

А.А. АЛЕКСАНДРОВ,
С.С. КУХАРЕНКО,
М.Н. ЯДРИХИНСКАЯ

Эндокринологический
научный центр
Росмедтехнологий, Москва

Амарил и ишемический порог миокарда: к 25-летию открытия K_{ATP}-зависимых каналов

В конце 2008 г. Американская диабетическая ассоциация совместно с Европейской ассоциацией изучения диабета опубликовали разработанный ими оптимальный алгоритм контроля гипергликемии у больных сахарным диабетом типа 2 (СД типа 2) (1).

Предложенный алгоритм представлен в виде следующей схемы (рисунк 1).

Алгоритм медикаментозного воздействия состоит из трех основных ступеней. Первая ступень монотерапевтична и представляет собой рекомендации по изменению образа жизни в сочетании с назначением метформина. Вторая ступень состоит из двух вариантов вмешательства.

Первый вариант рассматривается как основной и наиболее обоснованный. Он включает в себя препараты из группы сульфонилмочевины, инсулин и метформин. По мнению авторов, эти препараты обладают наиболее выраженной гипогликемической активностью, и, что немаловажно, именно в отношении данных лекарственных средств имеются неопровержимые доказательства их эффективности в отношении снижения микрососудистых осложнений сахарного диабета. Кроме того, имеются сведения об их возможном благоприятном влиянии на риск развития макрососудистых поражений.

Во втором варианте второй ступени в качестве медикаментозного воздействия используется пиоглитазон (тиозалидиндион) или

агонисты глюкагоноподобного пептида в сочетании с метформин и изменением образа жизни. Подобное сочетание, по мнению исследователей, обладает менее выраженной гипогликемической эффективностью, чем у препаратов, включенных в первый вариант воздействия. Существенно и то, что сердечно-сосудистые последствия применения вышеперечисленных препаратов второго варианта пока еще недостаточно изучены или достаточно противоречивы.

Третья ступень алгоритма вступает в силу в случае, если вмешательства второй ступени не приводят к достижению целевого уровня HbA1c. Третья ступень – это ступень, принципиально связанная с интенсивной инсулинотерапией.

Один из выводов, к которому приходишь при изучении алгоритма, это то, что препараты сульфонилмочевины остаются, как и прежде, одной из важнейших групп сахароснижающих лекарственных средств в терапии больных СД типа 2. Значительно менее однозначной представляется информация, касающаяся сердечно-сосудистых последствий применения этой группы сахароснижающих препаратов у больных СД типа 2.

Первые крупномасштабные исследования сердечно-сосудистых последствий применения сахароснижающей терапии, проведенные в конце 60-х гг. XX в., зародили существенные сомнения в безопасности применения препаратов группы сульфонилмочевины у больных СД типа 2.

Тогда были опубликованы резуль-

таты исследования University Group Diabetes Program (UGDP – Диабетическая программа университетской группы), проведенного в 12 университетских центрах США (2). В исследовании сравнивалось действие препарата сульфонилмочевины (толбутамида), инсулина и диеты в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений. Было обнаружено, что при приеме толбутамида годовая смертность среди пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда, была достоверно выше, чем соответствующий показатель у подобных больных, использующих для контроля углеводного обмена только диету и плацебо (50% vs 18%, p < 0,05).

Несмотря на результаты UGDP, препараты сульфонилмочевины продолжали широко применяться в клинической практике. По-видимому, это было связано с тем, что в это время правдоподобные объяснения полученных данных отсутствовали и они часто расценивались как случайные результаты неадекватно спланированного исследования. Однако до середины 90-х годов на упаковочных вкладышах всех препаратов сульфонилмочевины печаталось предостережение о возможном повышении риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний при их применении у больных СД (3).

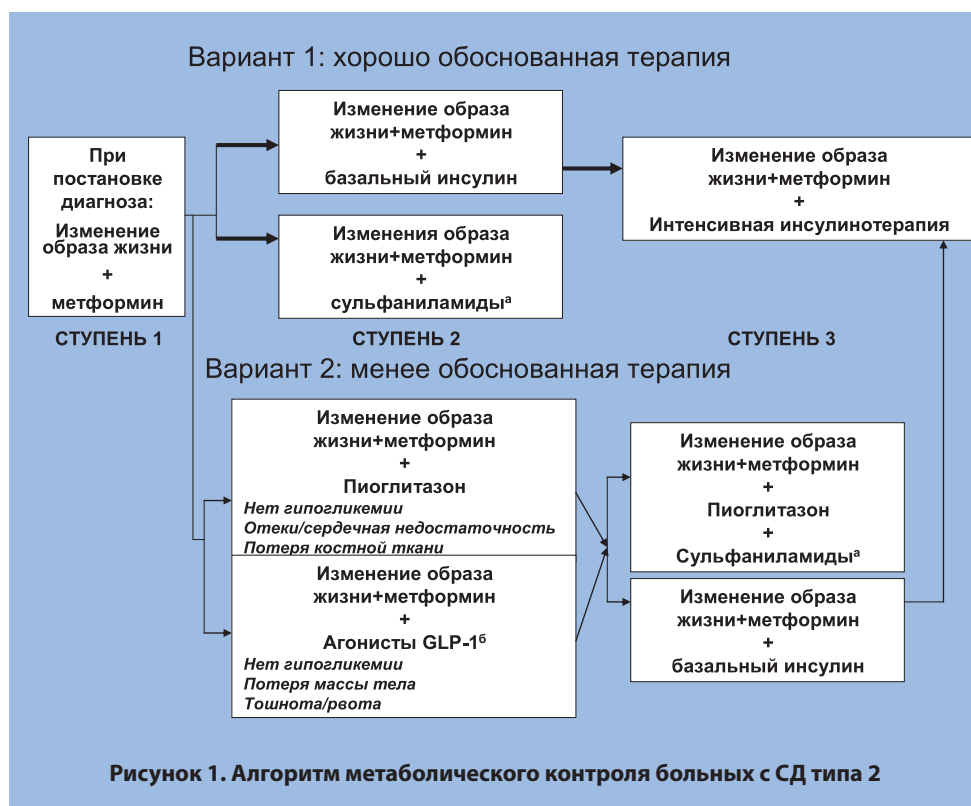
Новые данные о неблагоприятном воздействии сахароснижающих препаратов сульфонилмочевины на прогноз больных СД с осложненным течением ишемической болезни сердца появились в последнем десятилетии XX в. Именно тогда

метод ангиопластики коронарных сосудов начал широко внедряться в лечение больных с тяжелым течением ИБС. И уже тогда больные СД составляли не менее 20-25% от общего числа лиц, подвергавшихся подобному вмешательству (4).

В исследовании, проведенном совместно госпиталем Университета Гастусберга (Бельгия) и Среднеамериканским институтом сердца (США) были проанализированы исходы хирургического вмешательства на коронарных сосудах сердца у 15809 больных с хронической ИБС (5).

Для обнаружения факторов, влияющих на прогноз ангиопластики у больных СД, полученные данные были подвергнуты многофакторному регрессионному анализу. В сбалансированных по факторам риска группах лиц, леченных препаратами сульфонилмочевины, 10-летняя выживаемость после ангиопластики была достоверно ниже, чем после аортокоронарного шунтирования (62% vs 75%). Подобные различия отсутствовали у больных на монодиетотерапии (81% vs 84%) и у больных СД, леченных инсулином (64% vs 63%). На прогноз коронарной ангиопластики у больных СД независимо друг от друга влияли такие факторы, как неполноценная реваскуляризация миокарда, так и прием препаратов сульфонилмочевины (6). У больных СД с одинаковым уровнем послеоперационной реваскуляризации сопутствующий прием препаратов сульфонилмочевины оказывался решающим фактором риска смерти в последующие несколько лет после ангиопластики. Неблагоприятное воздействие сахароснижающих препаратов сульфонилмочевины на сердечно-сосудистый прогноз при СД типа 2 было обнаружено и при анализе результатов ангиопластики коронарных артерий по поводу острого инфаркта миокарда (7).

Не удивительно, что проблема сердечно-сосудистых свойств сахароснижающих препаратов приобрела первоочередную значимость. Это привело к инициации специальных исследований, направленных на решение данной проблемы. Крупнейшим исследованием



XX в., посвященным сердечно-сосудистым последствиям интенсивной сахароснижающей терапии у больных СД типа 2, является Великобританское проспективное исследование сахарного диабета – UKPDS, первые результаты которого были опубликованы в 1995 г.

Длительное наблюдение за влиянием интенсивной антидиабетической терапии на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД типа 2 привело исследователей Великобритании к заключению, что ни один из способов медикаментозной коррекции углеводного обмена (инсулин, препараты сульфонилмочевины или метформин) не увеличивает риск развития ИБС у больных СД типа 2 и все они могут широко использоваться в лечении больных СД, страдающих ИБС (8).

Это исследование, по сути, создало доказательную базу сердечно-сосудистой безопасности применения препаратов сульфонилмочевины у больных СД типа 2. Нужно, правда, отметить, что в исследовании UKPDS не включались соматически тяжелые и пожилые пациенты. Поэтому количество за-

фиксированных макрососудистых осложнений, развившихся у относительно благополучных с сердечно-сосудистой точки зрения больных СД, было не слишком большим. К тому же в нем отдельно не анализировались результаты применения терапии раздельно у лиц с наличием и отсутствием ИБС.

Строго говоря, UKPDS не ответило на вопрос о безопасности препаратов группы сульфонилмочевины у больных СД типа 2 с тяжелой осложненной ИБС. В то же время во всех вышеперечисленных исследованиях описание негативного воздействия препаратов сульфонилмочевины на сердечно-сосудистый прогноз относилось именно к больным СД с тяжелым течением ИБС.

В сентябре 2004 г. в Мюнхене на ежегодной конференции Европейской ассоциации по изучению диабета впервые были представлены результаты исследования DIGAMI-2. Основная цель этого исследования была связана с оценкой влияния различной тактики применения сахароснижающих препаратов на смертность в остром периоде инфаркта миокарда у больных СД типа 2. ➡

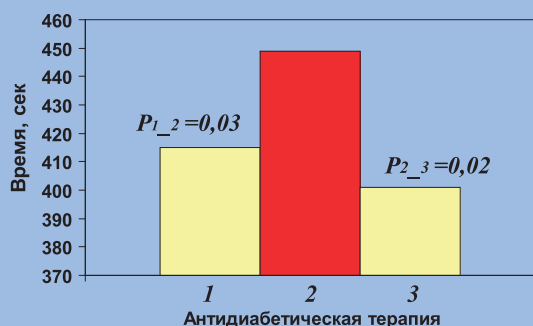


Рисунок 2. Длительность стресс-теста на фоне изменения антидиабетической терапии у больных СД типа 2 с ИБС (1 и 3 – исходная терапия, 2 – монотерапия Амарилом)

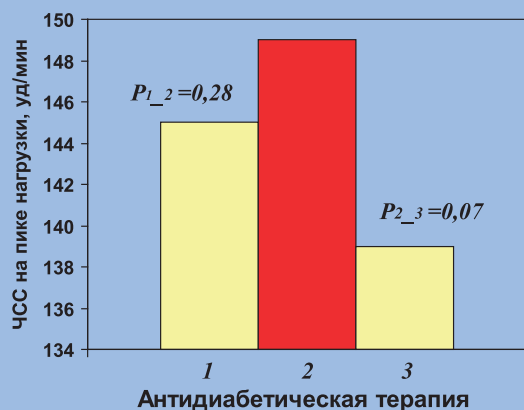


Рисунок 3. Частота сердечных сокращений на пике стресс-теста на фоне изменения антидиабетической терапии у больных СД типа 2 с ИБС (1 и 3 – исходная терапия, 2 – монотерапия Амарилом)

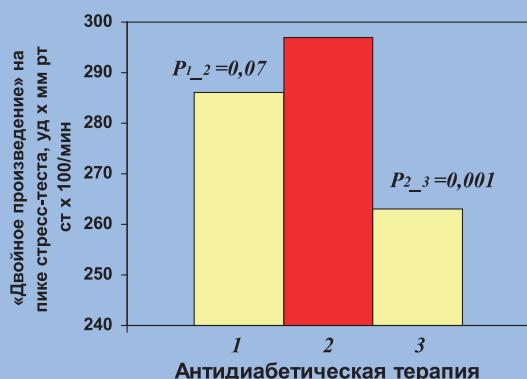


Рисунок 4. Двойное произведение на пике стресс-теста на фоне изменения антидиабетической терапии у больных СД типа 2 с ИБС (1 и 3 – исходная терапия, 2 – монотерапия Амарилом)

Исследование показало, что прогноз острого инфаркта миокарда у больных СД типа 2 достоверно улучшается при тщательном контроле уровня глюкозы крови. Революционно при этом прозвучал последующий вывод авторов DIGAMI-2 о том, что подобный контроль может осуществляться с помощью различных терапевтических воздействий, т. е. в том числе и с помощью применения препаратов сульфонилмочевины (9).

Таким образом, по мнению исследователей, подобный подход косвенно свидетельствовал о том, что применение препаратов сульфонилмочевины у больных с тяжелым течением ИБС не ухудшает их сердечно-сосудистый прогноз. Стоит, однако, подчеркнуть, что в условиях этого исследования, специального анализа, посвященного проблеме сердечно-сосудистой безопасности препаратов сульфонилмочевины, все же не проводилось и не публиковалось. Вероятно, имеет значение и то, что в условиях широкого применения современных методов лечения острого инфаркта миокарда (медикаментозный тромболизис, антитромбоцитарная терапия и раннее интервенционное восстановление коронарного кровотока) выявление влияния препаратов сульфонилмочевины на кардиальный прогноз таких больных становится методически все более и более сложным.

В заключение приходится признать, что все же до сих пор не получено убедительных данных о доказанной сердечно-сосудистой безопасности препаратов сульфонилмочевины в целом и конкретных ее представителей в частности, особенно у больных с выраженными проявлениями ИБС.

Различия в свойствах отдельных препаратов группы сульфонилмочевины отмечают многими исследователями. Авторы алгоритма 2008 года концентрируют внимание на выраженности риска гипогликемий у различных препаратов этой группы. По их мнению, использование глибенкламида и хлорпропамида ведет к более высокому риску развития гипогликемий, чем применение препаратов второй

генерации сульфонилмочевины, таких как глимеиприд, гликлазид или глипизид и их модификаций (1). Другие исследователи отмечают, что сердечно-сосудистая активность препаратов сульфонилмочевины не обязательно коррелирует с величиной их сахароснижающего эффекта (10). Вот почему с точки зрения сердечно-сосудистых эффектов препараты сульфонилмочевины не могут рассматриваться как однородная группа сахароснижающих средств (11).

Признание возможного влияния препаратов сульфонилмочевины на сердечно-сосудистый прогноз у больных СД типа 2, их широкое применение, в том числе и у больных с ИБС, а также функциональная неоднородность этой группы лекарственных средств – все это указывает на то, что проблема выбора конкретного оптимального препарата сульфонилмочевины у больных СД типа 2, страдающих ИБС, остается весьма актуальной и практически значимой.

В кардиологическом отделении Эндокринологического научного центра Росмедтехнологий было получено одно из первых клинических подтверждений возможности положительного воздействия препаратов сульфонилмочевины с выраженной экстрапанкреатической активностью на устойчивость миокарда к ишемии (12). В качестве препарата сравнения был выбран глимеиприд (Амарил, «Санофи Авентис»). В работе планировалось оценить эффект от длительного применения глимеиприда на ишемический порог миокарда у больных СД типа 2 с коронарной болезнью сердца.

В исследование было включено 14 больных СД типа 2 (8 мужчин, 6 женщин, средний возраст $56,5 \pm 6,9$ лет). Наличие ИБС у всех пациентов было подтверждено с помощью стресс-спирозокардиографии.

До включения в исследование все пациенты для коррекции углеводного обмена принимали пероральные сахароснижающие препараты. У 7 больных проводилась монотерапия препаратами из группы сульфонилмочевины. Из них 6 человек получали глибенкламид (Манинил)

и 1 человек – гликлазид (Диабетон). Комбинированную терапию препаратами сульфонилмочевины и метформином получали 9 пациентов. Из них 6 человек принимали глибенкламид с метформином (Сиофор) и 3 человека – гликлазид с метформином. После подробного объяснения целей и процедуры обследования у всех больных было получено добровольное согласие на участие в исследовании.

За этот период наблюдения из исследования выбыло два пациента в связи с нежеланием дальнейшего участия в исследовании. Данные выбывших больных из обработки результатов исследования были исключены.

Изучение влияния глимегирида на ишемический порог миокарда проводилось с помощью двойного перекрестного метода с использованием нагрузочных проб на тредмиле. Основной протокол исследования был проведен трижды за 8 недель наблюдения за больными. Первый раз исследование осуществлялось на фоне исходной сахароснижающей терапии, повторно – через 4 недели монотерапии Амарилом (средняя суточная доза $5,1 \pm 1,1$ мг), а затем через 4 недели после его отмены и возвращения к исходной схеме лечения. Объем антиангинальной и антиишемической терапии в этот период не менялся.

Влияние глимегирида на ишемический порог оценивалось по продолжительности теста до возникновения диагностически значимой депрессии сегмента ST, «двойному произведению» (произведение систолического АД и ЧСС на пике нагрузки), а также по прямому измерению поглощения кислорода во время проведения теста. Указанные выше показатели нагрузочного теста характеризовали способность сердечной мышцы противостоять угрозе развития ишемии миокарда в условиях повышения потребности в кислороде при нарастающей физической нагрузке. Для обозначения максимальных значений достигнутых вышеописанных показателей использован термин ишемический порог сердца.

Переход на терапию Амарилом вел к достоверному нарастанию

длительности нагрузки и повышению метаболического эквивалента. Это указывало на повышение ишемического порога. Возврат к исходной антидиабетической терапии сопровождался достоверным снижением ишемического порога: достоверно уменьшились время проведения пробы, величина двойного произведения и метаболического эквивалента (рисунки 2-5).

Нарастание ишемического порога при переходе на глимегирид и снижение порога при его отмене не зависело от его воздействия на обмен углеводов и липидов. В проведенном исследовании достоверных колебаний в уровне глюкозы, гликозилированного гемоглобина и концентрации липопротеинов крови не отмечено (таблица 1).

Основные выводы исследования были сформулированы следующим образом. Замена исходной антидиабетической терапии на монотерапию Амарилом приводит к достоверному улучшению показателей ишемического порога у больных СД типа 2 с ИБС. Возврат к исходной антидиабетической терапии сопровождается снижением ишемического порога у этих больных. Достоверные изменения показателей ишемического порога у больных СД типа 2 при смене типов антидиабетической терапии не связаны с изменением степени компенсации углеводного обмена.

Наиболее вероятным объяснением феномена повышения ишемического порога сердца при переходе на прием Амарила является предположение о возможности положительного влияния Амарила на процессы прекардионирования ишемизированного миокарда.

В настоящее время термином «прекардионирование» обозначается процесс активации специфического адаптационного эндогенного защитного механизма миокардиальных клеток, который позволяет миокардиальной клетке временно сохранять жизнеспособность в условиях нарастающей ишемии миокарда. Активация процесса прекардионирования может быть вызвана рядом факторов. Наиболее типичным вариантом прекардионирования является

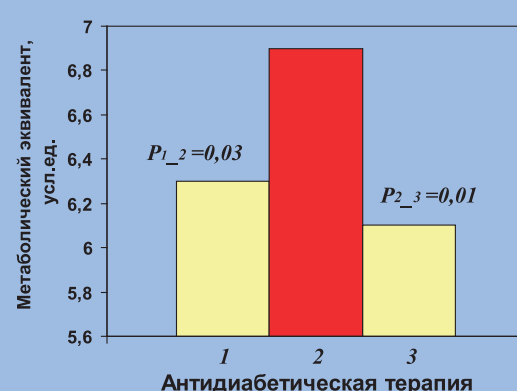


Рисунок 5. Метаболический эквивалент при проведении стресс-теста на фоне изменения антидиабетической терапии у больных СД типа 2 с ИБС (1 и 3 – исходная терапия, 2 – монотерапия Амарилом)

быстро развивающаяся кардиопротекция после одного или нескольких коротких эпизодов сублетальной ишемии. Подобное быстро развивающееся прекардионирование предохраняет миокард от повреждения во время последующих периодов уменьшения поступления кислорода в ткани миокарда (13).

Адаптация миокарда, вызываемая быстрым прекардионированием, исчезает через 1-2 ч. Позднее, через 12 ч, без какого-либо дополнительного воздействия вновь развиваются явления кардиопротекции. Это отсроченное прекардионирование, возникающее как вторичный феномен, достигает максимума к 42 ч и длится около 72 ч после первичного появления быстрой кардиопротекции (14). Иногда состояние прекардионирования сохраняется значительно более долго. Такое адаптивное прекардионирование наблюдается в специфических условиях длительно существующей гипоксии, связанной с беременностью или с нахождением в условиях высокогорья (15).

Феномен прекардионирования может быть активизирован в миокарде не только при ограничении поступления кислорода в сердечную мышцу, но и при целенаправленном воздействии на ряд метаболических параметров сердечной клетки, прямо не связанных

с обменом кислорода в миокардиоците. Так, preconditionирование развивается при повышении уровня внутриклеточного кальция (16) угнетением Na^+/H^+ -обмена через наружную сарколеммальную клеточную мембрану миокардиоцита (17) при обеспечении открытого состояния миокардиальных АТФ-зависимых калиевых каналов (K_{ATP} -каналы) (18).

Murry C.E. et al., в 1986 г. описавшие развитие адаптации миокарда к эпизодам ишемии/реперфузии, первыми привлекли всеобщее внимание к роли K_{ATP} -каналов в процессе preconditionирования (13). Сведения о существовании K_{ATP} -каналов появились незадолго до этого в 1983 г. Именно тогда в

журнале Nature A. Noma впервые описал наличие АТФ-зависимых калиевых каналов в миокардиальных клетках сердца (19).

В соответствии с ранними гипотезами считалось, что сарколеммальные, находящиеся на наружной мембране миокардиоцитов, K_{ATP} -каналы в нормальных условиях находятся в закрытом состоянии, а под воздействием ишемии открываются. Открытие сарколеммальных K_{ATP} -каналов ведет к выходу ионов калия из клетки, поляризации наружной мембраны миокардиоцита и укорочению кардиального потенциала действия. Это в свою очередь приводит к уменьшению входа через потенциал-зависимые каналы сарколеммы ионов каль-

ция в миоцит и к снижению доступности этого иона для процесса внутриклеточного сокращения миофибрилл (рисунок 6). В результате уменьшается работа сердца и соответственно снижается его потребность в кислороде. В конечном итоге восстанавливается баланс между поступлением кислорода и его потреблением миокардом, что позволяет миокардиоциту сохранить жизнеспособность в условиях нарастающей ишемии (20).

Согласно этим представлениям, поддержание открытого состояния сарколеммальных K_{ATP} -каналов является необходимым условием развития процесса адаптации сердца к ишемии и возникновения феномена preconditionирования в ишемизированном миокарде.

До 1996 г. мнение о том, что все основные виды preconditionирования регулируются именно открытием сарколеммальных K_{ATP} -каналов, было широко распространено (21–23).

За прошедшее 25 лет после открытия сарколеммальных K_{ATP} -каналов в миокарде и обнаружения их взаимосвязи с феноменом ишемического preconditionирования появилось много данных, не укладывающихся в подобную простую схему. Существенно расширились знания о процессах preconditionирования. Оказалось, что метаболическая адаптация миокарда к ишемии представляет собой сложный и многокомпонентный процесс с участием большого количества внутриклеточных мессенжеров, передатчиков-регуляторов. Это достаточно наглядно видно на схеме, предложенной для описания развития различных фаз ишемического preconditionирования (рисунок 7).

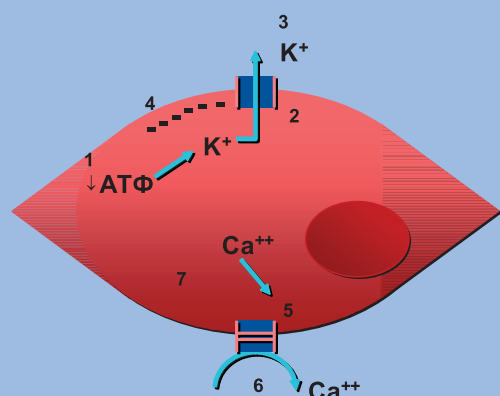
Сейчас принято считать, что при ишемическом preconditionировании сигнальные внутриклеточные пути начинаются с активации рецепторов, связанных с G-протеином. Активация этих рецепторов индуцируется такими локально выделяемыми при ишемии миокарда веществами, как аденозин, ацетилхолин, брадикинин, катехоламины, ангиотензин II и опиоиды (24, 25) (рисунок 8). Эти

Таблица 1. Показатели углеводного и липидного обмена, уровень суточной микроальбуминурии у больных СД типа 2 с коронарной болезнью сердца ($M \pm SD$)

Биохимические показатели	Исходная терапия	Терапия Амарилом	Исходная терапия
	1	2	3
Глюкоза, ммоль/л	$8,5 \pm 1,9$	$9,9 \pm 2,9$	$9,6 \pm 2,3$
Гликозилированный гемоглобин, %	$8,2 \pm 1,5$	$7,9 \pm 1,3$	$8,0 \pm 1,2$
Триглицериды, ммоль/л	$2,0 \pm 0,8$	$2,0 \pm 0,7$	$2,0 \pm 0,7$
Общий ХС, ммоль/л	$5,7 \pm 1,1$	$5,6 \pm 1,0$	$5,6 \pm 1,0$
ХС ЛНП, ммоль/л	$3,3 \pm 1,1$	$3,3 \pm 0,9$	$3,3 \pm 0,9$
ХС ЛВП, ммоль/л	$1,4 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,3$
Суточная микроальбуминурия, мг/сут	$110,0 \pm 311,9$		

Примечание: $p_{1,2} < 0,05$ – достоверное различие между 1 и 2; $p_{2,3} < 0,05$ – достоверное различие между 2 и 3. ХС – холестерин, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ЛВП – липопротеиды высокой плотности.

K_{ATP} -каналы и кардиопротекция



1. Ишемия миокарда → ↓ АТФ, ↑ АДФ
2. Открываются K_{ATP} каналы
3. K^+ покидает клетку
4. Изменяется поляризация мембраны клетки
5. Закрываются потенциал-зависимые Ca -каналы
6. ↓ входение Ca^{++}
7. ↓ сократимость миокарда
8. Более экономно расходуются высокоэнергетические фосфаты ишемизированной клетки

Рисунок 6. Схема взаимосвязи сарколеммальных АТФ-зависимых калиевых каналов миокардиоцита с развитием процесса ишемического preconditionирования

вещества рассматриваются в качестве пусковых факторов, триггеров прекондиционирования. Стимуляция рецепторов, связанных с G-протеином, запускает цитозольный каскад сигнальных реакций, несущий регуляторные стимулы ко многим внутриклеточным органеллам. Сигнальный каскад включает в себя активацию различных протеинкиназ, таких как протеинтирозинкиназа (ПТК) (26) и протеинкиназа C (ПКС) (27), митоген-активированная протеинкиназа (МАПК) (28). Особенно много данных накоплено относительно ПКС.

Оказалось, что протеинкиназа С является важнейшим звеном в сигнальной цепи, индуцирующей ишемическое preconditionирование (29). О ее важности свидетельствует тот факт, что продолжительность «классического» быстрого preconditionирования совпадает с временем нахождения активированной протеинкиназы С в сарколеммальной мембране миокарда и длится около 60 мин (30). Активированная протеинкиназа С может стимулировать открытие сарколеммальных K_{ATP} -каналов, и хотя этот механизм стимуляции каналов очень важен, но этим воздействием роль ПКС в preconditionировании не ограничивается. Доказано, что активация протеинкиназы С запускает транскрипцию генов, ответственных за синтез афферторных белков ишемической адаптации (31, 32), длительно поддерживающих состояние preconditionирования миокарда (рисунок 7). Отсроченная фаза миокардиальной протекции защищает миокард не только от летального ишемического повреждения, но и от таких неблагоприятных последствий ишемии/реперфузии, как реперфузионные желудочковые аритмии и постишемическое снижение сократительной способности миокарда (33, 34). Оказалось, что на определенных этапах процесса ишемической адаптации активация внутриклеточных путей передачи сигнала играет решающую роль. В настоящее время доказано, что активация ПКС и ПТК имеет определяющее значение в развитии всех основных видов preconditionирования и кар-

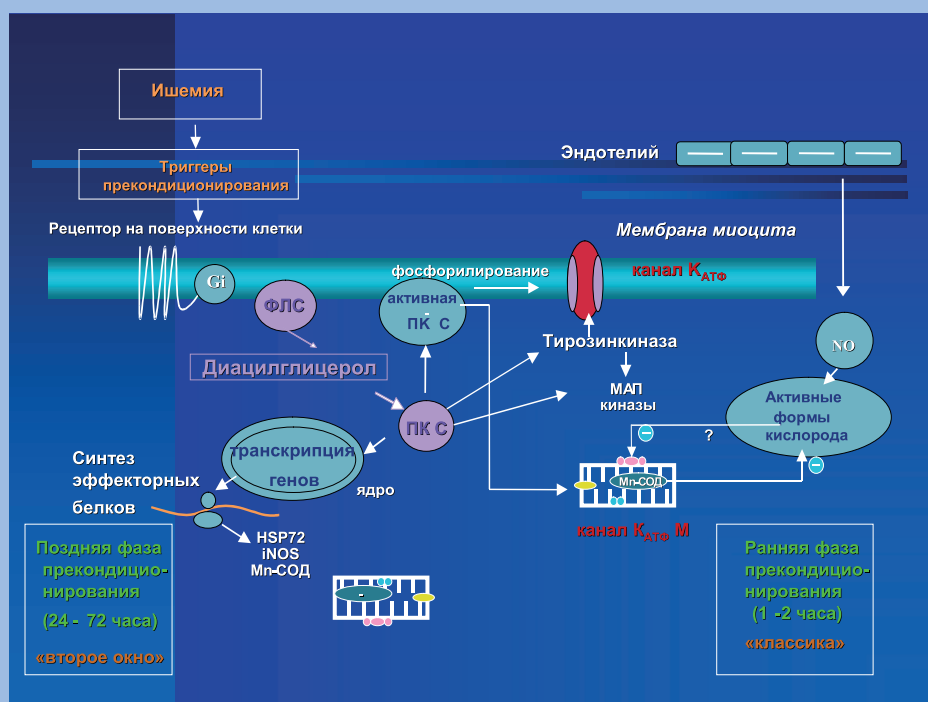


Рисунок 7. Схема развития ишемического preconditionирования в ишемизированном миокарде (20)

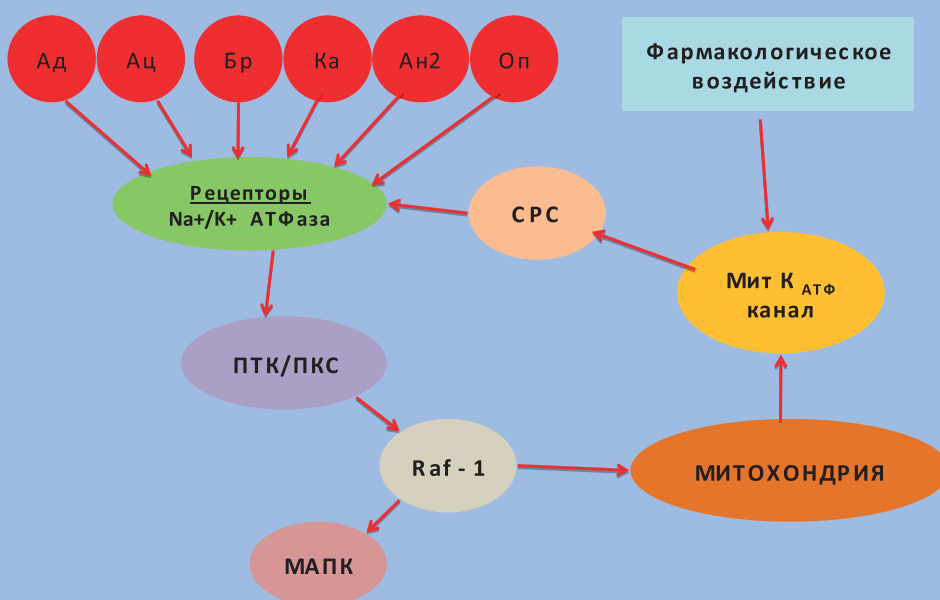


Рисунок 8. Усилительный митохондриальный КАТФ-каскад (усиление кардиопротективного сигнала при ишемическом preconditionировании):
Ад – аденозин, **Ац** – ацетилхолин, **Бр** – брадикинин, **Кат** – катехоламины, **Ан II** – ангиотензин II, **Оп** – опиоиды; фармакологическое воздействие + прием активаторов K_{ATP} -каналов; **СРС** – свободнорадикальные субстанции

Механизм связывания сахароснижающих препаратов с K_{ATP} каналами β -клеток и миоцитов

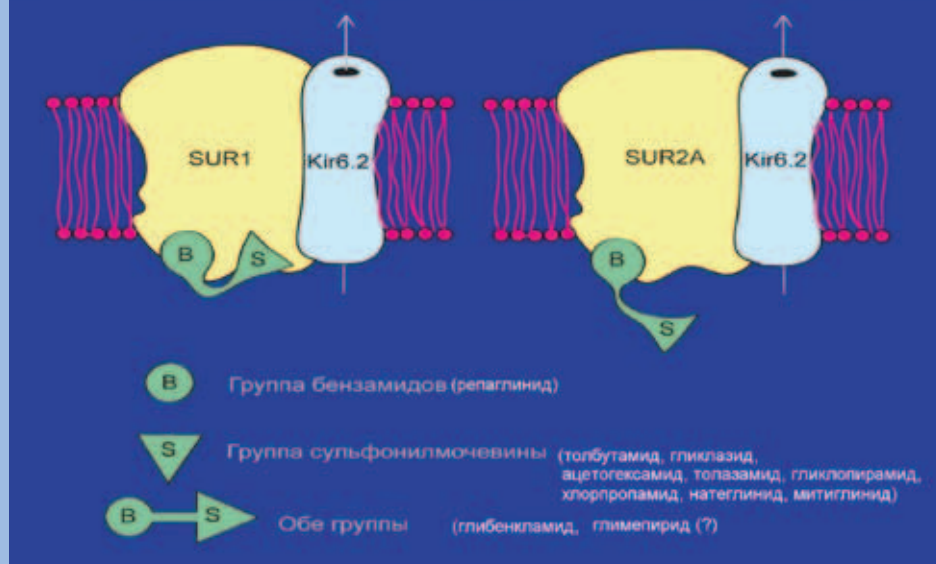
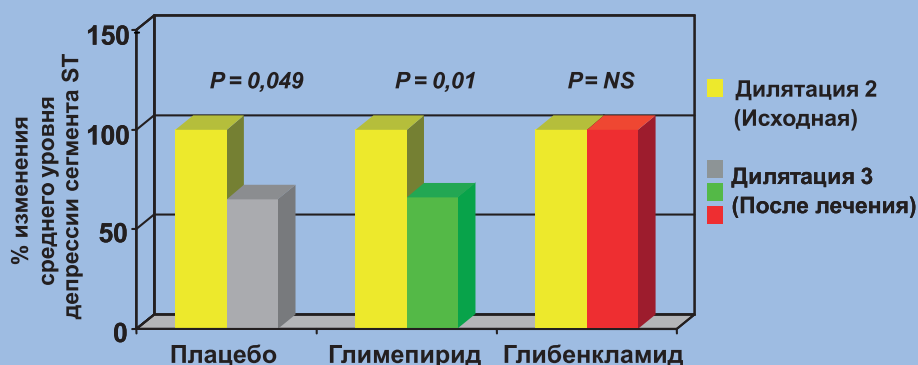


Рисунок 9. Сарколеммальные АТФ-зависимые К-каналы и пероральные секретогоги

Изменение средних значений депрессии сегмента ST



Глимепирид и плацебо демонстрируют типичные эффекты ишемического preconditionирования (ИП) (34 % vs 35%), т.е. уменьшение средних значений депрессии сегмента ST после баллонной окклюзии. ИП уменьшается при приеме глибенкламида

Рисунок 10. Влияние различных препаратов сульфонилмочевины на развитие ишемического preconditionирования при баллонной дилатации коронарных артерий сердца

диопротекции (35, 36).

Выяснение роли внутриклеточных мессенжеров в развитии ишемической адаптации миокарда привело

к новому представлению о месте K_{ATP} -каналов в этом процессе.

При этом пришлось изменить мнение о роли сарколеммальных

K_{ATP} -каналов в развитии preconditionирования. Было обнаружено, что preconditionирование может развиваться и без сопутствующего изменения длительности потенциала действия миокардиоцита, т.е. без сопутствующего открытия сарколеммальных K_{ATP} -каналов (37).

К существенному расширению представлений о роли K_{ATP} -каналов привело накопление сведений о механизмах действия препаратов, относящихся к группе активаторов K_{ATP} -каналов. К этой группе относят фармацевтические вещества, переводящие K_{ATP} -каналы в открытое состояние и способствующие развитию ишемического preconditionирования. Оказалось, что подобный preconditionирующий эффект данной группы веществ связан не с их воздействием на сарколеммальные K_{ATP} -каналы наружных мембран кардиомиоцитов, а с преимущественным воздействием этих препаратов на K_{ATP} -каналы мембран митохондрий.

Митохондриальные K_{ATP} -каналы на внутренней мембране митохондрий крыс были открыты в еще в 1992 г. и в последующие годы интенсивно исследовались. Обнаружено, что диазоксид, мощный активатор митохондриальных K_{ATP} -каналов со слабым воздействием на сарколеммальные K_{ATP} -каналы, предохраняет изолированные сердца крыс от ишемической контрактуры и улучшает постишемическое функциональное восстановление (38).

На модели симулированной ишемии интактных желудочковых миокардиоцитов кролика диазоксид снижал смерть клеток на 50% (39). Другой активатор K_{ATP} -каналов – никорандил, с успехом используемый в условиях нестабильной стенокардии в клинике (40), как оказалось, специфически активирует именно митохондриальные, а не сарколеммальные K_{ATP} -каналы миокарда (41).

В результате полученных данных интерес исследователей механизмов развития preconditionирования переместился с сарколеммальных K_{ATP} -каналов на митохондриальные K_{ATP} -каналы. Было установлено, что митохондриальные K_{ATP} -каналы являются необходимой составной

частью сигнальных путей, которые активируются во время развития прекодиционирования.

Имеется много доказательств того, что при нарастании ишемии активация клеточных протеинкиназ ПКС/ПТК ведет к увеличению количества открытых митохондриальных K_{ATP} -каналов, противодействуя закрытию этих каналов под воздействием снижения концентрации кислорода в клетке (рисунок 8) (42). В результате митохондрии, резко увеличивающие в условиях ишемии продукцию свободных радикалов кислорода (супероксидный радикал, гидроксильный радикал и H_2O_2), существенно повышают выделение активных форм кислорода в цитозоль клетки (43, 44). Повышение внутриклеточной концентрации активных форм кислорода в свою очередь еще больше стимулирует активизацию ПТК и ПКС. В этом случае митохондрии с открытыми митохондриальными K_{ATP} -каналами выступают в роли своеобразного биологического трансформатора, обеспечивающего усиление каскада адапционных реакций прекодиционирования.

Таким образом, наличие митохондриального компонента с открытыми митохондриальными K_{ATP} -каналами создает в этой цепи «усилительную сигнальную петлю», предназначенную для обеспечения наиболее полного открытия митохондриальных K_{ATP} -каналов с последующей максимальной активизацией ПКС и ПТК и развитием состояния прекодиционирования.

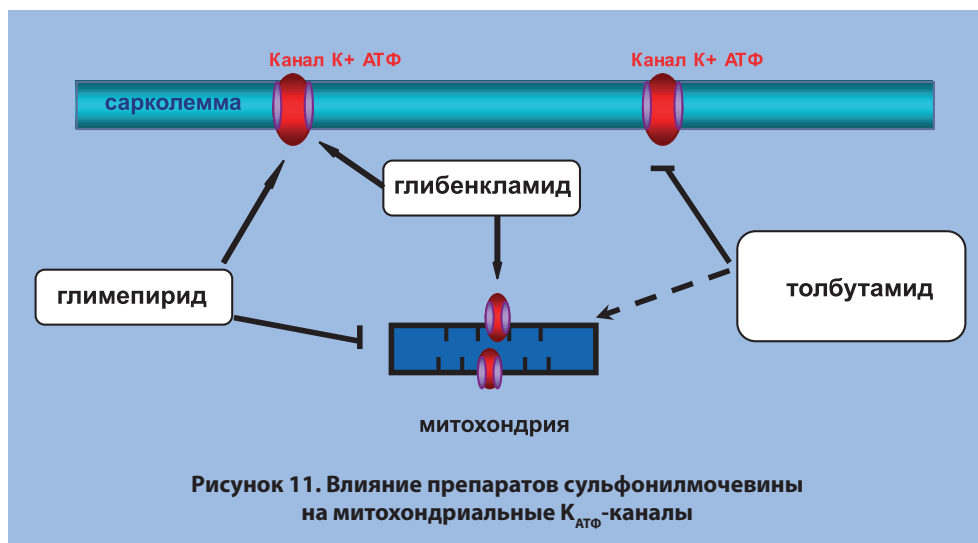
В настоящее время доказано, что открытие митохондриальных K_{ATP} -каналов играет решающую роль при всех основных видах прекодиционирования (42).

Кроме того, сохранение митохондриальных K_{ATP} -каналов открытыми во время ишемии предотвращает сокращение внутримитохондриального матрикса и препятствует уменьшению объема межмембранного пространства митохондрий. Это ведет к снижению потерь АТФ, уменьшению скорости деградации аденин-нуклеотидов и сохранению возможности фосфорилирования АДФ во время реперфузии (43).

Таким образом, открытые мито-

Таблица 2. Основные сахароснижающие препараты сульфонилмочевины

МНН	Коммерческое название	Компания-производитель
Глибенкламид (1969)	Манинил	«Берлин-Хеми АГ», Германия
	Бетаназ	«Калила Фармасьютикалз», Индия
Гликлазид (1972)	Диабетон	«Сервье», Франция
	Глидиаб	«Акрихин», Россия
Глимепирид (1995)	Амарил	«Санофи-авентис групп», Франция
	Глемаз	«Кимика Монтпеллиер С.А.», Аргентина



хондриальные K_{ATP} -каналы не только способствуют максимальному развитию процесса прекодиционирования при нарастании ишемии, но и защищают митохондрии во время периода устойчивой ишемии, а также позволяют им полноценно осуществлять свои функции по эффективному транспорту энергии между митохондриями и миофибриллярными АТФ-азами во время периода реперфузии, ведущего к уменьшению или полному исчезновению ишемии миокарда.

Современные представления о механизмах развития ишемического прекодиционирования позволяют найти достаточно убедительное объяснение отмеченному положительному влиянию Амарила на показатели ишемического порога у больных СД типа 2. В рамках существовавших ранее представлений это было сделать достаточно трудно.

Согласно этим представлениям, Амарил относится к так называемым «неселективным» препаратам сульфонилмочевины. Этот термин

означает, что в связи с наличием в его строении определенных химических групп он может связываться не только с SUR1 субъединицей сарколеммальных K_{ATP} -каналов бета-клеток, блокируя эти каналы и вызывая увеличение секреции инсулина из поджелудочной железы, но также и с SUR2 субъединицами сарколеммальных K_{ATP} -каналов мембраны миокардиоцитов, соответственно приводя к их блокированию (рисунок 9).

Последнее свойство длительное время рассматривалось как совершенно нежелательное из-за его возможного неблагоприятного воздействия на процессы ишемического прекодиционирования. В связи с этим, стоило бы избегать использования данного препарата у больных с тяжелой ИБС. Приведенные выше результаты нашего исследования воздействия Амарила на ишемический порог сердца противоречат подобному умозаключению.

К неселективным препаратам сульфонилмочевины относится



также глибенкламид (Манинил, Бетаназ и др.). В соответствии с клиническими ожиданиями, построенными на теории неселективности, правомерно ожидать его отрицательного воздействия на клинические проявления ишемического preconditionирования. Многочисленные клинические исследования достоверно подтверждают подобные ожидания (44, 45).

При прямом клиническом сравнении воздействия глибенкламида и глимепирида на показатели ишемического рекондиционирования, развивающегося при повторных баллонных дилатациях окклюзий коронарных артерий сердца (рисунок 10), было обнаружено существенное различие между этими препаратами. Глибенкламид достоверно блокировал проявления ишемического preconditionирования, в то время как отрицательного влияния глимепирида на развитие ишемического preconditionирования отмечено не было (44, 45). С этими данными хорошо согласуются и результаты нашего исследования, показавшие нарастание ишемического порога миокарда при переходе на прием глимепирида с терапии глибенкламидом или гликлазидом.

Таким образом, два лекарственных средства, отнесенных в одну группу неселективных препаратов сульфонилмочевины, в клинических условиях демонстрируют прямо противоположные свойства, определяющие их сердечно-сосудистую безопасность.

В то же время лекарственные средства, относящиеся к селективным препаратам сульфонилмочевины, т. е. воздействующие только с SUR1 субъединицей сарколеммальных K_{ATP} -каналов бета-клеток и не связывающиеся с SUR2 субъединицами сарколеммальных K_{ATP} -каналов мембраны миокардиоцитов, совсем не обязательно демонстрируют сердечно-сосудистые преимущества перед неселективными препаратами сульфонилмочевины.

Так, в известном исследовании UKPDS в качестве препаратов сульфонилмочевины использовались как глибенкламид – неселективный

препарат сульфонилмочевины, так и хлорпропамид – селективный препарат сульфонилмочевины. Разницу между сердечно-сосудистыми последствиями применения этих двух препаратов авторам исследования обнаружить не удалось (8).

Парадоксально, но неоспоримо и то, что впервые проблема сердечно-сосудистой безопасности использования препаратов сульфонилмочевины у больных СД с тяжелым течением ИБС была поднята исследованием UGDP, в котором использовался селективный препарат сульфонилмочевины толбутамид (2).

Приходится признать, что принцип разделения препаратов сульфонилмочевины на селективные и неселективные не дает реальной возможности прогнозировать их клинические сердечно-сосудистые характеристики. В то же время само по себе направление поиска взаимосвязи между сердечно-сосудистыми свойствами препаратов сульфонилмочевины и их взаимодействием с K_{ATP} -каналами миокардиоцитов оказалось принципиально правильным. Об этом свидетельствуют данные, описывающие взаимодействие препаратов сульфонилмочевины с K_{ATP} -каналами, расположенными не на поверхностных клеточных мембранах, а на мембранах внутриклеточных митохондрий.

В результате такого подхода большинство сердечно-сосудистых противоречий, возникающих внутри теории селективности, находит простое объяснение.

Очень важно и то, что к настоящему времени уже появились сведения о влиянии на митохондриальные K_{ATP} -каналы большинства наиболее часто используемых в клинической практике препаратов сульфонилмочевины (таблица 2).

Взаимодействие с митохондриальными K_{ATP} -каналами препаратов сульфонилмочевины невозможно прогнозировать исходя из их взаимодействия с сарколеммальными K_{ATP} -каналами миокардиоцитов (рисунок 11). Так, глибенкламид (Манинил, Бетаназе и др.) блокирует как сарколеммальные, так и митохондриальные K_{ATP} -каналы и

это объясняет его способность негативно влиять на ишемическое preconditionирование. В то же время глимепирид (Амарил, Глемаз), блокируя сарколеммальные K_{ATP} -каналы миокардиоцитов, не взаимодействует с митохондриальными K_{ATP} -каналами (46, 47) и проявляет свои нейтральные свойства в отношении ишемической кардиопротекции.

И, наконец, появилась возможность объяснения почти полувековой загадки результатов UGDP. Свойства толбутамида блокировать митохондриальные K_{ATP} -каналы (48), несмотря на отсутствие его взаимодействия с сарколеммальными K_{ATP} -каналами миокардиоцитов, вполне могло привести к тем негативным сердечно-сосудистым последствиям, которые были отмечены у больных СД с тяжелым осложненным течением ИБС в исследовании UGDP.

Нетрудно предположить, что длительное воздействие препаратов сульфонилмочевины на внутриклеточные пути передачи сигнала к ишемической адаптации может вызвать устойчивую активацию или блокаду preconditionирования и изменить толерантность миокарда к эпизодам ишемии/реперфузии. Клиническим отражением подобных сдвигов в состоянии миокарда может быть изменение ишемического порога сердца, оцененного с помощью эргометрии, или частота развития сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, утверждение о неблагоприятном воздействии препаратов сульфонилмочевины на сердечно-сосудистый прогноз больных СД с тяжело протекающей ИБС выглядит недостаточно корректным. Оно, возможно, справедливо в отношении отдельных препаратов этой группы, но абсолютно неверно по отношению ко всем.

Открытие K_{ATP} -каналов внесло огромный вклад в развитие кардиологии и эндокринологии. Без понимания сущности процессов кардиопротекции невозможна современная кардиохирургия, развитие клинической фармакологии ИБС и недостаточности кровообращения. Современная диабетология неотделима от понимания процессов

секреции инсулина и действия как традиционных, так и новых сахароснижающих препаратов.

За 25 лет, прошедших после открытия K_{ATP} -каналов, представления о их роли в функционировании основополагающих клеточных про-

цессов, а также в разворачивании патологических сдвигов и в действиях практически значимых лекарственных средств, кардинально изменились. В области диабетологической кардиологии, по-прежнему, сохраняют свою актуальность даль-

нейшие исследования сердечно-сосудистой безопасности препаратов сульфонилмочевины и в первую очередь изучение их влияния на на митохондриальные K_{ATP} -каналы миокардиоцитов больных СД типа 2, страдающих ИБС. 

Литература

- Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., Ferrannini E., Holman R.R., Sherwin R., Zinman B. Medical Management of hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care*. 2008; 31: 1-11.
- The University group Diabetes Program. Part II: Mortality results. *Diabetes*. 1979; 19: 787-830.
- Engler R.L., Yellon D.M. Sulfonylurea K-ATP blockade in type II diabetes and Preconditioning in cardiovascular Disease. Time to reconsideration. *Circulation*. 1996; 94: 2297-2301.
- Topol E.J., Ellis S.G., Cosgrove D.M. et al. Analysis of coronary angioplasty practice in the United States with an insurance-claims data base. *Circulation*. 1993; 87: 1489-1497.
- O'Keefe J.H., Blackstone E.H., Sergeant P., McCallister B.D. The optimal mode of coronary revascularization for diabetics. A risk-adjusted long-term study comparing coronary angioplasty and coronary bypass surgery. *Eur Heart J*. 1998; 19: 1696-1703.
- O'Keefe J.H., Blackstone E.H., Sergeant P., McCallister B.D. The optimal mode of coronary revascularization for diabetics. A risk-adjusted long-term study comparing coronary angioplasty and coronary bypass surgery. *Eur Heart J*. 1998; 19: 1696-1703.
- Garrant K.N., Hassinger N., Grill D.E. et al. Sulfonilurea drugs use is associated with increased early mortality during direct coronary angioplasty for acute myocardial infarction among diabetic patients / *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29: 493A (abstr).
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. 1998; 352: 837-53.
- Soran H., Barzangy B. and Younis N. The benefits of insulin therapy following acute myocardial infarction revisited. *QJM*. 2006; 99(9): 635-637.
- Geisen K., Vegh A., Krause E. et al. Cardiovascular effects of conventional sulfonylureas and glimepiride. *Harm Metab Res*. 1996; 28: 496-507.
- Aschcroft F.M., Gribble F.M. ATP-sensitive K channels and insulin secretion: Their role in health and disease. *Diabetologia*. 1999; 42: 903-919.
- Александров А.А., Бондаренко И.З., Кухаренко С.С., Ядрихинская М.Н., Вилков В.Г., Ахматова Ф.Д., Александрова В.К., Артамонова Н.В., Соловьева О.Е. и Дедов И.И. Амарил и «ишемический порог» у больных сахарным диабетом 2 типа с коронарной болезнью сердца // *Сахарный диабет*. 2002; 4.
- Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischaemia: a delay of lethal cell injury in ischaemic myocardium. *Circulation*. 1986; 74: 1124-1136.
- Baxter G.F., Ferdinandy P. Delayed preconditioning of myocardium: current perspectives, Basic res. *Cardiol*. 2001; 96: 329-344.
- Ostadal B., Ostadalova I., Dhalla N. Development of cardiac sensitivity to oxygen deficiency: comparative and ontogenetic aspects. *Physiol. Rev*. 1999; 79: 635-659.
- Meldrum D.R., Cleveland J.C.J., Sheridan B.C., Rowland R.T., Benerjee A., Harken A.H. Cardiac preconditioning with calcium: clinically accessible myocardial protection. *J Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1996; 112: 778-786.
- Mentzer R.M., Lasley R.D., Jessel A., Karmazyn M. Intracellular sodium hydrogen exchange. 18. Puddu P.E., Garlid K.D., Monti F. et al. Bimakalim: a promising KATP channel activating agent. *Cardiovasc Drug Rev*. 2000; 18: 25-46.
- Noma A. ATP regulated K-channels in cardiac muscle. *Nature*. 1983; 305: 147-148.
- Derek M.Y., Dana A. The preconditioning Phenomenon: A Tool for the Scientist or a Clinical Reality? *Circ Res*. 2000; 87: 543-550.
- Gross G.J., Auchampach J.A. Blockade of ATP-sensitive potassium channels prevents myocardial preconditioning in dogs. *Circ. Res*. 1992; 70: 223-233.
- Auchampach J.A., Grover G.J., Gross G.J. Blockade of ischemic preconditioning in dogs by the novel ATP dependent potassium channel antagonist sodium 5-hydroxydecanoate. *Cardiovasc. Res*. 1992; 26: 1054-1062.
- Yao Z., Gross G.J. Activation of ATP-sensitive potassium channels lowers threshold for ischemic preconditioning in dogs. *Am. J. Physiol*. 1994; 267: H1888-H1894.
- Cohen M.V., Yang X.M. et al. Acetylcholine, bradykinin, opioids, and phenylephrine, but not adenosine, trigger preconditioning by generating free radicals and opening mitochondrial K(ATP) channels. *Circ Res*. 2001; 89: 273-278.
- Cohen M.V., Baines C.P., Downey J.M. Ischemic preconditioning: from adenosine receptor of KATP channel. *Annu Rev. Physiol*. 2000; 62: 79-109.
- Baines C.P., Cohen M.V., Downey J.M. Protein tyrosine kinase inhibitor, genistein, blocks preconditioning on isolated rabbit hearts. *Circ*. 1996; 94: 1-661.
- Mitchell M.B., Meng X. et al. Preconditioning of isolated rat heart is mediated by protein kinase C. *Circ res*. 1995; 76: 73-81.
- Maulik N., Watanabe M. et al. Ischemic preconditioning triggers the activation of MAP kinases and MARKAP kinase 2 in rat hearts. *FEBS Lett*. 1996; 396: 233-237.
- Baxter G., Goma F., Yellon D. Involvement of protein kinase C in the delayed cytoprotection following sublethal ischemia in rabbit myocardium. *Br J Pharmacol*. 1995; 115: 222-224.
- Qui Y., Tang X., Rizvi A. et al. Protein kinase C mediates late preconditioning against myocardial stunning in conscious rabbits. *Circulation*. 1996; 94(suppl): 1184.
- Marber M.S., Latehman D.S., Walker J.M., Yellon D.M. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heart stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation*. 1993; 88: 1264-1272.
- Kuznya T., Hoshida S., Yamashita N. et al. Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. *Circ Res*. 1993; 72: 1293-1299.
- Vegh A., Papp J., Parratt J. Prevention by dexamethasone of the marked antiarrhythmic effects of preconditioning induced 20 h after rapid cardiac pacing. *Br J Pharmacol*. 1994; 113: 1081-1082.
- Sun J., Tang X., Knowlton A., Park S., Qiu Y., Bolli R. Late preconditioning against myocardial stunning. An endogenous protective mechanism that confers resistance to postischemic dysfunction 24 h after brief ischemia in conscious pigs. *J Clin Invest*. 1995; 95: 388-403.
- Thomas S.M., Brugge J.S. Cellular function regulated by Src family kinases. *Annu Rev. Cell. Dev. Biol*. 1997; 13: 513-609.
- Ping P., Zhang J., Pierce W.M., Bolli R. Functional proteomic analysis of protein kinase C epsilon signaling complexes in the normal heart and during cardioprotection. *Circ. Res*. 2001; 88: 59-62.
- Grover G.J. Pharmacology of ATP-sensitive potassium channel (KATP) openers in models of myocardial ischemia and reperfusion. *Can J Physiol Pharmacol*. 1997; 75: 309-315.
- Cohen M.V., Paucek P., Yarov-Yarovoy V. et al. Cardioprotective effects of diazoxide and its interaction with mitochondrial ATP-sensitive K-channels. *Circ Res*. 1997; 81: 1072-1082.
- Liu Y., Sato T., O'Rourke B., Marban E. Mitochondrial ATP-dependent potassium channels: novel effectors of cardioprotection? *Circulation*. 1998; 97: 2463-2469.
- Patel D.J., Purcell H., Fox K.M. Cardioprotection by opening of the KATP channel in unstable angina: is this a clinical manifestation of myocardial preconditioning? Results of a randomized study with nicorandil. *Eur Heart J*. 1999; 20: 51-57.
- Sato T., Sasaki N., O'Rourke B., Marban E. Nicorandil activates mitochondrial ATP-dependent potassium channel in rabbit ventricular cells. *Circulation*. 1998; 98 (Suppl): I-343.
- Garlid K.D., Dos Santos P. et al. Mitochondrial potassium transport: the role of the mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channel in cardiac function and cardioprotection. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2003; 1606: 1-21.
- Saks V., Dos Santos P. et al. Quantitative studies of enzyme - substrate compartmentation, functional coupling and metabolic channeling in muscle cells. *Mol. Cell. Biochem*. 1998; 184: 291-307.
- Klepzig H., Kober G., Matter C., Luus H., Schneider H., Boedeker K.H., Kiowski W., Amann F.W., Gruber D., Harris S., Burger W. Sulfonylureas and ischaemic preconditioning. *Eur Heart J*. 1999; 20: 439-446.
- Tomai F. et al. Effects of KATP channel blockade by glibenclamide on the warm-up phenomenon. *Eur Heart J*. 1999; 20: 196-202.
- Mocanu M.M., Maddok H.L., Baxter G.F. et al. Glimepiride, a novel sulphonylurea, does not abolish myocardial protection afforded by either ischemic preconditioning or diazoxide. *Circulation*. 2001; 103: 3111-3116.
- Nagashima K., Takahashi A., Ikeda H., Hamasaki A., Kuwamura N., Yamada Y., Seino Y. Sulfonylurea and non-sulfonylurea hypoglycemic agents: pharmacological properties and tissue selectivity. *Diabetes research and Clinical Practice* 66S. 2004. S75-S78.
- Quast U., Stephan D., Bieger S., Russ U. The Impact of ATP-Sensitive K⁺ Channel Subtype Selectivity of Insulin Secretagogues for the Coronary Vasculature and the Myocardium. *Diabetes* 53 (Suppl. 3): S156-S164, 2004.