

Экспериментальные исследования

КРАВЧУК Е. Н.¹, ГРИНЕВА Е. Н.¹,
СМОЛИНА Н. А.¹, ХУДЯКОВ А. А.¹,
ГАЛАГУДЗА М. М.^{1,2}

Влияние метформина на устойчивость миокарда к ишемии-реперфузии при сахарном диабете 2 типа в эксперименте и в клинической практике

¹ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

им. акад. И. П. Павлова

e-mail: kravchuke@gmail.com

Реферат

Проблема сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета (СД) привлекает пристальное внимание в течение последних десятилетий. Широкая распространенность этого заболевания, в особенности сахарного диабета 2 типа (СД2), делает проблему профилактики острых сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с СД2 весьма актуальной. Целью исследования явилось изучение прямого влияния сахароснижающего препарата метформина на ишемическое-реперфузионное повреждение миокарда как в эксперименте, так и в клинической практике.

В экспериментальной части исследования было проведено сравнение двух путей введения метформина: системного хронического и локального однократного введения после моделирования острого ишемического повреждения. В результате выявлена возможность кардиопротективного действия препарата при его локальном интракоронарном введении животным без сахарного диабета. Клиническое нерандомизированное наблюдательное исследование не показало значимого защитного эффекта метформина в отношении ишемического-реперфузионного повреждения миокарда, возникающего у пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения.

Ключевые слова: метформин, сахарный диабет, ишемия-реперфузия миокарда.

Kravchuk E. N.¹, Grineva E. N.¹, Smolina N.A. ¹,
Khudiakov A.A.¹, Galagudza M. M.^{1,2}

The effect of metformin on myocardial tolerance to ischemia-reperfusion in diabetes mellitus type 2 in experimental and clinical settings

¹ V. A. Almazov Federal Center of Heart, Blood and Endocrinology, St-Petersburg

² I. P. Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg

e-mail: kravchuke@gmail.com

Abstract

The problem of cardiovascular complications of the diabetes mellitus (DM) draws close attention within the last decades. Patients with type 2 diabetes have 2-4 times greater risk for cardiovascular morbidity and mortality. Due to high prevalence of diabetes mellitus type 2, prevention of cardiovascular events in these patients is relevant. The goal of this study was to examine direct cardioprotective effect of antidiabetic drug metformin on ischemia-reperfusion injury in animal models and in patients.

Two routs of metformin administration in acute ischemic injury were compared: continuous systemic before the ischemia and single local in the period of reperfusion. The cardioprotective phenotype appeared in local intracoronary administration to healthy animals. Clinical non-randomized observational study didn't reveal significant cardioprotective effect of metformin therapy before acute ischemic myocardial injury.

Keywords: metformin, diabetes mellitus, myocardial ischemia-reperfusion.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Введение

Сахарный диабет (СД) занимает третье место среди непосредственных причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, поэтому решение вопросов, связанных с профилактикой и лечением СД, поставлено во многих странах на государственный уровень [1]. Ведущей причиной смертности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) является ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инфаркт миокарда (ИМ), которые встречаются у больных СД2 в 2–4 раза чаще, чем в недиабетической популяции [10].

В случае развития необратимого ишемического повреждения миокарда зона некроза является основной детерминантой, определяющей дальнейший прогноз, как при наличии СД, так и при его отсутствии. Формированию необратимого повреждения миокарда способствует оксидативный стресс, наступающий при реперфузии. При этом умеренная генерация активных форм кислорода в ходе preconditionирования миокарда играет сигнальную роль и опосредует кардиопротекцию [4]. Таким образом, поиск путей ограничения ишемического-реперфузионного повреждения миокарда является актуальной для клинической практики задачей. В то же время специфических методов предотвращения ишемического повреждения миокарда у пациентов с СД2 в настоящее время не существует. Исходя из этого, особенно актуальным становится применение у больных СД2 и ИБС препаратов, обладающих не только сахароснижающей активностью, но и позволяющих уменьшить выраженность ишемического-реперфузионного повреждения миокарда. На роль одного из таких препаратов может претендовать метформин, являющийся сегодня единственным разрешенным к применению в клинической практике препаратом из группы бигуанидов.

Основными доказанными эффектами метформина являются: 1) снижение инсулинорезистентности и увеличение утилизации глюкозы периферическими тканями; 2) угнетение глюконеогенеза в печени; 3) снижение тромбообразования, улучшение гемореологии; 4) положительное воздействие на липидный обмен. При этом в литературе последних лет появляются экспериментальные данные о возможных кардиопротективных эффектах метформина, проявляющихся ограничением размера инфаркта и улучшением постинфарктной функции левого желудочка [6, 7, 13, 15, 18]. В большинстве исследований использовалось локальное однократное введение метформина интракоронарно, в некоторых — длительная хроническая терапия препаратом.

Сравнение различных путей и длительности введения препарата представляет интересный вопрос, решение которого позволит определить дальнейшие перспективы использования метформина в клинической практике. К настоящему времени клинические данные по применению метформина в качестве кардиопротективного препарата у человека весьма скудны. Большинство клинических исследований посвящено оценке влияния метформина на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Актуальной проблемой является изучение влияния метформина на выраженность ишемического-реперфузионного повреждения миокарда при СД2 в эксперименте и в клинической практике.

Материал и методы исследования

Модель СД 2 типа. В данной работе использовали модель неонатального стрептозотоцитозного СД, которая является экспериментальным аналогом СД2. СД2 был индуцирован однократной внутривенной инъекцией стрептозотина в дозе 65 мг/кг, растворенного в цитратном буфере (pH 5,5), на 3–4-й день жизни крысам линии Wistar [5]. Перфузию изолированного сердца проводили через 10–12 недель после индукции СД2.

Глюкозотолерантный тест. На 8–10-й неделе жизни животных проводили глюкозотолерантный тест путем введения перорально 40 %-го раствора глюкозы из расчета 3 г глюкозы на 1 кг веса животного.

Измерения глюкозы проводили из венозной крови хвостовой вены глюкометром (*Roche*, Германия). Измерение выполняли исходно (0 мин) и далее через 15, 30, 60 и 120 мин после введения глюкозы.

Перфузия изолированного сердца. Выполняли ретроградную перфузию изолированного сердца по Лангендорфу [2]. После 15-минутного периода стабилизации следовала 30-минутная глобальная ишемия с последующей 120-минутной реперфузией. В ходе эксперимента в изоволюмическом режиме регистрировали давление в левом желудочке.

Программным методом получали значения следующих гемодинамических показателей: систолического (СДЛЖ), диастолического (ДДЛЖ), пульсового давления в левом желудочке (ПДЛЖ) и частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Обработка сигнала проводилась при помощи программного обеспечения «PhysExp 2.0». Кроме того, регистрировалась скорость коронарного потока (КП) путем измерения объема раствора, оттекающего от сердца за единицу времени.

Введение метформина и формирование исследуемых групп. Использовали 2 пути введения метформина: системное введение до моделирования ишемии миокарда интраперитонеально и интракоронарное введение метформина сразу после периода глобальной ишемии миокарда в начале реперфузии. При интраперитонеальном введении расчет дозы метформина проводили на основании литературных данных [7, 8].

Введение метформина (1,1-диметилбигуанид гидрохлорид, *Sigma*, США) проводилось в течение трех дней интраперитонеально в дозе 200 мг/кг один раз в день. В контрольной группе проводилось введение растворителя в том же объеме.

При интракоронарном введении метформина вводили в концентрации 50 микроМ, растворенный в буферном растворе Кребса–Хенселейта, сразу после начала реперфузионного периода в течение 15 мин [6, 15, 16].

На этом основании были выделены следующие группы животных:

1) контрольная группа (К) (n=13) — интактные крысы, не получавшие метформин перед проведением эксперимента перфузии изолированного сердца;

2) КМ(в/б) (n=12) — интактные крысы, получавшие терапию метформином (Глюкофаж, *Nuscomed*) в дозе 200 мг/кг внутривентриально в течение 3-х дней перед проведением эксперимента перфузии изолированного сердца;

3) КМ(и/к) (n=7) — группа интактных животных, в которой в ходе выполнения эксперимента по перфузии изолированного сердца по Лангендорфу вводили метформин интракоронарно в концентрации 50 микроМ в первые 15 мин реперфузии;

4) СД2 (n=12) — крысы с развившимся СД2, не получавшие метформин перед проведением эксперимента перфузии изолированного сердца;

5) СД2М(в/б) (n=7) — крысы с развившимся СД2, получавшие терапию метформином в дозе 200 мг/кг внутривентриально в течение 3 дней перед проведением эксперимента перфузии изолированного сердца;

6) СД2М(и/к) (n=8) — группа крыс с развившимся СД2, в которой в ходе выполнения эксперимента по перфузии изолированного сердца по Лангендорфу вводили метформин интракоронарно в концентрации 50 микроМ в первые 15 мин реперфузии.

Методика определения зоны инфаркта. Размер инфаркта определяли планиметрическим методом после 15-минутной инкубации срезов сердца в 1 %-м растворе трифенилтетразолия хлорида при 37 °С.

Дизайн клинического исследования. Данное исследование является открытым, нерандомизированным, наблюдательным, которое было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Исследование соответствует духу и букве Хельсинкской декларации и принципам надлежащей клинической практики (UCL Good Clinical Practice Guidelines). Для выполнения клинической части исследования скринировали 104 пациента, госпитализированных в стационар для проведения оперативного вмешательства, АКШ в условиях экстракорпорального кровообращения (ЭКК), по результатам проведенной ранее коронарографии. Критериям включения соответствовали 63 пациента, из них информированное согласие подписали и были включены в исследование 45 больных. Завершили исследование все включенные пациенты.

В исследование включались мужчины и женщины 40–75 лет с СД2, на терапии метформином не менее 6 мес. в дозе не менее 850 мг или без медикаментозной сахароснижающей терапии и уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 8,0 % при включении в исследование. Всем пациентам планировалось выполнение аорто-коронарного шунтирования (АКШ) по результатам коронарографии. В группу сравнения включались больные без СД2, сравнимые по остальным критериям.

Исследуемые группы были сформированы следующим образом:

1) СД2 — 15 больных с СД2, получавших терапию диетой перед госпитализацией;

2) СД2М — 15 больных с СД2, получавших терапию метформином;

3) К — группа сравнения, 15 больных без СД2, сравнимые по остальным критериям.

Методы исследования. В группе контроля включение СД2 проводилось на основании анамнестических данных, ранее выполнявшихся анализов крови на глюкозу и результатов обследования при госпитализации в стационар — измерение HbA1c. Все пациенты получали базовую сердечно-сосудистую терапию, включавшую ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или антагонисты к рецепторам ангиотензина II, β -адреноблокаторы, статины, дезагреганты, нитраты и мочегонные — по показаниям. У пациентов, включенных в исследование, проводился сбор анамнеза, объективный осмотр, выполнялся биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, креатинин, холестерин общий), оценивался уровень HbA1c.

Конечные точки клинической части исследования. Первичной конечной точкой являлось сравнение уровней маркеров повреждения миокарда в группах. Оценивали уровень креатинфосфокиназы МВ (КФК МВ) и тропонина I перед выполнением оперативного вмешательства, через 12, 24, 72 часа после вмешательства. Вторичными конечными точками являлись время аноксии, длительность экстракорпорального кровообращения (ЭКК) и восстановление сердечной деятельности. В раннем послеоперационном периоде оценивали необходимость введения вазопрессоров, время нахождения в реанимационном отделении (РО).

Статистический анализ. Статистическая достоверность различий оценивали с помощью программного пакета «Statistica» (ANOVA, тест Шеффе). Все функциональные данные выражались в виде «среднее $\pm$ стандартное отклонение». Различия рассматривались как достоверные при значениях P менее чем 0,05.

Результаты исследования

Экспериментальное исследование

Характеристика групп животных. В контрольной группе масса животных на момент выполнения эксперимента составила 187 ± 32 г, а в группе с СД2 она была достоверно меньше и составляла 145 ± 13 г ($p < 0,05$). Результаты глюкозотолерантного теста, проведенного на 8-9-й неделе жизни животных, представлены на рис. 2. В ходе теста отмечалось достоверное увеличение уровня гликемии в группе животных с СД2 ($p < 0,0001$).

Гемодинамические показатели и размер зоны инфаркта. При оценке таких гемодинамических показателей, как ЧСЖ, ДЛЖД, ПЛЖД и КП в исходном состоянии и в течение всего эксперимента достоверных отличий между группами выявлено не было.

В контрольной группе (К) размер инфаркта составил $45,0 \pm 10,4$ %. Введение здоровым животным метформина внутривентриально не приводило к уменьшению размера инфаркта ($55,6 \pm 15,8$ %). При этом у животных с СД2 размер инфаркта был достоверно меньше, чем в контроле ($24,4 \pm 7,6$ %, $P = 0,00017$).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

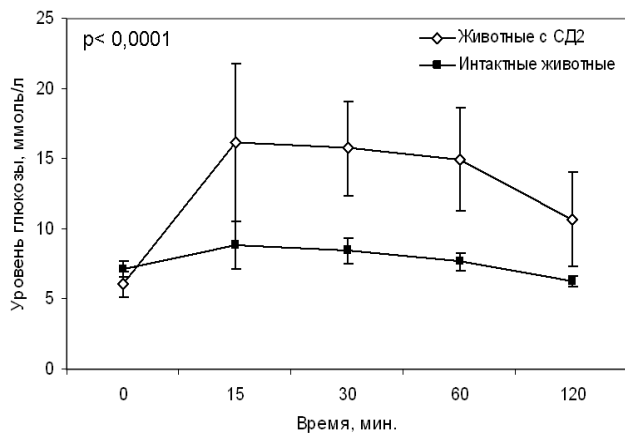


Рис. 1. Уровень гликемии в ходе глюкозотолерантного теста в группе здоровых животных и группе с СД2 (СД2)

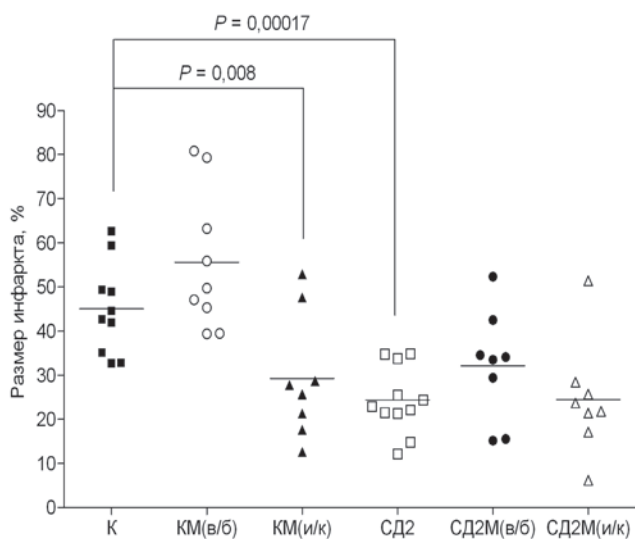


Рис. 2. Размер зоны инфаркта. У животных с СД2 размер инфаркта значимо меньше, чем в контроле ($p=0,00017$). Значимое уменьшение зоны инфаркта при интракоронарном введении метформина здоровым животным ($p=0,008$ в сравнении с контрольной группой)

Терапия метформином как при системном введении, так и интракоронарно, не приводила к заметному увеличению или уменьшению размера инфаркта у животных с СД2 ($37,7 \pm 8,3$ и $24,5 \pm 12,8$ % соответственно). Обращало на себя внимание значимое уменьшение зоны инфаркта при интракоронарном введении метформина здоровым животным, а именно: размер некроза в этой группе (КМ(и/к)) составил $29,3 \pm 15,1$ % ($p=0,008$ в сравнении с контрольной группой). Результаты представлены на рис. 2.

Клиническая часть исследования

Характеристика групп пациентов, включенных в исследование. Возраст включенных в исследование пациентов варьировал от 55 до 77 лет, составляя в среднем $64,3 \pm 5,6$ года, среди них было 16 женщин и 29 мужчин. Длительность СД2 в группах СД2 и СД2М от момента постановки диагноза колебалась

от 8 месяцев до 12 лет. Длительность ИБС во всех группах составила от 1 года до 12 лет.

Основные клиничко-анамнестические характеристики групп пациентов приведены в табл. 1. Группы пациентов были сравнимы по спектру и выраженности сердечно-сосудистой патологии. При оценке лабораторных данных группы пациентов были сравнимы по основным показателям.

По результатам измерения гликированного гемоглобина его уровень достигал $7,09 \pm 0,87$ % в группе СД2 и $6,88 \pm 0,93$ % в группе СД2М, в группе контроля уровень HbA1c был достоверно ниже — $5,07 \pm 0,4$ % ($p < 0,05$). Общий холестерин на фоне приема липидоснижающей терапии (статины) составил $4,9 \pm 1,0$ ммоль/л и не отличался достоверно во всех группах.

Средние показатели общих биохимических показателей (АСТ, АЛТ, креатинин) были в пределах нормальных показателей и сопоставимы во всех группах. 3 пациента в группах СД2 и СД2М имели уровень креатинина выше нормы, но не превышавший 115 мкмоль/л, и СКФ составила не менее 60 мл/мин.

Оценка степени интраоперационного повреждения миокарда у больных. В ходе выполнения оперативного вмешательства оценивались время экстракорпорального кровообращения (ЭКК) и время аноксии, которые не отличались достоверно в исследуемых группах, что позволяет предположить относительно равное ишемическое повреждение (табл. 2).

У всех пациентов произошло спонтанное восстановление сердечного ритма в ходе операции, кроме двух пациентов в группе СД2, которым потребовалась электроимпульсная терапия для восстановления сердечной деятельности после прекращения ЭКК.

Количество пациентов, которым потребовалась инотропная поддержка в первые сутки после операции, достоверно не отличалось в исследуемых группах: в группе СД2 — 7 пациентов, в группе СД2М — 6 пациентов, в группе К — 8 пациентов. Уровень тропонина I в послеоперационном периоде не отличался достоверно в исследованных группах.

Отмечалось нарастание уровня с максимумом в пределах 12–24 часов (табл. 3). Уровень КФК-МВ в послеоперационном периоде также не отличался во всех исследуемых группах и достигал максимума в пределах 12 часов (табл. 4).

Послеоперационный период протекал без осложнений у большинства пациентов. Такие результаты могут быть объяснены тем, что пациенты получали большое количество препаратов в различных дозах, а также сопутствующей патологией и различной выраженностью атеросклеротического процесса.

Обсуждение результатов

Ведущей причиной смертности больных с СД являются сердечно-сосудистые заболевания, в связи с этим изучение влияния фармакологических препаратов не только на уровень гликемии, но и на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сочетанием СД2 и ИБС является весьма актуальным.

Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов

Таблица 1

Показатель	СД2	СД2М	К
Кол-во больных	15	15	15
Половой состав, муж./жен.	9 (60 %)/6 (40 %)	9 (60 %)/6 (40 %)	11 (73 %)/4 (27 %)
Возраст, лет	63,7±6,3	65,4±5,3	63,6±5,4
ИМТ, кг/м ²	28,6±4,5	28,6±3,4	29,0±3,6
Средняя длительность СД2, лет	4,4±3,3	5,0±3,1	—
Средняя длительность ИБС, лет	6,1±4,2	5,1±3,0	5,3±3,2
Наличие ИМ в анамнезе, кол-во больных	7	9	11
Наличие ОНМК/ТИА в анамнезе, кол-во больных	1	0	2
Функциональный класс стенокардии, кол-во больных с II ФК/ кол-во больных с III ФК	5/10	5/10	4/11
ХСН, кол-во больных II ФК/ кол-во больных III ФК	13/2	12/3	12/3
Курение, кол-во больных	5	4	5

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Параметры экстракорпорального кровообращения (ЭКК) в исследованных группах

Таблица 2

Показатель	СД2	СД2М	К
Время ЭКК, мин	101,4±28,6	92,0±32,7	100,8±27,1
Время аноксии, мин	64,4±16,2	59,8±17,2	57,6±12,8

Согласно результатам исследований последних лет, сахароснижающий препарат метформин может обладать положительным влиянием на течение сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД2.

Ряд крупных наблюдательных исследований, таких как UKPDS [19], PRESTO [16], BARI 2D [17], подтвердил, что терапия метформином может снижать смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с СД2 независимо от его сахароснижающего эффекта.

Результаты проведенных исследований объясняются различными механизмами, часть из которых вторична по отношению к антигипергликемическому действию метформина, а часть не связана с ним и является результатом непосредственного воздействия препарата на патогенетические факторы, способствующие развитию и прогрессированию ИБС. Весьма интересным является изучение прямых кардиопротективных эффектов метформина, учитывая, что в случае развития необратимого ишемического повреждения миокарда зона некроза является основной детерминантой, определяющей дальнейший прогноз. За последние годы эта тема привлекает пристальное внимание в сфере экспериментальных исследований [9].

В настоящем исследовании системное введение метформина перед выполнением эксперимента по перфузии изолированного сердца не привело к значимому кардиопротективному эффекту в ситуации острого ишемического повреждения.

Полученные нами данные расходятся с результатами некоторых работ в этой области, в которых даже однократное введение метформина перед моделированием ишемии приводило к развитию кардиопротективного фенотипа [7, 18]. При этом в исследовании Calvert J. W. et al. использовалась модель *in vivo* [7]. В ходе перфузии изолированного сердца по Лангендорфу (модель *in vitro*) нельзя исключить вымывание препарата из миокарда, что могло привести к исчезновению эффекта от введенного ранее препарата.

С другой стороны, в работе Solskov L. et al. моделировалась регионарная ишемия, вероятно, носившая меньшее повреждающее действие на миокард [18].

Нельзя упускать из вида и тот факт, что отсутствие клинического эффекта метформина может быть связано с его недостаточным накоплением в миокарде. Так, ранее было доказано более выраженное накопление метформина в тканях желудочно-кишечного тракта [20].

Динамика изменения уровня тропонина I после операции

Таблица 3

Тропонин I, нг/мл	СД2	СД2М	К
Перед выполнением операции	0,0±0,00	0,0±0,00	0,0±0,00
Через 12 ч после операции	1,7±0,58	1,7±0,63	1,6±0,64
Через 24 ч после операции	1,5±0,49	1,3±0,43	1,4±0,52
Через 72 ч после операции	1,0±0,29	1,1±0,28	1,0±0,44

Примечание: достоверных отличий между группами не выявлено.

Динамика изменения уровня КФК-МВ после операции

Таблица 4

КФК-МВ, нг/мл	СД2	СД2М	К
Перед выполнением операции	14,1±2,5	13,9±2,6	13,9±2,6
Через 12 ч после операции	31,2±3,3	30,7±2,3	32,3±3,7
Через 24 ч после операции	26,1±6,0	24,3±4,7	24,4±4,7
Через 72 ч после операции	22,1±4,6	21,0±4,8	20,3±3,9

Примечание: достоверных отличий между группами не выявлено.

В таком случае увеличение дозировки вводимого препарата могло нивелировать недостаточное поступление метформина в миокард. Вероятно, в нашем исследовании при системном введении препарата, с одной стороны — ишемическое-реперфузионное повреждение миокарда было достаточно выраженным, и, с другой стороны — концентрация препарата в ткани была недостаточно высока, что и привело к отсутствию кардиопротективного эффекта метформина в виде уменьшения зоны инфаркта и улучшения гемодинамических показателей.

При интракоронарном введении метформина кардиопротективный эффект был неоднократно воспроизведен многими исследователями как при введении до ишемии, так и в реперфузионном периоде, у животных с СД2 и при его отсутствии [6, 7, 14, 15]. Эти данные были подтверждены в настоящем исследовании при введении метформина интракоронарно именно здоровым животным. При детальном анализе проведенных ранее исследований становится ясно, что большинство из них проведены на интактных животных (без СД) [14, 15]. На модели экспериментального СД2 Bhamra G. S. et al. использовали регионарную ишемию в модели *in vitro*, а Calvert J. W. et al. использовали модель *in vivo* с регионарной ишемией. Моделирование глобальной ишемии, безусловно, наносит гораздо более выраженное повреждение миокарда. Таким образом, отсутствие кардиопротективного эффекта от введения метформина у животных с СД2 также может быть объяснено выраженностью повреждения миокарда.

Кроме того, в настоящем исследовании был подтвержден экспериментальный феномен метаболического прекодиционирования, заключающийся в парадоксальном повышении резистентности миокарда к ишемии при экспериментальном СД. Этот феномен воспроизведен во многих российских и иностранных исследованиях [4, 11]. Возможно, имеющееся кардиопротективное действие СД2 не может быть усилено дополнительным воздействием,

таким как введение метформина. При всей широте экспериментальных исследований в области прямого кардиопротективного действия метформина данных в клинической практике практически нет.

В настоящем исследовании не было получено достоверных различий в течении послеоперационного периода у пациентов, получавших терапию метформином, и без нее (на диетотерапии), а также при сравнении с контрольной группой. Большинство других исследований проводились по изучению влияния метформина на риски сердечно-сосудистых заболеваний и прогноз пациентов, перенесших острые сердечно-сосудистые катастрофы. Это обусловлено сложностью получения материала и этическими соображениями.

При попытке экстраполяции экспериментальных данных в клиническую практику становится ясно, что достижение явного кардиопротективного эффекта метформина практически невозможно, учитывая невозможность использования более высоких доз препарата и, вероятно, недостаточное накопление его в миокарде. При этом нельзя исключать и его дополнительный эффект при отсутствии однозначных, статистически достоверных данных.

В литературе описаны единичные, нерандомизированные исследования по влиянию предшествующей терапии метформином на течение острого сердечно-сосудистого события. Например, исследование Zhao J. L. et al. в 2013 г., где проводилась оценка феномена «no-reflow» у пациентов с СД2 и ИМ с элевацией сегмента ST, которым была выполнена коронарная ангиопластика [21]. Авторами был выполнен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, госпитализированных в по поводу ИМ с элевацией сегмента ST с 2003 по 2005 гг.

В исследование были включены 154 пациента с СД2, 65 из них получали терапию метформином до госпитализации, 89 получали другую сахароснижающую терапию. Всем пациентам была выполнена коронарная ангиопластика.

У 53 пациентов из обеих групп развился феномен «no-reflow», который являлся весьма неблагоприятным прогностическим фактором. При этом встречаемость этого феномена в группе пациентов, получавших метформин, была достоверно ниже, чем в группе сравнения (4,2 против 14,6 %, $p < 0,05$).

И все же даже в данном исследовании проводилась оценка не столько прямых кардиопротективных свойств метформина, а в большей степени вазопротективных и его способности улучшать микроциркуляцию.

В настоящий момент в Нидерландах проводится исследование влияния терапии метформином на функцию левого желудочка у пациентов без сахарного диабета, перенесших чрескожное коронарное вмешательство с постановкой, как минимум, одного стента по поводу инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST [13].

Результаты данного исследования в настоящий момент не опубликованы, но ожидается, что терапия метформином в течение 4-х месяцев после вмешательства будет положительно влиять на фракцию выброса левого желудочка у этих пациентов. Это исследование является одним из первых, где изучается прямой кардиопротективный эффект метформина.

Таким образом, результаты клинической части исследования могут служить основой для дальнейших исследований в области кардиопротекции у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом. Вероятно, требуются рандомизированные исследования с использованием более высоких доз метформина и большим количеством пациентов в исследуемых группах.

Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, соглашение 8489, а также гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 12-04-31813.

Литература

1. Демидова Т. Ю. Сосудистые осложнения сахарного диабета 2 типа за гранью гликемического контроля // Сахарный диабет. 2010. № 3. С. 111–116.
2. Минасян С. М. и др. Методика перфузии изолированного сердца крысы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2009. Т. 8. № 4. С. 54–59.
3. Галагудза М. М. и др. Устойчивость миокарда к ишемии и эффективность ишемического preconditionирования при экспериментальном сахарном диабете // Росс. физиолог. журн. им. И. М. Сеченова. 2006. Т. 92. № 3. С. 284–291.
4. Петрищев Н. Н. и др. Роль свободных радикалов кислорода в механизмах локального и дистантного ишемического preconditionирования миокарда // Вестник Росс. акад. мед. наук. 2006. № 8. С. 10–15.
5. Bagrov Y. Y. et al. Endogenous sodium pump inhibitors, diabetes mellitus and preeclampsia Preliminary observations and a hypothesis // Pathophysiology. 2007. Vol. 14. № 3–4. P. 147–151.
6. Bhamra G. S. et al. Metformin protects the ischemic heart by the Akt-mediated inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening // Basic Res. Cardiol. 2008. Vol. 103. № 3. P. 274–284.
7. Calvert J. W. et al. Acute metformin therapy confers cardioprotection against myocardial infarction via AMPK-eNOS-mediated signaling // Diabetes. 2008. Vol. 57. P. 696–705.
8. Davis B. J. et al. Activation of the AMP-activated kinase by antidiabetes drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase // Diabetes. 2006. Vol. 55. № 2. P. 496–505.
9. El Messaoudi S. et al. Metformin therapy in diabetes: the role of cardioprotection // Curr. Atheroscler. Rep. 2013. Vol. 15. № 4. P. 314.
10. Haffner S. M. et al. Mortality from coronary artery disease in subject with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without myocardial infarction // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. P. 229–234.
11. Kristiansen S. B. et al. Ischaemic preconditioning does not protect the heart in obese and lean animal models of type 2 diabetes // Diabetologia. 2004. Vol. 47. № 10. P. 1716–1721.
12. Legtenberg R. J. et al. Metformin improves cardiac functional recovery after ischemia in rats // Horm. Metab. Res. 2002. Vol. 34. P. 182–185.
13. Lexis C. P. et al. Metformin in non-diabetic patients presenting with ST elevation myocardial infarction: rationale and design of the glycometabolic intervention as adjunct to primary percutaneous intervention in ST elevation myocardial infarction (GIPS)-III trial // Cardiovasc. Drugs Ther. 2012. Vol. 26. № 5. P. 417–426.
14. Paiva M. et al. Metformin prevents myocardial reperfusion injury by activating the adenosine receptor // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2009. Vol. 53. № 5. P. 373–378.
15. Paiva M. A. et al. Transitory activation of AMPK at reperfusion protects the ischaemic-reperfused rat myocardium against infarction // Cardiovasc. Drugs Ther. 2010. V. 24. P. 25–32.
16. Singh M. et al. Clinical and angiographic predictors of restenosis after percutaneous coronary intervention: insights from the Prevention of Restenosis With Tranilast and Its Outcomes (PRESTO) trial // Circulation. 2004. Vol. 109. № 22. P. 2727–2731.
17. Sobel B. E. et al. Profibrinolytic, antithrombotic, and antiinflammatory effects of an insulin-sensitizing strategy in patients in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial // Circulation. 2011. Vol. 124. № 6. P. 695–703.
18. Solskov L. et al. Metformin induces cardioprotection against ischaemia/reperfusion injury in the rat heart 24 h after administration // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2008. Vol. 103. P. 82–87.
19. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // Lancet. 1998. Vol. 352. P. 854–865.
20. Wilcock C., Bailey C. J. Accumulation of metformin by tissues of the normal and diabetic mouse // Xenobiotica. 1994. Vol. 24. № 1. P. 49–57.
21. Zhao J. L. et al. Chronic pretreatment of metformin is associated with the reduction of the no-reflow phenomenon in patients with diabetes mellitus after primary angioplasty for acute myocardial infarction // Cardiovasc. Ther. 2013. Vol. 31. № 1. P. 60–64.