

КАРДІО- І НЕЙРОПРОТЕКЦІЯ ПРИ АВТОНОМНІЙ НЕЙРОПАТІЇ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ (огляд літератури та власні дані)

Сергієнко В. О.

Національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів

Існують дві основні форми ураження міокарда (МК) при цукровому діабеті (ЦД): діабетична кардіоміопатія (некоронарогенний генез) і ІХС (коронарогенний). Виділяють: метаболічну або метаболічно-гіпоксичну стадію, яка є специфічним метаболічним захворюванням МК, що належить до вторинних метаболічних ендокринних кардіопатій; метаболічно-ішемічну стадію (ІХС), інфаркт міокарда (ІМ); дистрофічний коронаросклеротичний кардіосклероз; діабетичну автономну невропатію серця (ДАНС). ДАНС — одне із важких ускладнень ЦД, яке діагностується незадовільно, може супроводжуватись вираженою постуральною гіпотонією, порушенням толерантності до фізичних навантажень, бути причиною ішемії коронарних судин, «німого» ІМ, синдрому «раптової» смерті [1–4].

Очевидно, що при лікуванні ДАНС на першому плані повинні бути заходи, скеровані на зменшення інсулінорезистентності (ІР), корекцію гіперглікемії, дисліпопротеїнемій (ДЛП), порушень метаболізму МК, попередження та лікування тромбоемболії, кардіоміопатії, симптоматичну терапію супутніх захворювань і синдромів (артеріальної гіпертонії, ІХС, серцевої недостатності (СН) та аритмій). В цьому напрямку необхідно проводити профілактично-лікувальні заходи.

Раціональне харчування та фізична активність

Корекція ожиріння. Обмеження вживання солі до 2–4 г/добу. Обмеження куріння, вживання алкоголю, продуктів, що містять кофеїн. На сьогодні опрацьовано декілька програм, орієнтованих на профілактику серцево-судинних захворювань (ССЗ) при ЦД, які зумовлюють включення в дієту та лікування хворих на ЦД ряду фармакологічних агентів, біологічно-активних речовин, вітамінів, мікроелементів.

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

Програма-максимум: 130 мг γ -ЛЛК в поєднанні із 500 мг вітаміну С, 1000 мг ацетил-L-карнітину і 500 мг N-ацетилцистеїну; 60 мг коензиму Q10; 1500 мг інозитолу в поєднанні із 1500 мг таурину, 100 мг α -ЛК, мультивітамінними препаратами із мікро-

елементами (перед сніданком); перед обідом: 130 мг γ -ЛЛК в поєднанні із 100 мг α -ЛК; 5 мг біотину в поєднанні із 400 МО вітаміну Е, 100 мг α -ЛК, мультивітамінними препаратами із мікроелементами; під час вечері: оротат (чи аспаргат) магнію (в еквіваленті 100 мг чистого магнію) в поєднанні із 100 мг α -ЛК, мультивітамінними препаратами з мікроелементами; пентоксифілін (400 мг один раз на добу, або 400 мг тричі на добу в залежності від показання) [5].

Відомо, що дотримання стандартних рекомендацій щодо стилю життя (фізичне навантаження, зменшення маси тіла тощо) сприяють покращенню чутливості до інсуліну. Малорухомий стиль життя (< 1000 ккал/тиждень) супроводжується ризиком смертності, який в три рази перевищує аналогічні показники при активному способі життя. Дозоване фізичне навантаження зменшує гіперінсулінемію і сприяє тенденції до нормалізації ліпідного обміну, що поєднується із зменшенням маси тіла [1, 5].

Оптимізація контролю глікемії

Досягнення стану компенсації ЦД 2 типу визнається як первинна мета у попередженні приєднання і/або прогресування ССЗ [6]. Інсулінорезистентність є характерною особливістю у більшості випадків ЦД 2 типу, відіграє провідну роль в патогенезі уражень міокарда. Очевидно, що фармакологічні агенти, які використовуються в лікуванні ЦД, повинні мати позитивні властивості щодо корекції функціонально-структурних порушень серцево-судинної системи. Теоретично, найбільш привабливими в цьому плані виглядають фармакологічні агенти, які покращують чутливість тканин до інсуліну: метформін, тiazолідинедіони (ТЗД). Відомо, що метформін позитивно впливає на метаболізм глюкози, концентрацію Ca^{2+} в кардіоміоцитах (КМЦ). Однак використання бігуанідів у хворих з СН обмежене внаслідок можливості розвитку молочнокислого ацидозу. Крім того, метформін, на відміну від ТЗД, не виявляє жодного позитивного ефекту щодо оптимізації метаболізму глюкози в міокарді [7]. Тiazолідинедіони стимулюють фактор транскрипції ре-

цепторів, які активуються проліфератором пероксисом (PPAR- γ), що покращує чутливість до інсуліну і зменшує рівень циркулюючих вільних жирних кислот (ВЖК). Ймовірно, що ТЗД, не зважаючи на відсутність в МК рецепторів PPAR- γ , шляхом зменшення вмісту ВЖК покращують функціональний стан міокарда. В експериментальних моделях кардіоміопатії, резистентної до інсуліну, показано, що ТЗД покращують метаболізм глюкози в МК, попереджують розвиток систолічної дисфункції лівого шлуночка (ДДЛШ). Однак використання ТЗД в лікуванні хворих з СН обмежене у зв'язку з можливістю затримки рідини і/або розвитку набряків. Крім того, повідомляється про потенційний взаємозв'язок між призначенням розіглітазона і розвитком ІМ [7, 8].

Інсулін і/або секретагони інсуліну. Теоретично, їх використання може покращувати метаболізм глюкози в МК, зменшити вміст ВЖК. Однак призначення цих фармакологічних агентів не сприяє попередженню ССЗ в експерименті [9]. Пригнічення експресії PPAR- α , які стимулюють метаболізм глюкози і гальмують обмін ВЖК, попереджує розвиток ССЗ в експерименті, а активація викликає формування важкої кардіоміопатії. Зменшення вмісту жирів в харчуванні тварин з посиленою експресією PPAR- α супроводжується попередженням розвитку уражень МК, що підтверджує патофізіологічне значення активації метаболізму ВЖК. Аналогічно, використання препаратів інсулінових синтезаторів PPAR- γ агоністів сприяє активації метаболізму глюкози, пригніченню обміну ВЖК, попередженню ССЗ [10, 11]. Призначення дихлорацетату (потенціє окиснення глюкози) або етомоксіру (пригнічує активність ключового ферменту метаболізму ВЖК, покращує чутливість до інсуліну) попереджує розвиток «діабетичного» серця [9].

Препарати глюкагонподібного пептиду-1 (ГПП-1). Глюкагонподібний пептид-1 є одним з двох провідних «інкретинів» в організмі — гормонів, які стимулюють постпрандіальну секрецію і покращують чутливість до інсуліну. В експерименті встановлено, що використання ГПП-1 сприяє покращенню функціонального стану лівого

пшуночка (ЛШ), гемодинамічних параметрів [12]. Проте, препарати ГПП-1 не можуть використовуватись в фармакологічній терапії ССЗ, оскільки під впливом дидептидилпептидази — IV (ДПП-IV) ГПП-1 швидко руйнуються (період напівжиття становить лише 1–2 хв).

Ексенатид на 53 % гомологічний ГПП-1 та функціонує в якості часткового агоніста рецепторів ГПП-1 [12]. Альтернативою ГПП-1 є використання антагоністів ДПП-IV (сітагліптин). Однак ефективність ексенатиду і антагоністів ДПП-IV в призначенні/профілактиці ССЗ при ЦД 2 типу не з'ясована.

Лікування дисліпидопротейнемії. Для фармакотерапії ДЛП використовують статини, фіbrates, секвестранти жовчних кислот, нікотинову кислоту та її похідні, препарати довголанцюгових ω -3 і ω -6 поліненасичених жирних кислот (ω -3 і ω -6 ПНЖК), або як альтернатива — їх поєднання з інгібіторами поглинання холестерину [2, 13].

Корекція метаболічних порушень в міокарді є базисом фармакотерапії, яка оптимізує енергетичний обмін МК. Система фармакологічного впливу включає наступні основні напрямки [2, 14–17]: використання модуляторів метаболізму; енергозберігаючих засобів; активаторів ендогенної продукції макроергічних сполук і транспорту O_2 ; інгібіторів метаболічного ацидозу; мембранопротекцію: гальмування перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) мембран КМЦ; стабілізацію лізосомальних мембран, нейтралізацію мембранотропної дії гуморальних агентів лізосомальних протеаз та ін.

Препарати, що покращують енергетичний стан клітин (потенційні засоби енергозабезпечення виживання ішемізованого МК). Виснаження внутрішньоклітинних запасів вуглеводів потребує поповнення їх дефіциту шляхом використання засобів активації гліколізу. Засоби, що активують процеси гліколізу (макроергічні фосфати): АТФ, креатинфосфат (неотон), інозин (рибоксин), фосфаден, рибоза та ін. Використання в якості безпосереднього джерела енергії АТФ проблематичне, оскільки терапевтичний ефект АТФ при ішемії МК, ймовірно, пов'язаний не стільки з утилізацією його ма-

кроергічного зв'язку, скільки із залученням продуктів катаболізму АТФ в енергетичний обмін КМЦ [14].

Модулятори метаболізму. Інсулінова резистентність впливає на функцію МК шляхом зниження транспорту глюкози і окиснення вуглеводів; посилення використання ВЖК; пригнічення транспорту Ca^{2+} в сарколемі; порушення структури і функції регуляторних скоротливих білків міофібрил. Зменшення при ЦД утворення МК енергії призводить до пригнічення окиснення глюкози і переважного окиснення ВЖК в МК і скелетних м'язах, що підвищує чутливість МК до ішемії, призводить до значних порушень гомеостазу Ca^{2+} , погіршення функції систоли і діастоли МК [14, 18]. Наявність ІХС у хворих на ЦД значно погіршує перебіг захворювання і значно збільшує серцево-судинну смертність. Вважається, що навіть початкові стадії порушення глікемічного профіля у хворих на ЦД можуть впливати на метаболізм МК і сприяти розвитку кардіоміопатії [19–21]. В експерименті показано, що в процесах метаболізму інсулінорезистентних db/db і ob/ob мишей використовуються, переважно, ВЖК, що зумовлює розвиток важкої неішемізованої кардіоміопатії. Виявлені порушення метаболізму, приєднання кардіоміопатії можуть бути попереджені посиленням експресії GLUT-4. Важливим є, що дисфункція МК передують формуванню хронічної гіперглікемії. Отже, порушення метаболізму клітин, а не системна гіперглікемія, є відповідальними за розвиток дисфункції МК. Інші моделі також підтверджують факт, що посилення експресії GLUT-1 і/або GLUT-4 супроводжується протекцією ураження МК і, навпаки, пригнічення експресії GLUT-1 і/або GLUT-4 сприяє збільшенню чутливості до ураження МК [22].

Метаболічні препарати, в порівнянні з класичними гемодинамічними агентами, не виказують безпосередніх гемодинамічних, інотропних або хронотропних ефектів, однак захищають МК від ішемії та сприяють антиангінальному ефекту завдяки збільшенню метаболізму глюкози внаслідок пригнічення — окиснення ВЖК [16, 23]. Цікаво, що триметазидин, пергекселин і ранолазин використовують в якості антиан-

гінальних препаратів, які збільшують ефективність енергії та за рахунок цього виказують антиангінальний ефект. Існують докази, що дисфункція ЛШ у хворих з ішемічною кардіоміопатією може бути викликана порушеннями метаболізму МК. В зв'язку з цим, лікарським засобам, які позитивно впливають на метаболізм МК, належить важлива роль в лікуванні таких пацієнтів [21]. Протягом останніх років досягнутий значний прогрес у визначенні ролі порушень енергетичного метаболізму серця в патогенезі ішемії МК, що сприяло опрацюванню нового метаболічного напрямку лікування. Оптимізація енергетичного метаболізму МК базується на збільшенні окиснення глюкози МК, що посилює функцію серця і захищає тканини МК від ішемічних і реперфузійних уражень. Використання міокардом глюкози при хронічних станах може покращуватись внаслідок впливу на метаболізм ВЖК препаратів, які пригнічують їх окиснення. Новий терапевтичний підхід був реалізований з появою триметазидину — першого представника нового класу метаболічних агентів — інгібіторів 3-кетואцилкоензиму А тіолази, який є одним з багатообіцяючих агентів потенційного лікування [16, 24].

Триметазидин зменшує окиснення ВЖК; стимулює використання глюкози; відновлює зв'язок між гліколізом і окисненням вуглеводів, що призводить до утворення АТФ, зменшення споживання O_2 ; переорієнтовує ВЖК в сторону фосфоліпідів (завдяки стимуляції обміну фосфоліпідів мембрани при ішемії та реперфузії); збільшує толерантність клітин до ішемічного і реперфузійного пошкодження; посилює окиснення глюкози, активність Na^+ , K^+ -АТФази і Ca^{2+} -помпи в саркоплазматичному ретикулумі, що, відповідно, покращує скоротливу функцію і розслаблення діастолі ЛШ. Антиішемічні властивості триметазидину не залежать від змін гемодинаміки і асоційовані з виразним відновленням механічної функції після ішемії, що дозволяє вважати його кардіоцитопротектором [16, 24, 25]. Призначення триметазидину покращує функцію систолі і діастолі ЛШ у хворих на ЦД 2 типу, ІХС із порушеною функцією ЛШ. Отже, метаболічна

терапія може покращувати обмін речовин МК, особливо в ділянці гібернованого МК; покращує метаболізм глюкози; зменшує рівень ендотеліну-1 у хворих з діабетичною кардіоміопатією, що припускає його вплив на ендотелій судин; супроводжується суттєвими позитивними змінами показників фракції викиду ЛШ у хворих з СН, якості життя і параметрів функціонального класу NYHA [25, 26].

Іншим фармакологічним агентом, який сприяє пригніченню метаболізму ВЖК, є пергекселин, який подібно триметазидину використовується в якості антиангінального засобу. Призначення пергекселину хворим з СН сприяє суттєвому покращенню показників фракції викиду ЛШ, $VO_2 \max$ і якості життя. На жаль, клінічне використання цього препарату обмежене внаслідок можливості розвитку гепатотоксичності та периферичної нейропатії [27].

Ранолазин — третій антиангінальний фармакологічний агент з потенціалом модулятора метаболізму. Однак впровадити його використання не дозволяють наступні фактори: ступінь пригнічення метаболізму ВЖК обмежується фізіологічними показниками; призначення ранолазину поєднується з можливістю пролонгації коригованого інтервалу QT [28, 9].

Обмеження надходження позаклітинного Ca^{2+} в клітини. Блокатори Ca^{2+} -каналів виявляють захисну дію на МК при ішемії. Найбільш патогенетично обгрунтованими в плані корекції енергосистем клітини є використання блокаторів Ca^{2+} -каналів, однак останні усувають лише вторинні ланцюги порушення окисного фосфорилування в мітохондріях [29, 2]. Призначення блокаторів β -адренергічних рецепторів хворим на ЦД 2 типу з ІХС та ДАНС має вагомий патогенетичний обгрунтування, оскільки висока симпатична активність, що є при цьому, прискорює розвиток ССЗ та істотно погіршує прогноз. Крім того, у ряді досліджень продемонстрована здатність β -адреноблокаторів зменшувати частоту виникнення епізодів «мовчазної» ішемії МК та покращувати прогноз у таких пацієнтів. Однак блокатори β -адренергічних рецепторів негативно впливають

на показники глікемічного профілю, посилюють ризик гіпоглікемії, приховують її прояви, уповільнюють відновлення рівня глюкози після гіпоглікемії, виявляють негативний ефект на ліпідний спектр крові, можуть провокувати розвиток гострої СН [29, 2]. Вищеописані небажані явища спостерігаються при призначенні неселективних β -адреноблокаторов (пропранолол). Селективні блокатори β -адренергічних рецепторів, зокрема метопролол, позбавлені цих побічних ефектів, зокрема ефективність метопрололу в лікуванні ССЗ продемонстровано в численних контрольованих дослідженнях [9]. Метопролол є ефективним гіпотензивним препаратом; виказує антиангінальну активність і кардіопротекторні властивості; покращує прогноз у хворих на ІХС; задовільно переноситься при тривалому застосуванні. Кардіоселективні β -адреноблокатори можуть також нівелювати ефекти автономної дисфункції, зокрема, протидіючи симпатичним стимулам, можуть відновлювати парасимпатично-симпатичний баланс [30]. Збільшення концентрації катехоламінів, яка часто виявляється у пацієнтів з ІР, антагоністично по відношенню до ефектів інсуліну, потенціює ліполіз, зростання вмісту циркулюючих ВЖК і сприяє прогресуванню ІР [9]. Призначення інсуліну може зменшити катехоламін-індуковане ураження МК, тим самим підтверджуючи значення ІР в розвитку таких порушень. Хронічна стимуляція β -адренорецепторів (характерна для некомпенсованої СН) пригнічує інсулін-опосередковане трансмембранне проникнення глюкози і активує функціональний стан рецепторів інсуліну [31]. Адренергічне блокування за допомогою карведілолу зменшує використання ВЖК в процесах метаболізму МК з одночасним покращенням функціонування МК [32]. Проте, традиційні антиангінальні засоби, які впливають на гемодинамічні параметри (β -адреноблокатори, антагоністи Ca^{2+} , нітрати), гірше переносяться хворими старшого віку внаслідок високого ризику взаємодії фармакологічних агентів і значної частоти побічних ефектів [24].

Крім того, можуть використовуватись активатори енергопродукції в циклі трикарбонових кислот (глутамінова, аспарагінова

кислота, сукцинат, оксалоацетат, фумарат, цитрат та інші); засоби, що покращують кровоплин, мікроциркуляцію і транспорт кисню в клітину: вазодилататори, адреноблокатори; засоби, що впливають на ємність O_2 та криві дисоціації гемоглобіну; інгібітори активних форм O_2 (інгібітори супероксид-радикалу, нікотинава кислота та її похідні); інгібітори пероксиду водню; інгібітори гідроксилрадикалу (триптофан, L-метионін та інші); інгібітори синглетного O_2 ; препарати, що зменшують судинну опірність, сприяють зменшенню ішемії МК (ніфедипін, пентоксифілін, актовегін тощо); засоби, що впливають на ліпідний обмін (мілдронат, L-карнітин та інші); інгібітори ліполізу (нікотинава кислота, інсулін, селективні β -адреноблокатори, антиоксиданти та інші); інгібітори вільних радикалів жирних кислот і гідроперексидів ліпідів («прямі» антиоксиданти); хелатори мікроелементів, зокрема d-підривня (купреніл, дисферал, унітіол та інші); «екопротектори» (стабілізатори мембран, інгібітори ПОЛ, активації фосфоліпаз, метаболізму арахідонової кислоти); інгібітори фосфоліпази (хлорпромазин, антагоністи Ca^{2+}); ферменти та електронно-акцепторні системи (цитохром С, цитохром Q, CoQ_4 та інші); стабілізатори клітинних мембран (фосфоліпіди, α -токоферолі, пробукол та інші); блокатори циклоксигеназного та ліпоксигеназного шляхів метаболізму арахідонової кислоти (АК); препарати, що посилюють репаративні процеси в клітині (стимулятори синтезу РНК і ДНК); комплекс вітамінів з електроакцепторними властивостями, коферменти, дегідроаскорбінова кислота. Перевага надається вітамінам з окисно-відновним потенціалом, здатним шунтувати окремі ланки дихального ланцюгу та відігравати роль проміжних транспортерів електронів (рибофлавін, флавінмононуклеотид, флавіндинуклеотид, α -ЛК) [14, 33].

Препарати, що вміщують мікро- та макроелементи, в першу чергу Mg^{2+} . Одним із факторів ризику зниження інсулінової чутливості є гіпомагнеземія. Висловлюється припущення, що дефіцит Mg^{2+} відіграє значну роль у збільшенні ризику розвитку діабетичних макро- і мікросудинних порушень і, в першу чергу, ІХС. Нами

встановлено, що у хворих на ЦД 2 типу із ІХС спостерігається зменшення концентрації Mg^{2+} в еритроцитах та збільшення вмісту Mg^{2+} в крові; показників вмісту Mg^{2+} в крові до концентрації в еритроцитах. Призначення «Магнероту» хворим на ЦД 2 типу із ІХС та ожирінням позитивно впливає на індекси ІР, параметри функції β -клітин, варіативність ритму серця (ВРС); супроводжується збільшенням концентрації Mg^{2+} в еритроцитах; зменшенням показників інтервалу QTc [34].

Запобігання та лікування тромбоемболії. Агрегація тромбоцитів (ТЦ) може бути зумовлена наступними основними медіаторами: тромбоксаном A_2 , АДФ і факторами активації ТЦ. Тромбоцити, отримані від хворих на ЦД 2 типу і тестовані *in vitro*, характеризуються вираженою здатністю до агрегації під впливом АДФ, адреналіну, колагену, АК, а також тромбіну. Важливим є факт, що показники першої фази агрегації ТЦ при ЦД практично не відрізняються від аналогічних за умов фізіологічної норми. Агрегація кров'яних пластинок значно посилена в другій, незворотній фазі, яка залежить від перетворення АК в лабільні простацикліни та тромбоксани [35, 2]. Отже, можливість блокування АДФ-рецепторів мембран ТЦ є патогенетично обґрунтованим заходом.

Призначення антиагрегантів, основними з яких є ацетилсаліцилова кислота (АСК), тиклопідин, клопідогрель, може сприяти профілактиці тромбоемболії, стенокардії, розвитку ІМ. Тиклопідин значно знижує агрегацію ТЦ і виявляє надійну профілактичну дію при динамічному порушенні кровообігу мозку, зменшує частоту розвитку ІМ у хворих із ІХС [33]. Активний метаболіт клопідогрелю незворотно зв'язується із АДФ-рецептором на мембрані ТЦ, що призводить до пригнічення активності аденілатциклази; інгібування АДФ-залежної секреції гранул ТЦ; пригнічення АДФ-залежного процесу зв'язування фібриногену із рецептором на мембрані ТЦ; безпосередньо не впливає на експресію рецепторів; блокує міоінтимальну проліферацію при пошкодженні судин; на відміну від АСК не впливає на активність циклооксигенази [33]. Ефект

сінергізму клопідогрелю та АСК продемонстровано в дослідженні ТЦ *ex vivo*. В той же час, клопідогрель більш ефективний фармакологічний агент в зменшенні комбінованого ризику ІМ, інсульту і синдрому «раптової» смерті. Нами виявлений позитивний вплив клопідогрелю на морфо-функціональний стан ТЦ у пацієнтів із ЦД 2 типу та ІХС. Зокрема, включення клопідогрелю в лікування хворих дозволяє значно знизити рівень агрегаційної активності ТЦ; сприяє тенденції до нормалізації стану системи простациклін I_2 -тромбоксан A_2 , особливостей ультраструктурної організації тромбоцитів [33].

Патогенетичне лікування ДАНС включає використання інгібіторів альдозоредуктази (ІАР); γ -ЛЛК, ацетил-L-карнітину; антиоксидантів і, в першу чергу, α -ЛК, препаратів ω -3 ПНЖК («Омакор» та інші); вазодиліаторів; жиророзчинного вітаміну B_1 ; аміногуанідину; замісну терапію міоїнозитолом (МІ); терапію факторами росту; внутрішньовенне введення людського імуноглобуліну [36–38].

Інгібітори альдозоредуктази пригнічують поліоловий шлях обміну глюкози, попереджують зменшення редокс-потенціалів. Ізодибут — інгібітор сорбітолового шляху обміну глюкози успішно застосовується як патогенетичний засіб в лікуванні діабетичної нейропатії. Аналіз результатів подвійно-сліпого, плацебо-контрольованого дослідження виявив, що толрестат у хворих на ЦД із симетричною полінейропатією сприяє покращенню показників автономних тестів, вібраційної чутливості. Призначення зенарестату протягом 12 місяців супроводжувалось дозо-залежними змінами щільності нервових волокон, збільшенням швидкості провідності нервового імпульсу, покращенням систолічної функції МК. Зопорестат — препарат із групи ІАР нової генерації виявив достатню ефективність в експериментальних дослідженнях [2, 37].

Замісна терапія міоїнозитолом. Проведені поодинокі клінічні дослідження по вивченню ефективності призначення МІ в лікуванні діабетичної нейропатії. Отримані результати є досить позитивними, однак потребують проведення подвійно-сліпих, плацебо-контрольованих досліджень [2, 37].

Аміногуанідин покращує швидкість нервової провідності, посилює кровоплин, пригнічує утворення кінцевих продуктів глікозилювання, затримує появу й розвиток альбумінурії. Аналіз результатів контрольованих клінічних досліджень виявив достатню високу ефективність аміногуанідину у хворих із ДН, однак розвиток ряду побічних ефектів став причиною припинення їх застосування. Використання похідних аміногуанідину супроводжується клінічною ефективністю і відсутністю небажаних побічних проявів [2, 37, 39]. Отримані результати є багатобічними, однак потребують проведення подальших клінічних, плацебо-контрольованих досліджень.

Нейротрофічна терапія. Пригнічення експресії фактора росту нерву (NGF) і його рецепторів гальмує ретроградний аксональний транспорт NGF і зменшує активність дрібних демієлізованих нейронів, а також їх нейропептидів, в тому числі субстанції Р і ген-зв'язаного пептиду кальцитоніна. Використання рекомбінантного людського NGF нормалізує концентрацію нейропептиду і запобігає розвитку сенсорної нейропатії в експерименті. Однак результати мультицентричних, плацебо-контрольованих досліджень заперечують позитивний вплив рекомбінантного людського NGF у хворих із діабетичною нейропатією [2, 37, 39].

Антинейральный аутоімунітет. Людський імуноглобулін для внутрішньовенного введення. Внутрішньовенне призначення людського імуноглобуліну рекомендується хворим із формами діабетичної периферичної нейропатії (ДПН), які зв'язані із ознаками антинейрального аутоімунітету [2, 37]. До побічних проявів слід віднести головний біль, а головною небезпекою може бути розвиток анафілактичної реакції, однак це стосується переважно хворих із дефіцитом імуноглобуліну А.

Пригнічення ендоневральної перфузії з розвитком гіпоксії. Протягом минулих десятиліть вплив ряду вазодилататорів на швидкість нервового кровоплину і функціональний стан периферичної нервової системи досліджувався переважно в експерименті. Експериментальні та поодинокі клінічні дослідження свідчать на користь

ефективності вазодилататорів у покращенні швидкості нервового кровоплину, проте недостатньо інформації про вплив вазодилататорів на перебіг ДПН при проведенні клінічних, контрольованих, подвійно-сліпих досліджень [2]. Результати досліджень впливу інгібіторів АПФ на показники ВРС у хворих на ЦД з ДАНС виявились діаметрально протилежними. Зокрема, призначення квінаприлу протягом 3 місяців супроводжувалось статистично значущим посиленням парасимпатичної активності, а використання трандолаприлу протягом 12 місяців не впливало на показники автономної функції МК [9]. Більшість з цих фармакологічних агентів не мають доведених клінічних і електрофізіологічних позитивних ефектів, проте мають певні обмеження та протипоказання.

Активізація вільнорадикального стресу. Приймаючи до уваги, що одним з провідних патогенетических механізмів нейропатії є оксидативний стрес (ОС), необхідність призначення антиоксидантів очевидна. Однією з найпотужніших «пасток» для вільних радикалів є α -ЛК. Основний механізм дії α -ЛК пов'язаний з пригніченням ОС, відновленням енергетичного балансу в нерві, усуненням впливу вільних радикалів, відновленням структури мембрани нервової клітини; пригніченням глюконео- і кетогенезу, нормалізацією поліолового шляху обміну, що сприяє нормалізації аксонального транспорту, відновленню швидкості проведення збудження по нервовому волокну. Всі відомі препарати α -ЛК виявили максимальну ефективність при парентеральному застосуванні з подальшим переходом на підтримуючу дозу, вживану перорально [2, 29, 37, 40, 41].

Вітаміни з антиоксидантними властивостями [(жиророзчинний вітамін В₁ (бенфотіамін)), комбіновані препарати (мільгамма)]. Перспективним напрямком у лікуванні ДАНС у хворих на ЦД 2 типу є впровадження в клінічну практику нових форм вітамінів групи В, які отримали назву «нейротропних».

Метою проведеного нами відкритого клінічного дослідження було вивчення впливу препаратів α -ЛК, бенфотіаміну та їх комбінування на клінічний перебіг, динаміку ряду

інструментальних та біохімічних параметрів у хворих на ЦД 2 типу з ДАНС. Обстежено 65 пацієнтів із ЦД 2 типу та ДАНС.

Хворі на ЦД 2 типу з ДАНС розподілялись на чотири групи. Пацієнти групи А (n=18) отримували 600 мг α -ЛК на добу («Мільгама», Woerwag Pharma, Німеччина); групи В (n=17) — 300 мг бенфотіаміну на добу («Бенфогамма 300», Woerwag Pharma, Німеччина); групи С (n=15) — 600 мг α -ЛК на добу в поєднанні з 300 мг бенфотіаміну на добу; пацієнти групи D (n=15) отримували стандартну терапію.

Встановлено, що комбінована терапія α -ЛК і бенфотіаміном хворих на ЦД 2 типу з ДАНС протягом трьох місяців супроводжується більш позитивним терапевтичним ефектом, впливом на антиоксидантний стан, агрегацію тромбоцитів, що дозволяє рекомендувати їх використання у лікуванні таких пацієнтів. Отримані результати дозволяють вважати, що ефективність комбінованого призначення α -ЛК і бенфотіаміну не має зв'язку з покращенням компенсації ЦД 2 типу, а є результатом безпосереднього впливу фармакологічних агентів на перебіг ДАНС у хворих на ЦД 2 типу [41].

Порушення метаболізму жирних кислот. Вазоактивні простаноїди, метаболіти АК і дигомо- γ -ЛЛК, зокрема простагландини та інші ейкозаноїди, необхідні для забезпечення фізіологічного перебігу процесів нервової провідності і кровоплину. В результаті подвійно-сліпого, плацебо-контрольованого дослідження встановлено, що призначення хворим із ДПН γ -ЛЛК супроводжується позитивною динамікою клінічного перебігу захворювання, а також посиленням швидкості нервової провідності [39].

Л-карнітин — есенціальний кофактор метаболізму жирних кислот, човник в переміщенні кінцевих продуктів пероксимального окиснення жирних кислот в мітохондріях; модулятор внутрішньомітохондріального співвідношення ацил-коензим А/коензим А. Провідна роль Л-карнітину полягає в посиленні метаболізму ВЖК, однак існують експериментальні свідчення про активацію Л-карнітином метаболізму глюкози. Вважається, що ЦД 2 типу характеризується порушеннями обміну Л-карнітину в мітохон-

дріях [42]. В результаті декількох досліджень виявлено, що призначення Л-карнітину сприяє деякому покращенню енергозабезпечення і функціонування ЛШ. Встановлено, що в ураженому МК шурів пропіонил-Л-карнітин сприяє покращенню функціонального стану, використання в якості енергії окиснення глюкози (не дивлячись на збільшений рівень ВЖК) [9]. Включення Л-карнітину в режим харчування діабетичним мишам з ожирінням сприяє збільшенню рівня ацил-карнітину в крові, м'язах, печінці та жировій тканині; активності піруватдегідрогенази в м'язах. Призначення комплексу цинк-карнітин зменшує гіперглікемію та покращує толерантність до глюкози [9]. Інфузія Л-карнітину за допомогою гіперінсулінемічної-еуглікемічної помпи покращує контроль глікемічного профілю, знижує концентрацію циркулюючих ліпідів. Призначення Л-карнітину протягом трьох або шести місяців вперше діагностованим хворим на ЦД 2 типу з порушеннями ліпідного обміну супроводжується статистично значущим зменшенням рівня ліпопротеїнів (а) [ЛП(а)] в крові. Результати подвійно-сліпого, плацебо контрольованого дослідження у пацієнтів з верифікованою гіперЛП(а) виявили, що Л-карнітин (2 г/добу) сприяє значному зменшенню концентрацію ЛП(а) в крові. Включення Л-карнітину в режим харчування пацієнтів з вперше виявленим ЦД 2 типу супроводжується аналогічними змінами. Комбіноване лікування Л-карнітином із симвастатином (20 мг/добу) сприяє більш значному зниженню концентрації ліпідів, зокрема триацилгліцеринів (ТГ) і ЛП(а), ніж монотерапія статинами. Отже, Л-карнітин може використовуватись як один з компонентів ліпід-модифікуючої терапії в хворих на ЦД 2 типу [17, 42, 43].

Порушення метаболізму жирних кислот (препарати ω -3 ПНЖК). Пошук ефективних і безпечних засобів, здатних забезпечити фізіологічний статус антитромботичної системи і сприятливо впливати на інші показники метаболізму, тісно поєднаний з включенням в комплекс лікування хворих на ЦД 2 типу препаратів, що вміщують ω -3 ПНЖК. Принципово новий підхід до оцінки біологічної ролі ейкозапентаєно-

вої (ЕПК) і докозагексаєнової кислот (ДГК) пов'язаний із результатами багаторічних епідеміологічних досліджень серед ескімосів, в результаті яких виявлено незначний відсоток ССЗ.

У гренландських аборигенів спостерігається збільшена тривалість кровотечі, нижчий рівень загального холестерину, триацилгліцеринів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності, а також значне збільшення в ліпідах мембран ТЦ вмісту ЕПК і ДГК, зниження концентрації АК і лінолевої кислоти. Результати цих досліджень дозволили вперше висловити обгрунтоване припущення щодо захисного ефекту ДГК і, особливо, ЕПК від пошкоджуючого впливу на судинну стінку ендогенних факторів, здатних індукувати в експерименті ІХС — феномен активації ТЦ і високої в'язкості крові, посиленого синтезу циклічних ендоперекисів, зокрема простагландину H_2 , тромбоксану A_2 (ТХА₂), активації процесів проліферації ендотелію, гіперхолестеринемії і гіперТГ [2, 44]. Призначення ЕПК і ДГК супроводжується зменшенням «жорсткості» еритроцитів, що, очевидно, обумовлюється лабілізацією плазмолем еритроцитів за рахунок швидкого і інтенсивного включення в мембранні фосфоліпіди довголанцюжкових ω -3 ПНЖК, зниженням синтезу вазоконстрикторних субстанцій. Здатність екзогенних ЕПК і ДГК інкорпорувати в мембранні фосфоліпіди формених елементів крові і мембранні фосфоліпіди ендотеліальних клітин кровоносних судин впливає на фундаментальні властивості плазмолем і функцію рецепторів до сприйняття і опрацювання позаклітинної інформації. Довголанцюжкові полієнові кислоти, накопичуючись, лабілізують плазматичну мембрану, змінюють мікров'язкість її ліпідного матриксу, що викликає трансформацію основних властивостей плазмолем — проникність, генерацію біопотенціалів, пасаж іонів. Зміна ліпідного оточення рецепторних структур відображається на їх функціональній активності і контролі ензимних систем в клітині, що, в першу чергу, відноситься до корпускулярної аденілатциклази, функція якої пов'язана з метаболізмом фосфоліпідів [29, 38, 45].

Нами обстежено 39 хворих на ЦД 2 типу із субклінічними та клінічними стадіями ДАНС ($54,69 \pm 5,42$ років, 22 ч/17 ж). Верифікація ДАНС проводилась на підставі аналізу результатів стандартних тестів серцево-судинних рефлексів, наявності змін, виявлених при проведенні ЕКГ; векторкардіографії; добового моніторингу ЕКГ; добового моніторингу АТ; структурно-функціонального стану міокарда. Проводили аналіз показників RMSSD (активність вагусної регуляції ритму серця), високочастотної (HF) і низькочастотної (LF) компоненти, LF/HF, коефіцієнта варіації (CV), QTc, дисперсії інтервалу QT (QTd). Агрегаційну здатність тромбоцитів досліджували у збагаченій тромбоцитами плазмі на автоматичному аналізаторі (НПФ «Биола», Росія). Рівень стабільних форм простагландину I_2 і тромбоксану A_2 [^{125}I -6-кетопроستاгландину F_{12} (6-ketoPGF₁₂), ^{125}I -тромбоксану B_2 (ТХВ₂)] в крові визначали радіоімунологічно.

Оцінка результатів ефективності «Омакору» проводилась на підставі клінічних даних, лабораторних і інструментальних досліджень. Хворі розподілялись на дві групи: основну (26 хворих) і контрольну (13 пацієнтів). Пацієнтам основної групи, окрім базисної цукрознижуючої терапії, призначали Омакор® [приблизно 90% ω -3-ПНЖК, переважно ейкозапентаєнової і докозагексаєнової кислоти в 1 г] в дозі 1 г/добу (одна капсула) протягом трьох місяців. Дослідження проведене згідно принципів Гельсінської декларації.

В результаті проведених досліджень ми встановили, що приєднання й прогресування ДАНС у хворих на ЦД 2 типу супроводжується збільшенням ступеня і швидкості агрегації тромбоцитів, що свідчить про їх підвищену агрегаційну здатність. Призначення «Омакору» хворим на ЦД 2 типу з ДАНС супроводжувалось регресом клінічної картини ДАНС, позитивною динамікою клінічних проявів діабетичних судинних порушень. Крім того, у більшості пацієнтів з ДАНС у поєднанні із ДПН спостерігалось зменшення і/або зникнення болю, парестезій, покращення і/або відновлення тактильної, вібраційної і температурної чутливості, покращання пульсового крово-

плину, об'єму пульсової хвилі, результатів капіляроскопії. Виявлено статистично значуще збільшення RMSSD, LF- і HF, зменшення CV і показників QTc, що може свідчити про збільшення швидкості проведення у вісцеральних парасимпатичних та симпатичних волокнах. Призначення «Омакору» хворим на ЦД 2 типу з ДАНС сприяло значному зниженню ступеня агрегації тромбоцитів, швидкості агрегації тромбоцитів; концентрації TXB₂, показників співвідношення TXB₂/6-ketoPGF₁, збільшенню концентрації 6-ketoPGF₁. В контрольній групі хворих на ЦД 2 типу з ДАНС не виявлено достовірних змін досліджених показників ($P > 0,05$) [13, 46, 48]. Отже, включення «Омакору» в комплекс лікування хворих на ЦД 2 типу із ДАНС сприяє покращенню перебігу захворювання, покращенню показників ВРС, інтервалу QTc, QTd, збільшенню періоду інертності, пригніченню першої фази агрегації тромбоцитів; тенденції до нормалізації стану системи простагліцинів I₂-тромбоксан A₂. Отримані результати свідчать про гемокорегуючі та вазоактивні властивості препарату, що дозволяє рекомендувати використання «Омакору» в комплексній патогенетичній терапії таких пацієнтів.

Лікування ортостатичної гіпотонії.

Синдром постуральної гіпотонії проявляється запамороченням, можливістю втрати свідомості. Гіповолемія і симпатико-адреналові порушення — характерні ознаки у хворих на ЦД 2 типу з ортостатичною гіпотонією. Постуральна гіпотонія в більшості хворих на ЦД перебігає асимптоматично і, відповідно, не вимагає корекції. Однак у важких випадках — це основний травмуючий фактор при автономній нейропатії. Лікування симптоматичної постуральної гіпотонії у хворих з ДАНС є досить складним, оскільки необхідно досягти балансу між змінами АТ у вертикальному та горизонтальному положенні. Збільшення периферичного венозного притоку досягається шляхом використання еластичної, стискаючої тіло білизни. Недоцільно призначати психотропні та діуретичні препарати, а також виключити можливість розвитку електролітних розладів і/або зменшення

об'єму рідини [2, 39]. Призначення глюкокортикоїдів є ефективним у деяких хворих із постуральною гіпотонією, однак може супроводжуватись розвитком набряків, небезпекою приєднання АГ, СН. Метаклопрамід є ефективним у хворих із надлишковою допамінергічною активністю або підвищеною чутливістю до допамінергічної стимуляції. Дефіцит α_2 -адренергічної стимуляції вимагає використання α_2 -агоністів (клонідину), що сприяє підвищенню показників АТ. Неефективність вищенаведених лікувальних заходів потребує призначення α_1 -адренергічних агоністів (мідодрину) або дигідроергогаміну в поєднанні із кофеїном. Особливо рефрактерні до лікування, часто постпрандіальні, форми ортостатичної гіпотонії зумовлюють необхідність призначення окреотиду [2, 39].

ДАНС часто поєднується з ДПН, що супроводжується больовим синдромом. Оскільки патогенетичні механізми ДПН остаточно не з'ясовані, більшість медикаментозних засобів скерована на зняття болю у хворих із клінічними формами ДН. Використовують антисудомні препарати, препарати, які блокують швидкі натрієві канали (мексилетин), капсаїцин, трициклічні антидепресанти (амітриптилін), нестероїдні протизапальні засоби, нетрициклічні антидепресанти, селективні інгібітори повторного поглинання серотоніну, а також ряд інших [2, 49]. У більшості хворих з наявністю функціонально-органічних стадій ДН необхідно проводити фармакотерапію з метою зняття болю і, відповідно, підтримання якості життя. Зменшення болю приблизно на 50% потребує призначення 1,4 середньотерапевтичної дози препаратів із групи трициклічних антидепресантів; 1,9 — дестрометорфану; 3,3 — карбамазепіну; 3,4 — трамадолу; 3,7 — габапентину; 5,9 — капсаїцину; 6,7 — селективних інгібіторів повторного поглинання серотоніну і 10,0 — мексилетину. Верифікація походження болю (А або С-волокна) зумовлює проведення наступного лікування [2, 49].

І. Біль, опосередкований ураженням С-волокон (відчуття печії, жару, наявність дизестезії, аллодіпії): а) біль, опосередкований ураженням симпатичної нервової систе-

ми (клонідин); б) біль, неопосередкований ураженням симпатичної нервової системи (капсаїцин, лідокаїн/мексилетин).

II. Біль, опосередкований ураженням А-волокон (глибокий, постійний, ниючий, «гризучий» біль): внутрішньовенні інфузії інсуліну, клонідин, лідокаїн/мексилетин, карбамазепін, кальцитонін.

III. У випадках неефективності вищенаведених лікувальних заходів: антидепресанти, фенотіазини, амітриптилін, флюфеназин, антиконвульсанти, габапентин, антагоністи збудливого рецептору N-метил-D-аспартату, дестрометорфан, трамадол. До немедикаментозних і нетрадиційних методів лікування ДАНС відносять використання гіпербаричної оксигенації, місцевої імпульсної та інтрагастральної оксигенобаротерапії; сорбційних методів детоксикації організму; трансплантацію ендокринних клітин підшлункової залози; використання голко-рефлексотерапії, електропунктури, лазерної акупунктури, локального масажу, постійного чи змінного магнітного поля, гелій-неонового та інших лазерів на біологічно активні точки. Одним з ефективних методів не-

медикаментозного лікування є мікрохвильова резонансна терапія, що пояснюється її впливом на стимуляцію інсулінопродукуючої функції підшлункової залози, покращення гемодинаміки, мікроциркуляції, функціонального стану нервової системи [2, 29, 37].

Перспективні напрямки кардіо- і нейропротекції при автономній нейропатії серця у хворих на ЦД 2 типу. Відродження зацікавленості до судинної гіпотези розвитку ДАНС, значення ОС, нейротрофічної гіпотези й значення аутоімунних порушень відкриває нові напрямки лікування. До перспективних належить пошук і використання засобів, які посилюють кровоплин через *vasa vasorum*, зокрема бутапросту (аналогу простаглініна), блокаторів ТХА₂ і препаратів, що сприяють посиленню і/або нормалізації активності Na⁺,K⁺-АТФази (цилостазолу — потенційного інгібітора фосфодіестерази), α-ЛК, γ-ЛЛК, ω-3 ПНЖК, а також одночасного призначення α-ЛК, ω-3 ПНЖК і γ-ЛЛК [13, 38, 39, 50]. Крім того, комбіноване використання α-ЛК, ω-3 ПНЖК, γ-ЛЛК і ІАР є найбільш раціональним і патогенетично обґрунтованим.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ефимов, А. С.* Клиническая диабетология [Текст] / А. С. Ефимов, Н. А. Скробонская. — К.: Здоров'я, 1998. — 320 с.
2. *Діабетична кардіоміопатія* [Текст] / О. О. Сергієнко, А. С. Єфімов, Д. А. Єфімов, В. О. Сергієнко. — Львів. — К.: «Кварт», 2007. — 341 с.
3. *Vinik, A. I.* Screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with Type 2 diabetes [Text] / A. I. Vinik, R. E. Maser // JAMA. — 2009. — Vol. 302, № 7. — P. 735–736.
4. *Vinik, A. I.* Neuropathy: the crystal ball for cardiovascular disease? [Text] / A. I. Vinik, R. E. Maser, D. Ziegler // Diabetes Care. — 2010. — Vol. 33, № 7. — P. 1688–1690.
5. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus (on behalf of the Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [Text] / J. J. Mann, I. K. De Leeuw, K. Hermansen [et al.] // Nutr. Metabol. Cardiovasc. Dis. — 2004. — Vol. 14, № 2. — 373–394.
6. *Pop-Busui, R.* Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective [Text] / R. Pop-Busui // Diabetes Care. — 2010. — Vol. 33, № 2. — P. 434–441.
7. *Home, P. D.* Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes — an interim analysis [Text] / P. D. Home, S. J. Pocock, H. Beck-Nielsen // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357, № 1. — P. 28–38.
8. *Nissen, S. E.* Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes [Text] / S. E. Nissen, K. Wolski // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 356, № 12. — P. 2457–2471.
9. *Witteles, R. M.* Insulin-resistant cardiomyopathy. Clinical evidence, mechanisms, and treatment options [Text] / R. M. Witteles, M. B. Fowler // Am. Coll. Cardiol. — 2008. — Vol. 51, № 1. — P. 93–102.
10. A critical role for PPARα-mediated lipotoxicity in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy: modulation by dietary fat content [Text] / B. N. Finck, X. Han, M. Courtois [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2003. — Vol. 100, № 2. — P. 1226–1231.
11. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists modulate heart function in transgenic mice with lipotoxic cardiomyopathy [Text] / R. K. Vikramadithyan, K. Hirata, H. Yagyu [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2005. — Vol. 313, № 2. — P. 586–593.
12. *Salehi, M.* New therapies for type 2 diabetes based on glucagon-like peptide level [Text] / M. Salehi,

- D. A. D'Alessio // Clin. J. Med. — 2006. — Vol. 73, № 1. — P. 382–389.
13. *Serhiyenko, V. A.* Effects of the co-administered simvastatin and dietary ω -3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of cardiomyopathy in type 2 diabetes mellitus patients [Text] / V. A. Serhiyenko, A. A. Serhiyenko, A. M. Urbanovich // Diabet. Vasc. Dis. Research. — 2008. — Vol. 5, Issue 4. — P. 373.
 14. *Амосова, Е. Н.* Актуальные вопросы лечения больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом [Текст] / Е. Н. Амосова // Укр. мед. часопис. — 2001. — № 3. — С. 12–18.
 15. Метаболические кардиопротекторы: фармакологические свойства и применение в клинической практике: методические рекомендации [Текст] / сост.: В. А. Визир, И. Н. Волошина, Н. А. Волошин [и др.] — ЗГМУ, 2006. — 13 с.
 16. *Коваленко В. Н.* Руководство по кардиологии [Текст] / В. Н. Коваленко. — К.: Морион, 2008. — 1424 с.
 17. *Marrazi, G.* Metabolic agents in the management of diabetic coronary patients: a new area [Text] / G. Marrazi, M. Volterrani, G. M. Rosani // Int. J. Cardiol. — 2008. — Vol. 127, № 1. — P. 124–125.
 18. *Коркушко, О. В.* Современные представления о синдроме миокардиальной ишемии [Текст] / О. В. Коркушко, В. Ю. Лишневецкая // Кровобіг та гемостаз. — 2003. — № 1. — С. 8–17.
 19. *Зубкова, С. Т.* Сердце при эндокринных заболеваниях [Текст] / С. Т. Зубкова, Н. Д. Тронько. — К.: — Библиотека практикующего врача, 2006. — 200 с.
 20. *Коваленко, В. Н.* Некоронарогенные болезни сердца [Текст] / В. Н. Коваленко, Е. Г. Несукай. — К.: Морион. — 2001. — 480 с.
 21. *Stanley, W. C.* Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart [Text] / W. C. Stanley, F. A. Recchi, G. D. Lopaschuk // Physiol. Rev. — 2005. — Vol. 85. — № 3. — P. 1093–1129.
 22. Reduced cardiac efficiency and altered substrate metabolism precedes the onset of hyperglycemia and contractile dysfunction in two mouse models of insulin resistance and obesity [Text] / J. Buchanan, P. K. Mazumder, P. Hu [et al.] // Endocrinology. — 2005. — Vol. 146, № 6. — P. 5341–5349.
 23. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение [Текст] / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман [та ін.]. — Запорожье, 2005. — 160 с.
 24. Выбор метаболической терапии при лечении больных с ишемической болезнью сердца [Текст] / В. З. Негаженко, Т. И. Мальчевская, Г. Т. Мишанич [и др.] // Новости медицины и фармации. — 2010. — № 7 (320). — С. 2–7.
 25. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure [Text] / G. Fragasso, A. Pallosi, P. Puccetti [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2006. — Vol. 48, № 5. — E18.
 26. Metabolic and endothelial effects of trimetazidine on forearm muscle in patients with type 2 diabetes and ischemic cardiomyopathy [Text] / L. D. Monti, E. Setola, G. Fragasso [et al.] // Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 290, № 1. — E. 54–59.
 27. Metabolic modulation with perhexiline in chronic heart failure: a randomized, controlled trial of short-term use of a novel treatment [Text] / L. Lee, R. Campbell, M. Scheuermann-Freestone [et al.] // Circulation. — 2005 — Vol. 112, № 11. — P. 3280–3288.
 28. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial [Text] / D. A. Morrow, B. M. Scirica, E. Karwowska-Prokopcuk [et al.] // JAMA. — 2007. — Vol. 297, № 8. — P. 1775–1783.
 29. Діабетичні нейропатії [Текст] / О. О. Сергієнко, А. С. Єфімов, Д. А. Єфімов, Ю. Я. Кривко // АМН України, ЛНМУ ім. Данила Галицького, Інститут ендокринології та ОР ім. В. П. Комісаренка АМН України. — Львів, К.: Атлас, 2004. — 212 с., іл.
 30. *Vinik, A. I.* Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy [Text] / A. I. Vinik, D. Ziegler // Circulation. — 2007. — Vol. 115, № 1. — P. 387–397.
 31. Akt mediates the cross-talk between beta-adrenergic and insulin receptors in neonatal cardiomyocytes [Text] / C. Morisco, G. Condorelli, V. Trimarco [et al.] // Circ. Res. — 2005. — Vol. 96, № 1. — P. 180–188.
 32. 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 [Text] / L. A. Nikolaidis, I. Poornima, P. Parikh [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2006. — Vol. 47. — № 6. — P. 1871–1881.
 33. Вплив клопідогреля на стан тромбоцитів у хворих на цукровий діабет 2 типу із ішемічною хворобою серця [Текст] / О. О. Сергієнко, Є. В. Плешанов, Т. Р. Махневич, В. О. Сергієнко // Вісник наукових досліджень. — 2004. — № 2. — С. 12–14.
 34. Вплив Магнероту на показники варіабельності серцевого ритму, показники інсулінової резистентності в крові у хворих на 2 тип цукрового діабету із ожирінням [Текст] / Г. І. Рініло, В. О. Сергієнко, І. В. Дац, О. О. Сергієнко // Ендокринологія. — 2007. — Т. 12 (додаток). — С. 244.
 35. *Волков, В. И.* Коррекция тромбоцитарных нарушений при ишемической болезни сердца [Текст] / В. И. Волков, О. Е. Запровальская, А. П. Ладный. — К.: — Книга плюс, 2001. — 112 с.
 36. *Ахвердиева, М. К.* Диабетическая вегетативная кардиальная нейропатия [Текст] / М. К. Ахвердиева // Южно-Российский медицинский журн. — 2004. — № 2. — С. 1–8.
 37. *Сергієнко, О. О.* Лікування діабетичної нейропатії (огляд літератури та власних спостережень) [Текст] / О. О. Сергієнко, А. С. Єфімов // Журн. АМН України. — 2003. — 9, № 2. — С. 278–298.

38. *Barter, P.* Effectiveness of combined statin plus omega-3 fatty acid therapy for mixed dyslipidemia [Text] / P. Barter, H. N. Ginsberg // *Am. J. Cardiol.* — 2008. — Vol. 102, № 8. — P. 1040–1045.
39. *Ziegler, D.* Can diabetic polyneuropathy be successfully treated? [Text] / D. Ziegler // *MMW Fortschr. Med.* — 2010. — Vol. 152, № 9. — P. 64–68.
40. *Carrasco, E.* Prostaglandin receptor EP2 protects dopaminergic neurons against 6-OHDA-mediated low oxidative stress [Text] / E. Carrasco, P. Werner, D. Casper // *Neurosci. Lett.* — 2008. — Vol. 441 (1), № 8. — P. 44–99.
41. *Serhiyenko, A. A.* Effects of treatment with alpha-lipoic acid and benfotiamine in Type 1 diabetic patients with peripheral neuropathy [Text] / A. A. Serhiyenko, L. M. Serhiyenko, V. A. Serhiyenko // *Diabetologia.* — 2005. — Vol. 48, Suppl. 1. — A352.
42. Carnitine revisited: Potential use as adjunctive treatment in diabetes [Text] / R. A. Power, M. W. Hulker, J. Y. Zhang [et al.] // *Diabetologia.* — 2007. — Vol. 50, № 4. — P. 824–832.
43. Efficacy and tolerability of combined treatment with L-carnitine and simvastatin in lowering lipoprotein(a) serum levels in patients with type 2 diabetes mellitus [Text] / V. Solfrizzi, C. Capurso, A. M. Colacicco [et al.] // *Atherosclerosis.* — 2006. — Vol. 188, № 2. — P. 455–461.
44. 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 [Text] / A. F. Cicero, G. Derosa, V. Di Gregori [et al.] // *Clin. Exp. Hypertens.* — 2010. — Vol. 32, № 2. — P. 137–144.
45. Антиагреганти і морфо-функціональний стан тромбоцитів у хворих на цукровий діабет 2-го типу та ішемічну хворобу серця [Текст] / О. О. Сергієнко, Т. Р. Махневич, В. О. Сергієнко, Є. В. Плешанов // *Клін. ендокринолог. та ендокрин. хірургія.* — 2005. — № 3 (12). — С. 41–53.
46. *Сергієнко, В. О.* ω -3 поліненасичені жирні кислоти у лікуванні ішемічної хвороби серця у хворих на цукровий діабет 2-го типу [Текст] / В. О. Сергієнко, О. О. Сергієнко // *Клін. ендокринолог. та ендокрин. хірургія.* — 2006. — № 2 (15). — С. 3–9.
47. *Petrychka, O. P.* Effects of α -lipoic acid on heart rate variability QTc interval parameters and antioxidant status in type 2 diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy [Text] / O. P. Petrychka A. A. Serhiyenko, V. A. Serhiyenko // *J. Peripheral Nervous System.* — 2003. — Vol. 8 № 3. — P. 36.
48. *Serhiyenko, V. A.* Effects of the omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus patients [Text] / V. A. Serhiyenko, A. A. Serhiyenko // *Diabetologia.* — 2005. — Vol. 48, Suppl. 1. — P. A369.
49. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments [Text] / S. Tesfaye, A. J. M. Boulton, P. J. Dyck [et al.] // *Diabetes Care.* — 2010. — Vol. 33, № 10. — P. 2285–2293.
50. Long-term effects of cilostazol on the prevention of macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus [Text] / S. Y. Rhee, Y. S. Kim, S. Chon [et al.] // *Diabet. Res. Clin. Pract.* — 2010. — № 10. — P. 12–19.