J.T. Contemporary treatment of unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction (part 2) // *Tex. Heart Inst. J.* 2010; 37: 262-275 [PMID: 20548800].
56. Hotta N., Akanuma Y., Kawamori R., Matsuoka K., Oka Y., Shichiri M., Toyota T., Nakashima M., Yoshimura I., Sakamoto N., Shigeta Y. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: the 3-year, multicenter, comparative Aldose Reductase Inhibitor-Diabetes Complications Trial // *Diabetes Care* 2006; 29: 1538-1544 [PMID: 16801576 DOI: 10.2337/dc05-2370].
57. Bril V., Hirose T., Tomioka S., Buchanan R. Ranirestat for the management of diabetic sensorimotor polyneuropathy // *Diabetes Care* 2009; 32: 1256-1260 [PMID: 19366965 DOI: 10.2337/dc08-2110].
58. Hotta N., Toyota T., Matsuoka K., Shigeta Y., Kikkawa R., Kaneko T., Takahashi A., Sugimura K., Koike Y., Ishii J., Sakamoto N. Clinical efficacy of fidarestat, a novel aldose reductase inhibitor, for diabetic peripheral neuropathy: a 52-week multicenter placebo-controlled double-blind parallel group study // *Diabetes Care* 2001; 24: 1776-1782 [PMID: 11574441 DOI: 10.2337/diacare.24.10.1776].
59. Schemmel K.E., Padiyara R.S., D'Souza J.J. Aldose reductase inhibitors in the treatment of diabetic peripheral neuropathy: a review // *J. Diabetes Complications* 2010; 24: 354-360 [PMID: 19748287 DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2009.07.005].
60. Pitocco D., Tesaro M., Alessandro R., Ghirlanda G., Cardillo C. Oxidative stress in diabetes: implications for vascular and other complications // *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14: 21525-21550 [PMID: 24177571 DOI: 10.3390/ijms141121525].
61. Mahmood D., Singh B.K., Akhtar M. Diabetic neuropathy: therapies on the horizon // *J. Pharm. Pharmacol.* 2009; 61: 1137-1145 [PMID: 19703362 DOI: 10.1211/jpp.61.09.0002].
62. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective // *Diabetes Care* 2010; 33: 434-441 [PMID: 20103559 DOI: 10.2337/dc09-1294].
63. Carrasco E., Werner P., Casper D. Prostaglandin receptor EP2 protects dopaminergic neurons against 6-OHDA-mediated low oxidative stress // *Neurosci. Lett.* 2008; 441: 44-49 [PMID: 18597941 DOI: 10.1016/j.neulet.2008.05.111].
64. Csányi G., Miller F.J. Oxidative stress in cardiovascular disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15: 6002-6008 [PMID: 24722571 DOI: 10.3390/ijms15046002].

65. Lieb D.C., Parson H.K., Mamikunian G., Vinik A.I. Cardiac autonomic imbalance in newly diagnosed and established diabetes is associated with markers of adipose tissue inflammation // *Exp. Diabetes Res.* 2012; 2012: 878760 [PMID: 22110481 DOI: 10.1155/2012/878760].
66. Said G. Diabetic neuropathy // *Handb. Clin. Neurol.* 2013; 115: 579-589 [PMID: 23931803 DOI: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00033-3].
67. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J., Boulton A.J., Vinik A.I., Freeman R., Samigullin R., Tritschler H., Munzel U., Maus J., Schütte K., Dyck P.J. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial // *Diabetes Care* 2011; 34: 2054-2060 [PMID: 21775755 DOI: 10.2337/dc11-0503].
68. Ziegler D., Schatz H., Conrad F., Gries F.A., 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; 20: 369-373 [PMID: 9051389 DOI: 10.2337/diacare.20.3.369].
69. Ibrahimasic K. Alpha lipoic acid and glycaemic control in diabetic neuropathies at type 2 diabetes treatment // *Med. Arch.* 2013; 67: 7-9 [PMID: 23678828 DOI: 10.5455/medarh.2013.67.7-9].
70. Adaikalakoteswari A., Rabbani N., Waspadji S., Tjokroprawiro A., Kariadi S.H., Adam J.M., Thornalley P.J. Disturbance of B-vitamin status in people with type 2 diabetes in Indonesia — link to renal status, glycemic control and vascular inflammation // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2012; 95: 415-424 [PMID: 22133652 DOI: 10.1016/j.diabres.2011.10.042].
71. Al-Attas O.S., Al-Daghri N.M., Alfadda A.A., Abd-Alrahman S.H., Sabico S. Blood thiamine and its phosphate esters as measured by high-performance liquid chromatography: levels and associations in diabetes mellitus patients with varying degrees of microalbuminuria // *J. Endocrinol. Invest.* 2012; 35: 951-956 [PMID: 22107884 DOI: 10.3275/8126].
72. González-Ortiz M., Martínez-Abundis E., Robles-Cervantes J.A., Ramírez-Ramírez V., Ramos-Zavala M.G. Effect of thiamine administration on metabolic profile, cytokines and inflammatory markers in drug-naïve patients with type 2 diabetes // *Eur. J. Nutr.* 2011; 50: 145-149 [PMID: 20652275 DOI: 10.1007/s00394-010-0123-x].
73. Kohda Y., Shirakawa H., Yamane K., Otsuka K., Kono T., Terasaki F., Tanaka T. Prevention of incipient diabetic cardiomyopathy by highdose thiamine // *J. Toxicol. Sci.* 2008; 33: 459-472 [PMID: 18827445 DOI: 10.2131/jts.33.459].
74. Rabbani N., Alam S.S., Riaz S., Larkin J.R., Akhtar M.W., Shafi T., Thornalley P.J. High-dose thiamine therapy for patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: a randomised, double-blind placebo-controlled pilot study // *Diabetologia* 2009; 52: 208-212 [PMID: 19057893 DOI: 10.1007/s00125-008-1224-4].
75. Thornalley P.J., Babaei-Jadidi R., Al Ali H., Rabbani N., Antonysunil A., Larkin J., Ahmed A., Rayman G., Bodmer C.W. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease // *Diabetologia* 2007; 50: 2164-2170 [PMID: 17676306 DOI: 10.1007/s00125-007-0771-4].
76. Wong C.Y., Qiuwaxi J., Chen H., Li S.W., Chan H.T., Tam S., Shu X.O., Lau C.P., Kwong Y.L., Tse H.F. Daily intake of thiamine correlates with the circulating level of endothelial progenitor cells and the endothelial function in patients with type II diabetes // *Mol. Nutr. Food Res.* 2008; 52: 1421-1427 [PMID: 18925614 DOI: 10.1002/mnfr.200800056].
77. Alkhalaf A., Klooster A., van Oeveren W., Achenbach U., Kleefstra N., Slingerland R.J., Mijnhout G.S., Bilo H.J., Gans R.O., Navis G.J., Bakker S.J. A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial on benfotiamine treatment in patients with diabetic nephropathy // *Diabetes Care* 2010; 33: 1598-1601 [PMID: 20413516 DOI: 10.2337/dc09-2241].
78. Moss C.J., Mathews S.T. Thiamin status and supplementation in the management of diabetes mellitus and its vascular comorbidities // *Vitam. Miner.* 2013; 2: 1-6 [DOI: 10.4172/vms.1000111].
79. Haupt E., Ledermann H., Köpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy — a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study) // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2005; 43: 71-77 [PMID: 15726875 DOI: 10.5414/CP43071].
80. Du X., Edelstein D., Brownlee M. Oral benfotiamine plus α -lipoic acid normalises complication-causing pathways in type 1 diabetes // *Diabetologia* 2008; 51: 1930-1932 [PMID: 18663426 DOI: 10.1007/s00125-008-1100-2].
81. Power R.A., Hulver M.W., Zhang J.Y., Dubois J., Marchand R.M., Ilkayeva O., Muoio D.M., Mynatt R.L. Carnitine revisited: potential use as adjunctive treatment in diabetes // *Diabetologia* 2007; 50: 824-832 [PMID: 17310372 DOI: 10.1007/s00125-007-0605-4].
82. Solfrizzi V., Capurso C., Colacicco A.M., D'Introno A., Fontana C., Capurso S.A., Torres F., Gadaleta A.M., Koverech A., Capurso A., Panza F. Efficacy and tolerability of combined treatment with L-carnitine and simvastatin in lowering lipoprotein(a) serum levels in patients with type 2 diabetes mellitus // *Atherosclerosis* 2006; 188: 455-461 [PMID: 16384561 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.11.024].
83. Bang H.O., Dyerberg J. The bleeding tendency in Greenland Eskimos // *Dan. Med. Bull.* 1980; 27: 202-205 [PMID: 7438807].
84. Ebbesson S.O., Devereux R.B., Cole S., Ebbesson L.O., Fabritz R.R., Haack K., Harris W.S., Howard W.J., Laston S., Lopez-Alvarenga J.C., MacCluer J.W., Okin P.M., Tejero M.E., Voruganti V.S., Wenger C.R., Howard B.V., Comuzzie A.G. Heart rate is associated with red blood cell fatty acid concentration: the Genetics of Coronary Artery Disease in Alaska Natives (GOCADAN) study // *Am. Heart J.* 2010; 159: 1020-1025 [PMID: 20569715 DOI: 10.1016/j.ahj.2010.03.001].
85. Cicero A.F., Derosa G., Di Gregori V., Bove M., Gaddi A.V., Borghi C. Omega 3 polyunsaturated fatty acids supplementation and blood pressure levels in hypertriglyceridemic patients with untreated normal-high blood pressure and with or without metabolic syndrome: a retrospective study // *Clin. Exp. Hypertens.* 2010; 32: 137-144 [PMID: 20374188 DOI: 10.3109/10641960903254448].
86. Dona M., Fredman G., Schwab J.M., Chiang N., Arita M., Goodarzi A., Cheng G., von Andrian U.H., Serhan C.N. Resolvin E1, an EPA-derived mediator in whole blood, selectively counterregulates leukocytes and platelets // *Blood* 2008; 112: 848-855 [PMID: 18480426 DOI: 10.1182/blood-2007-11-122598].
87. Davidson M.H., Stein E.A., Bays H.E., Maki K.C., Doyle R.T., Shalwitz R.A., Ballantyne C.M., Ginsberg H.N. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Clin. Ther.* 2007; 29: 1354-1367 [PMID: 17825687 DOI: 10.1016/j.clinthera.2007.07.018].

88. Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioli R., Barlera S., Franzosi M.G., Latini R., Lucci D., Nicolosi G.L., Porcu M., Tognoni G. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet* 2008; 372: 1223-1230 [PMID: 18757090 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61239-8].
89. Harris W.S. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a case for omega-3 index as a new risk factor // *Pharmacol. Res.* 2007; 55: 217-223 [PMID: 17324586 DOI: 10.1016/j.phrs.2007.01.013].
90. Jeppesen C., Schiller K., Schulze M.B. Omega-3 and omega-6 fatty acids and type 2 diabetes // *Curr. Diab. Rep.* 2013; 13: 279-288 [PMID: 23325534 DOI: 10.1007/s11892-012-0362-8].
91. Kandasamy N., Joseph F., Goenka N. The role of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease, hypertriglyceridaemia and diabetes mellitus // *Br. J. Diabet. Vasc. Dis.* 2008; 8: 121-128 [DOI: 10.1177/14746514080080030301].
92. Rizza S., Tesaro M., Cardillo C., Galli A., Iantorno M., Gigli F., Sbraccia P., Federici M., Quon M.J., Lauro D. Fish oil supplementation improves endothelial function in normoglycemic offspring of patients with type 2 diabetes // *Atherosclerosis* 2009; 206: 569-574 [PMID: 19394939 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.006].
93. Wang C., Harris W.S., Chung M., Lichtenstein A.H., Balk E.M., Kupelnick B., Jordan H.S., Lau J. ω -3 fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review // *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 84: 5-17 [PMID: 16825676].
94. Bosch J., Gerstein H.C., Dagenais G.R., Dhaz R., Dyal L., Jung H., Maggioni A.P., Probstfield J., Ramachandran A., Riddle M.C., Rydén L.E., Yusuf S. ω -3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia // *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 309-318 [PMID: 22686415 DOI: 10.1056/NEJMoA1203859].
95. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C., Bril V., Feldman E.L., Freeman R., Malik R.A., Maser R.E., Sosenko J.M., Ziegler D. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care* 2005; 28: 956-962 [PMID: 15793206 DOI: 10.2337/diacare.28.4.956].
96. TensioClinic TensioMed™ Arteriograph and TensioMed™ program. Available from: URL: <http://www.arteriograph.nl/?act=download&fid=173>
97. Serhiyenko V., Serhiyenko A., Serhiyenko L. Nicotinamide and alpha-lipoic acid in the treatment of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients // *Atherosclerosis Suppl.* 2006; 7: 568 [DOI: 10.1016/S1567-5688(06)81819-2].
98. Serhiyenko V., Oleksyk O., Serhiyenko A. Effects of the omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus patients // *Atherosclerosis Suppl.* 2006; 7: 450.
99. Serhiyenko V., Urbanovich A., Serhiyenko A., Segin V., Serhiyenko L. Simvastatin and omega-polyunsaturated fatty acids in the treatment of cardiomyopathy in type 2 diabetes mellitus patients // *Atherosclerosis Suppl.* 2008; 9: 203 [DOI: 10.1016/S1567-5688(08)70811-0].
100. Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A., Segin V.B., Sandurska S.Y., Azmi A. Metabolic effects of simvastatin and omega-3 polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy // *Diabetes Metab.* 2012; 38: Spec No: 113-114 [DOI: 10.1016/S1262-3636(12)71606-3].
101. Sergienko V.A., Segin V.B., Samir A., Sergienko A.A. The effect of long-chain polyunsaturated higher ω -3 fatty acids, benfotiamine and α -lipoic acid on the lipid metabolism in patients with diabetes mellitus type 2 and cardiovascular autonomic neuropathy // *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova* 2013; 113: 54-58 [PMID: 24429949].
102. Barter P., Ginsberg H.N. Effectiveness of combined statin plus omega-3 fatty acid therapy for mixed dyslipidemia // *Am. J. Cardiol.* 2008; 102: 1040-1045 [PMID: 18929706 DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.05.056].
103. Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A., Mankovsky B.N. Correlation between arterial wall stiffness, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, functional and structural myocardial abnormalities in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiac autonomic neuropathy // *Diabetes mellitus* 2013; 4: 72-77 [DOI: 10.14341/DM2013472-77].
104. Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A., Segin V. The effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on N-terminal pro-brain natriuretic peptide and lipids concentration in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular autonomic neuropathy // *Rom. J. Diab. Nutr. Metab. Diseases* 2014; 21: 97-101 [DOI: 10.2478/rjdnmd-2014-0014].
105. Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension // *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 615-624 [PMID: 18256396 DOI: 10.1056/NEJMcP074189].
106. Figueroa J.J., Basford J.R., Low P.A. Preventing and treating orthostatic hypotension: As easy as A, B, C // *Cleve Clin. J. Med.* 2010; 77: 298-306 [PMID: 20439562 DOI: 10.3949/ccjm.77a.09118].
107. Shin S., Kim K.J., Chang H.J., Lee B.W., Yang W.I., Cha B.S., Choi D. The effect of oral prostaglandin analogue on painful diabetic neuropathy: a double-blind, randomized, controlled trial // *Diabetes Obes. Metab.* 2013; 15: 185-188 [PMID: 22974254 DOI: 10.1111/dom.12010].
108. Tesfaye S., Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2012; 28 Suppl 1: 8-14 [PMID: 22271716 DOI: 10.1002/dmrr.2239].
109. Ziegler D. Can diabetic polyneuropathy be successfully treated? // *MMW Fortschr. Med.* 2010; 152: 64-68 [PMID: 20384102].
110. Vinik A.I., Erbas T., Casellini C.M. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease // *J. Diabetes Investig.* 2013; 4: 4-18 [PMID: 23550085 DOI: 10.1111/jdi.12042].
111. Vinik A.I., Bril V., Kempler P., Litchy W.J., Tesfaye S., Price K.L., Bastyr E.J. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the protein kinase C beta-inhibitor ruboxistaurin mesylate during a 1-year, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial // *Clin. Ther.* 2005; 27: 1164-1180 [PMID: 16199243 DOI: 10.1016/j.clinthera.2005.08.001].
112. Rhee S.Y., Kim Y.S., Chon S., Oh S., Woo J.T., Kim S.W., Kim J.W. Longterm effects of cilostazol on the prevention of macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011; 91: e11-e14 [PMID: 20934769 DOI: 10.1016/j.diabres.2010.09.009].

Получено 08.12.15 ■

Сергієнко В.О., Сергієнко О.О.

Львівський національний медичний університет
ім. Данила Галицького

ДІАБЕТИЧНА КАРДІАЛЬНА АВТОНОМНА НЕЙРОПАТІЯ: ЯКІ ПЕРСПЕКТИВИ В ЛІКУВАННІ?

Резюме. Кардіальна автономна нейропатія (КАН) є серйозним і частим ускладненням цукрового діабету. Незважаючи на її зв'язок із підвищеним ризиком серцево-судинної смертності та різними симптомами і порушеннями, значимість КАН складно переоцінити. Зміна способу життя, інтенсивний глікемічний контроль дозволяють запобігти розвитку або прогресуванню КАН. Патогенетичне лікування КАН включає: збалансовану дієту та фізичну активність; оптимізацію глікемічного контролю; лікування дисліпопротеїнемії; корекцію метаболічних порушень у міокарді; профілактику та лікування тромбозу; застосування інгібіторів альдозоредуктази; застосування дигомо-гама-ліноленової кислоти (ДГЛК); застосування ацетил-L-карнітину, антиоксидантів, насамперед α -ліпоєвої кислоти (α -ЛК), застосування ω -3 і ω -6 поліненасичених жирних кислот (ω -3 і ω -6 ПНЖК), вазодилаторів, жиророзчинного вітаміну B_1 , аміногуанідину; замісну терапію ростовими факторами, у тяжких випадках — лікування ортостатичної гіпотензії. Багатообіцяючим є застосування засобів, що підвищують кровоток у vasa vasorum, у тому числі аналогів простагліну, блокаторів тромбоксану A2, а також препаратів, які сприяють посиленню і/або нормалізації функції Na^+ -, K^+ -АТФази (інгібітори фосфодіестерази), α -ЛК, ДГЛК, ω -3 ПНЖК, а також одночасне призначення α -ЛК, ω -3 ПНЖК і ДГЛК.

Ключові слова: цукровий діабет, кардіальна автономна нейропатія, постуральна гіпотензія, лікування.

Serhienko V.O., Serhienko O.O.

Lviv National Medical University
named after Danylo Halytskyi, Lviv, Ukraine

DIABETIC CARDIAC AUTONOMIC NEUROPATHY: DO WE HAVE ANY TREATMENT PERSPECTIVES?

Summary. Cardiac autonomic neuropathy (CAN) is a severe and common complication of diabetes mellitus. Despite its correlation with the increased risk of cardiovascular mortality and with various symptoms and impairments, the significance of CAN cannot be overestimated. Lifestyle modification, intensive glycemic control might prevent development or progression of CAN. Pathogenetic treatment of CAN includes: balanced diet and physical activity; optimization of glycemic control; treatment of dyslipoproteinemia; correction of metabolic abnormalities in myocardium; prevention and treatment of thrombosis; use of aldose reductase inhibitors; application of dihomogamma-linolenic acid (DGLA); use of acetyl-L-carnitine, antioxidants, first of all α -lipoic acid (α -LA), administration of ω -3 and ω -6 polyunsaturated fatty acids (PUFA), vasodilators, fat-soluble vitamin B_1 , aminoguanidine; substitutive therapy with growth factors, in severe cases — treatment of orthostatic hypotension. The promising methods is the use of agents that increase blood flow in vasa vasorum, including analogs of prostacyclin, thromboxane A2 blockers, and the drugs that contribute to the strengthening and/or normalization in the function of Na^+ -, K^+ -ATPase (phosphodiesterase inhibitor), α -LA, DGLA, ω -3 PUFAs, as well as simultaneous administration of α -LA, ω -3 PUFA and DGLA.

Key words: diabetes mellitus, cardiac autonomic neuropathy, postural hypotension, treatment.