

DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.287

Оксидативний стрес у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком

М.С. Черська,
Х.М. Кухарчук,
О.А. Гайова

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, серцево-судинні захворювання (ССЗ) є однією з основних причин передчасної смерті та інвалідності населення, особливо серед осіб працездатного віку. Розвиток ССЗ залежить від факторів, що можуть бути модифіковані (рівень холестерину, маса тіла, куріння та артеріальний тиск) і таких, що не можуть бути модифіковані (вік, стать і спадковість). Провідну роль серед атеросклеротичних факторів ризику, таких як артеріальна гіпертензія (АГ), дисліпідемія, захворювання периферичних артерій, метаболічний синдром, цукровий діабет (ЦД) та ожиріння відіграє оксидативний стрес (ОС). ОС та імунзапальні зміни, які є ланками патогенезу серцево-судинної дисфункції, можуть провокувати один одного за принципом «порочного кола». ССЗ набагато частіше зустрічається в пацієнтів із ЦД, а ОС відіграє при цьому провідну роль. Популяційні дослідження продемонстрували, що 80% пацієнтів із ЦД помирають від ССЗ. На фоні гіперглікемії посилюється ОС, що призводить до ушкодження β -клітин острівців Лангерганса та прискорює прогресування серцево-судинних ускладнень. Для запобігання та усунення захворювань, які виникають внаслідок ОС, показаними є антиоксиданти. Протягом останніх десятиліть при вивченні впливів на ОС низку досліджень було націлено на екзогенне інгібування утворення активних форм кисню (АФК) додаванням екзогенних антиоксидантів, що не завжди було ефективним. Відтак зміцнення ендогенної антиоксидантної здатності може бути більш ефективним методом корекції ОС. Позитивний вплив сучасних препаратів, що використовуються в кардіологічній практиці, може бути обумовлений не тільки їх прямою дією, а й антиоксидантними й протизапальними ефектами. У статті представлені сучасні дані про системи, що беруть участь у формуванні та детоксикації АФК, взаємозв'язок між ОС та ССЗ, що дозволить краще зрозуміти механізми розвитку та прогресування ССЗ, які виникають на фоні ОС, розробити нові стратегії щодо покращення ендогенного антиоксидантного захисту, запобігти розвитку та прогресуванню ускладнень і смертності від ССЗ, особливо в пацієнтів високого та дуже високого серцево-судинного ризику.

Ключові слова: оксидативний стрес, активні форми кисню, серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, атеросклероз.

Термін «оксидативний стрес» було введено в 1985 р. Sies Н. для опису порушень балансу АФК та антиоксидантів [1, 2]. Однак його визначення змінювалося протягом багатьох

років через отримання нових результатів досліджень [3]. На сьогодні, ОС — це стан, при якому відбувається порушення рівноваги прооксидантної та антиоксидантної систем у клітині [4]. АФК поділяють на великі групи похідних вільно радикальних процесів,

Огляди

включаючи супероксид-аніон (O_2^-), перекис водню (H_2O_2), гідроксильний радикал ($-OH$) та гідропероксид ($ROOH$) [4-6]. Концентрація АФК контролюється та зберігається завдяки антиоксидантам та іншим ферментам [7]. Якщо цей гомеостатичний стан порушується, наприклад, у випадку АГ, дисліпідемії, ЦД або ожиріння, рівні АФК зростають [8, 9].

Ксенобіотичні тригери, такі як радіація, наркотичні засоби, куріння та екологічні агенти також можуть впливати на антиоксидантний статус. Процес надлишкового накопичення АФК викликає не лише порушення функції, а й може призвести до загибелі клітини [4-6]. Надлишок АФК сприяє запаленню, яке призводить до окисної модифікації білків, нуклеїнових кислот, а також до перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [10, 11].

Для запобігання та усунення захворювань, які виникають внаслідок ОС, показаними є антиоксиданти. Розрізняють ендогенні та екзогенні антиоксиданти. Ендогенні, своєю чергою, поділяються на ферментативні, до яких відносять глутатіонпероксидазу, супероксиддисмутазу і каталазу, та неферментативні — урикацид, ліпоєва кислота, білірубін, глутатіон і метатонін. Екзогенними антиоксидантами є каротиноїди, вітаміни Е, А та С, природні флаваноїди [12].

Протягом останніх десятиліть при вивченні впливів на ОС низку досліджень було націлено на екзогенне інгібування утворення АФК додаванням екзогенних антиоксидантів, що не завжди було ефективним. Підтвердження цього є нещодавній аналіз 50 рандомізованих контрольованих досліджень за участі 294478 осіб, в яких вивчали вплив вітамінів А, С і Е та фолієвої кислоти на ОС, та в результаті дійшли висновку, що додавання екзогенних вітамінів не призводило до зменшення ризику ССЗ [13]. Відтак зміцнення ендогенної антиоксидантної здатності може бути більш ефективним методом корекції ОС.

Отже, краще розуміння механізмів розвитку та прогресування ССЗ, які виникають на фоні ОС, дозволить розробити нові стратегії щодо покращення ендогенного антиоксидантного захисту, запобігти розвитку та прогресуванню ускладнень і смертності від ССЗ, особливо в пацієнтів високого та дуже високого серцево-судинного ризику.

Серцево-судинні захворювання та оксидативний стрес

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, ССЗ є однією з основних причин передчасної смерті та інвалідності у світі. Розвиток ССЗ залежить як від модифікованих (рівень холестерину, маса тіла, куріння та артеріальний тиск), так і від немодифікованих (вік, стать і спадковість) факторів ризику [14].

Низка дослідників вважають, що саме такі фактори серцево-судинного ризику, як ЦД, АГ, хвороби периферичних артерій, ожиріння, метаболічний синдром, дисліпідемія та куріння призводять до виникнення ОС [2]. Інші ж, навпаки, вважають що на розвиток функціональних і структурних порушень зі сторони серцево-судинної системи впливає ОС, як наслідок підвищеного утворення АФК, зокрема O_2^- , та недостатності механізмів антиоксидантного захисту. ОС та імунозапальні зміни, які є ланками патогенезу серцево-судинної дисфункції, можуть провокувати один одного за принципом «порочного кола» [2, 10]. Виражений ОС у серці та кардіоміоцитах виникає через безліч механізмів, включаючи дисфункцію мітохондрій, збільшення окислення жирних кислот, посилення активності НАДФ-оксидази та знижену антиоксидантну здатність [2, 3].

Основним фактором ризику та головною причиною смерті населення України є АГ. Встановлено, що для АГ характерна виражена активація продукції вільних радикалів і, тим самим, формування стану ОС. Також, доведено, що у хворих з АГ підвищений рівень H_2O_2 у плазмі. Значне підвищення цього показника було відмічено в пацієнтів з АГ, у яких ця патологія спостерігалася в сім'ї. Окрім того, у пацієнтів із генетичною схильністю до розвитку АГ, але з нормальними показниками рівня АТ, вміст H_2O_2 в крові був значно вищим на відміну від пацієнтів без спадковості до АГ [10]. Таким чином, при АГ структурні та функціональні зміни можуть бути внаслідок порушення регуляції фізіологічних процесів, які виникають при утворенні реактивних видів кисню у всіх видах клітин. Надлишкове утворення ендотелієм O_2^- , який є фізіологічним антагоністом окису азоту (NO), може призвести до вазоконстрикції [10]. Отже, при АГ та високому АТ підвищується

синтез NO як відповідь на механічні фактори: напруги зсуву, розтягнення судинної стінки, що є визначенням його компенсаторного значення.

Існує припущення про наявність порогу артеріального тиску, вище якого відбувається порушення регуляції ферменту синтезу оксиду азоту, та відбувається зрив компенсації NO-вазодилатації [15]. Слід зазначити, що одним із основних індукторів по підвищенню вироблення O_2 -є ангіотензин II. Його дія може бути реалізована через активацію НАДФ-залежної мембранної оксидази [10]. Отже, перекисна модифікація ангіотензинперетворюючого ферменту підвищує його активність. Доведено, що запальні процеси при АГ сприяють ушкодженню органів-мішеней. Цей вплив може здійснюватися через активацію генів, які контролюють вираженість запальних процесів. Маркерами генної чутливості до ОС при АГ є поліморфізм гена *p22phox*, а також активація генів-стимуляторів судинної нікотинамідаденіндинуклеотид-фосфат-оксидази [2, 3, 10].

Найпоширенішою серцевою аритмією є фібриляція передсердь (ФП) [16, 17]. Мета-аналіз Хакслі та співавт. показав, що пацієнти з ЦД мають на 40% більший ризик розвитку ФП, ніж ті, хто не хворіє на ЦД [18, 19]. Ожиріння, як головний компонент метаболічного синдрому, що сприяє розвитку ЦД, незалежно пов'язане з ФП [16-20].

В останні роки численні дані свідчать про те, що ОС та запалення є центральними медіаторами виникнення ФП у метаболічних серцях [21-23]. Мітохондрії, виділені з тканин передсердь хворих на ЦД [17, 24], демонструють підвищений викид АФК, частково через порушення транспорту електронів та гіперглікемії [25, 26]. До того, коливання глюкози, які є типовими для ЦД, сприяють надлишковому виробленню АФК [17, 27, 28]. Дисфункція мітохондрій та пошкодження ДНК є центральними для прогресування багатьох ССЗ, включаючи діабетичну кардіоміопатію та ФП. На додаток до посиленого генерування АФК в передсердях діабетичних сердець виснажуються антиоксидантні захисні системи, такі як глутатіон [25], а невідповідність між поглинанням АФК та генерацією сприяє виникненню ОС та запалення [17].

Атеросклероз та оксидативний стрес

Cheng Y. вважає, що один із найчастіших коморбідних станів, який має безпосередній вплив на формування величини глобального серцево-судинного ризику, є дисліпідемія [29]. Результати численних досліджень продемонстрували наявність прямого зв'язку між рівнем дисліпідемії та розвитком атеросклерозу [29, 30].

Атеросклероз — це хронічне судинне запальне захворювання, пов'язане з ОС та дисфункцією ендотелію [30]. В інших випадках, атеросклероз — це хронічне захворювання стінок судин, яке характеризується асептичним запаленням, порушенням перфузії органів та тканин, схильністю до тромбоутворення та дисфункцією судинної стінки, що прогресує з віком [31].

Атеросклеротичний процес прискорюється безліччю факторів, таких як вивільнення запальних хемокінів та цитокінів, утворення АФК і факторів росту та проліферація судинних клітин гладких м'язів. Запалення та імунітет є ключовими факторами для розвитку атеросклерозу та його ускладнень. ОС відіграє життєво важливу роль у прогресуванні атеросклерозу. Атеросклеротичний процес починається з дисфункціональних змін ендотелію, що може призвести до активації ендотелію та тромбоцитів, адгезії моноцитів на активованому ендотелії та диференціації в прозапальні макрофаги, які збільшують поглинання окислених ліпопротеїдів низької щільності та перетворюються на пінисті клітини, посилюючи запальну сигналізацію [32]. При цьому утворюються вогнищеві скупчення холестерину, відбувається розвиток ліпідних плям, а потім і атеросклеротичних бляшок.

Основним елементом атеросклеротичної бляшки є піниста клітина, руйнування якої спричиняє проліферативну реакцію з боку гладком'язових клітин, посилено синтезуються сполучнотканинні білки (еластин і колаген), утворюється, так звана, фіброзна бляшка. Фіброзні бляшки можуть збільшуватися за рахунок крововиливів у них, фібриноїдного просякання, нагромадження в них ліпідів і пристінкового тромбозу. У сформованій бляшці під дією ферментів металопротеаз відбувається руйнування сполучнотканинної капсули нестабільної атероми. Ці ферменти також

Огляди

є продуктом модифікуючої дії АФК. Слід зазначити, що цей процес відбувається на фоні індукованої АФК дисфункції ендотелію з розвитком порушення вазодилатуючих властивостей артерій та посиленням патологічної форми апоптозу кардіоміоцитів [6, 32, 33].

Оскільки АФК є продуктом ОС і самі стимулюють формування O_2^- , виникає «порочне коло» самовідтворення негативних факторів, які загрожують серцево-судинній системі [34].

Предіабет, цукровий діабет та оксидативний стрес

Предіабет — це стан підвищеного рівня глюкози в плазмі, при якому рівні показників ще не досягли таких, як при ЦД. Предіабет може перейти в ЦД 2-го типу з наступним розвитком ССЗ [35]. Резистентність до інсуліну та порушення функції β -клітин часто спостерігається при предіабеті [31].

Світова захворюваність на ЦД із кожним роком стрімко зростає. Це особливо важливо з огляду на той факт, що ЦД є важливим предиктором ССЗ та смертності. Популяційні дослідження продемонстрували, що 80% пацієнтів із ЦД помирають від ССЗ [10]. Всесвітня організація охорони здоров'я прогнозує, що до 2030 року смертність від ССЗ становитиме 24 мільйони людей щорічно. ЦД асоціюється з широким спектром ускладнень та пов'язаним із цим зниженням якості життя пацієнтів. ЦД — один із вагомих факторів ризику розвитку серцево-судинної патології. Дослідження Framingham та MERIT демонструють, що в пацієнтів із ЦД у 2-4 рази частіше розвиваються ССЗ і загальний рівень смертності втричі вищий порівняно з пацієнтами без ЦД [10, 11, 17].

Для запобігання розвитку супутніх захворювань на фоні ЦД необхідно визначити механізми, що беруть участь у прогресуванні переходу предіабету в ЦД. ОС призводить до порушення засвоєння глюкози м'язовими і жировими клітинами, зменшує секрецію інсуліну β -клітинами [36, 37]. Продемонстровано зниження системного ОС на фоні використання НАДФ, що своєю чергою покращило метаболізм глюкози на моделі миші [38]. Дані Фрамінгемського дослідження показали позитивний зв'язок між резистентністю до інсуліну та концентрацією маркера ОС — сечового

8-епі-простагландину F2 α (8-Epi-prostaglandin F2alpha, 8-Epi-PGF2 α) [39]. Це демонструє, що резистентність до інсуліну пов'язана з ОС у пацієнтів без ЦД та в підгрупах із підвищеним ризиком розвитку ЦД — з ожирінням або порушенням рівня глюкози натще [40, 41].

Характерною рисою ЦД є мікро- та макросудинні ускладнення, хронічний запальний процес і ОС [42]. Низка дослідників вважають, що ОС відіграє особливу роль у розвитку ускладнень ЦД. ОС, який посилюється гіперглікемією, відіграє важливу роль у ушкодженні β -клітин острівців Лангерганса та прискорює прогресування ЦД. Доведено, що втрата β -клітин острівців Лангерганса характерна для ЦД 1-го і 2-го типів. Відомо, що ОС та запалення відіграють ключову роль у патогенезі виникнення та прогресуванні ССЗ, індукованих ЦД. При цьому простежується підвищена експресія запальних білків, таких як С-реактивний білок [43].

Маркерами ендотеліальної дисфункції при ЦД є: активація ПОЛ, утворення модифікованих ліпопротеїдів і збільшення їх вмісту в пінних клітинах [10]. Результатом модифікації окремих амінокислот є зміна антигенних властивостей білків, а процес ПОЛ призводить до утворення хемоатрактантів із подальшим посиленням міграції фагоцитів у вогнище запалення [29, 44, 45].

Встановлено, що в пацієнтів із ЦД у стадії декомпенсації та наявністю кетоацидозу, приєднується синдром гіперхолестеринемії. У пацієнтів із ЦД наявне порушення рівноваги між активністю ПОЛ і системою антиоксидантного захисту. Таким чином, швидкість ПОЛ перевищує можливість антиоксидантної системи «гасити» надлишкову кількість вільних радикалів (ВР). Водночас, ВР беруть участь у деструкції ендотелію, блокують синтез білка і нуклеїнових кислот, пригнічують гліколіз, що своєю чергою призводить до порушення функції багатьох тканин [46].

Отже, ОС при ЦД розвивається відразу кількома взаємозв'язаними процесами, включаючи активацію НАДФ-оксидаз, мітохондріальну дисфункцію та структурно-функціональні зміни ферменту синтеза оксиду азоту. Результатом ОС є альтерація ендотеліальних клітин та зниження вироблення NO, що призводить до порушення вазомоторної, бар'єрної

та ангиогенної функції ендотелію, а також його тромборезистентності. Таким чином, ОС при ЦД є важливим фактором, пов'язаним не тільки з розвитком діабетичних ускладнень, але і з розвитком самого ЦД [11].

Вік-асоційований оксидативний стрес

Старіння та прискорене старіння — це не нові поняття, але скоріше норма в сучасному суспільстві. Для населення, яке стає відносно старшим, актуальним залишається питання покращення ситуації або сповільнення прогресування цього неминучого явища [10, 11].

Епідеміологічні дослідження показали, що навіть за відсутності інших факторів ризику (наприклад, ЦД, АГ, гіпергомоцистемії або гіперхолестеринемії), сам похилий вік суттєво збільшує ризик виникнення ССЗ внаслідок посилення судинного ОС та запалення [5, 33, 45]. При судинному старінні відмічається біологічна деградація клітин, яка пов'язана з раннім розвитком атеросклерозу. Слід зазначити, що ОС реалізується як за умов недостатчі, так і при надлишку кисню, і розвивається в перші години ішемії [2, 3].

Як правило, багаторазовий вплив реактивного кисню та окису азоту викликає пошкодження клітин і, як наслідок, прозапальну реакцію сигналізації. ОС спонукає до вивільнення фактора некрозу пухлин- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) з пошкоджених клітин [46, 47]. Після зв'язування TNF- α з клітиною поверхневі рецептори TNF-ас активізують нуклеарний фактор запалення B (nuclear factor-inflamB, NF-inflamB), що призводить до подальшого продукування інших прозапальних цитокінів, особливо інтерлейкін-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β). Посилення регуляції запалення за допомогою нуклеарного фактора κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) — це, мабуть, головний етіологічний механізм для вікових хронічних станів із компонентом запального процесу. Підвищена концентрація прозапальних факторів призводить до посилення метаболізму в навколишніх здорових тканинах.

Одним із наслідків ОС на молекулярному рівні є ушкодження нуклеїнових кислот. Сьогодні, найбільш вивченим окислювальним ушкодженням ДНК рахується 8-ОН-дезоксигуанозин, який розглядається як біомаркер ОС. Поряд із цим, ознаками клітинного старіння вважається розвиток феномену

«передчасного старіння» з проявами нейрокогнітивного дефіциту в осіб похилого віку, основними причинами якого є атеросклероз сонних артерій, інсульт і атеросклеротичне ураження артерій інтракраніального відділу [47].

Можливості фармакологічної корекції ОС

Позитивний вплив сучасних препаратів, що використовуються в кардіологічній практиці, може бути обумовлений не тільки їх прямою дією, а й антиоксидантними й протизапальними ефектами. Відомо, що вільна сульфгідрильна група дозволяє інгібіторам ангіотензинперетворюючого ферменту нейтралізувати ВР [48, 49]. Каптоприл і активний метаболіт фозиноприла — фозиноприлат мають вільну сульфгідрильну групу. У порівняльному дослідженні зофеноприл, на відміну від еналаприлу, зменшував продукцію ВР в клітинах [50]. В іншому порівняльному дослідженні зофеноприл, на відміну від раміприлу, вірогідно зменшував кількість продуктів ПОЛ [48, 51]. Антагоністи рецепторів ангіотензину є досить ефективними інгібіторами ангіотензин-ІІ-залежної активації НАДФН-оксидази [48, 52].

У низці досліджень було доведено антиоксидантні властивості препаратів класу β -адреноблокаторів, зокрема карведілолу, небіволулу та лабеталолу [48]. Здатність карведілолу зв'язувати ВР і пригнічувати ПОЛ пояснюється наявністю в його молекулі карбазольної групи. У низці досліджень небіволуло показав здатність пригнічувати фермент НАДФН-оксидазу і безпосередньо зменшувати утворення АФК [53].

Відомо, що спіронолактон безпосередньо впливає на генерацію ВР у судинах, зменшуючи їх утворення і призводячи до зниження концентрації продуктів ПОЛ [48, 54].

В арсеналі позитивних плейотропних ефектів інгібіторів 3-гідрокси-3-метилглутарилкоензим А-редуктази — статинів доведено антиокислювальні властивості, які проявляються зниженням рівня ліпопротеїдів низької щільності в плазмі та зміною їх структури, що викликає підвищену стійкість ліпопротеїдів низької щільності до перекисного окислення. Статини пригнічують експресію проокисних ферментативних систем і модулюють експресію ферментів та інтермедіаторів

Огляди

з антиокисними властивостями. Крім того, пригнічуючи активацію гуанозинтрифосфатаз, вони можуть інгібувати НАДФН-оксидазу і, як результат, приводити до зниження генерації АФК [55].

Найбільш вивчена антиокислювальна дія статинів, яка пов'язана з їх впливом на обмін ізопреноїдів із пригніченням оксидазної активності лейкоцитів і гладком'язових клітин та зменшенням продукції ВР [48, 56]. В експериментальних умовах статини незалежно від своєї гіполіпідемічної дії, вірогідно перешкоджають підвищенню вмісту в плазмі крові малонового діальдегіду — маркера ОС і чинять сприятливий ефект на ремоделювання міокарда після інфаркту міокарда [48, 57].

Висновок

Таким чином, розуміння сучасних даних про системи, що беруть участь у формуванні та детоксикації АФК, взаємозв'язок між ОС та ССЗ, дозволить краще розуміти механізми розвитку та прогресування ССЗ, які виникають на фоні ОС, що сприятиме розробленню нових стратегій щодо покращення ендогенного антиоксидантного захисту, запобігання розвитку та прогресуванню ускладнень, смертності від ССЗ, особливо в пацієнтів високого та дуже високого серцево-судинного ризику.

Список використаної літератури

- Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015;4:180-3.
- Pignatelli P, Menichelli D, Pastori D, Violi F. Oxidative stress and cardiovascular disease: new insights. *Kardiol Pol* 2018;76(4):713-22.
- Cervantes Gracia K, Llanas-Cornejo D, Husi H. CVD and oxidative stress. *J Clin Med.* 2017;6(2):22.
- Капустин РВ, Аржанова ОН, Тиселько АВ. Оксидативный стресс у беременных с сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2017;20(6):461-71 (Kapustin RV, Arzhanova ON, Tiselko AV. Oxidative stress in pregnant women with diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2017;20(6):461-471. Russian).
- Казаків ЮМ, Чекаліна Ні, Петров ЄЄ. Місце евелору (ресвератролу) у антиоксидантній терапії. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2013;(4):236-42 (Kazakov YM, Chekalina NI, Petrov EE. The place of evelor (resveratrol) in antioxidant therapy. *Current problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy.* 2013;(4):236-42. Ukrainian).
- Petersen KS, Smith C. Ageing-associated oxidative stress and inflammation are alleviated by products from grapes. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:6236309.
- Violi F, Pignatelli P, Basili S. Nutrition, supplements, and vitamins in platelet function and bleeding. *Circulation.* 2010;121(8):1033-44.
- Violi F, Carnevale R, Loffredo L, Pignatelli P, Gallin JI. NADPH oxidase-2 and atherothrombosis: insight from chronic granulomatous disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(2):218-25.
- Garramone A, Cangemi R, Bresciani E, Carnevale R, Bartimoccia S, Fante E, et al. Early decrease of oxidative stress by non-invasive ventilation in patients with acute respiratory failure. *Intern Emerg Med.* 2018;13(2):183-90.
- Ковалёва ОН, Ащеулова ТВ, Герасимчук НН, Сафаргаліна-Корнілова НА. Роль оксидативного стресса в становлении и прогрессировании гипертонической болезни. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. 2015;(4):5-10 (Kovalyova ON, Ashcheulova TV, Gerasimchuk NN, Safargalina-Kornilova NA. *Belgorod State University Scientific bulletin Medicine Pharmacy.* 2015;(4):5-10. Russian).
- Попыхова ЭБ, Степанова ТВ, Лагутина ДД, Кириязи ТС, Иванов АН. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции. Проблемы эндокринологии. 2020;66(1):47-55 (Popyhova EB, Stepanova TV, Lagutina DD, Kiriazi TS, Ivanov AN. The role of diabetes in the onset and development of endothelial dysfunction. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(1):47-55. Russian).
- Neha K, Haider MR, Pathak A, Yar MS. Medicinal prospects of antioxidants: A review. *Eur J Med Chem.* 2019;178:687-704.
- Myung SK, Ju W, Cho B, Oh SW, Park SM, Koo BK, et al. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2013;346: f10.
- Dolinsky VW, Dyck JR. Calorie restriction and resveratrol in cardiovascular health and disease. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1812(11):1477-89.
- Пшеничникова В. Первичная профилактика инсульта. Врач. 2015;(12):17-20 (Pshenichnikova V. Primary prevention of stroke. *The Doctor.* 2015;(12):17-20. Russian).
- Lau DH, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Modifiable risk factors and atrial fibrillation. *Circulation.* 2017;136(6):583-96.
- Karam, BS, Chavez-Moreno A, Koh, W, Akar JG, Akar FG. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):120.
- Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2011;108(1):56-62.
- Baek YS, Yang PS, Kim TH, Uhm JS, Park J, Pak HN, et al. Associations of abdominal obesity and new-onset atrial fibrillation in the general population. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(6): e004705.
- Grundvold I, Bodegard J, Nilsson PM, Svennblad B, Johansson G, Östergren CJ, et al. Body weight and risk of atrial fibrillation in 7,169 patients with newly diagnosed type 2 diabetes; an observational study. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:5.
- Van Wagoner DR. Oxidative stress and inflammation in atrial fibrillation: role in pathogenesis and potential as a therapeutic target. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008;52(4):306-13.
- Gutierrez A, Van Wagoner DR. Oxidant and inflammatory mechanisms and targeted therapy in atrial fibrillation: an update. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015;66(6):523-9.
- da Silva RM. Influence of inflammation and atherosclerosis in atrial fibrillation. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(1):2.
- Duicu OM, Lighezan R, Sturza A, Balica R, Vaduva A, Feier H, et al. Assessment of mitochondrial dysfunction and monoamine oxidase contribution to oxidative stress in human diabetic hearts. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:8470394.
- Anderson EJ, Kypson AP, Rodriguez E, Anderson CA, Lehr EJ, Neuffer PD. Substrate-specific derangements in mitochondrial metabolism and redox balance in the atrium of the type 2 diabetic human heart. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(20):1891-8.
- Peiro C, Romacho T, Azcutia V, Villalobos L, Fernández E, Bolaños JP, et al. Inflammation, glucose, and vascular cell damage: the role of the pentose phosphate pathway. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15:82.
- Saito S, Teshima Y, Fukui A, Kondo H, Nishio S, Nakagawa M, et al. Glucose fluctuations increase the incidence of atrial fibrillation in diabetic rats. *Cardiovasc Res.* 2014;104(1):5-14.
- Wu N, Shen H, Liu H, Wang Y, Bai Y, Han P. Acute blood glucose fluctuation enhances rat aorta endothelial cell apoptosis, oxidative stress and pro-inflammatory cytokine expression in vivo. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15(1):109.
- Cheng YC, Sheen JM, Hu WL, Hung YC. Polyphenols and oxidative stress in atherosclerosis-related ischemic heart disease and stroke. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:8526438.

30. Гафуров БГ, Мубаракوف ШР. Роль нарушения метаболизма оксида азота в патогенезе цереброваскулярных заболеваний. Вестник экстренной медицины. 2015;(1):114-9 (Gafurov BG, Mubarakov ShR. The role of nitric oxide metabolism disorders in the pathogenesis of cerebrovascular diseases. The Bulletin of Emergency Medicine. 2015;(1):114-9. Russian).
31. Marchio P, Guerra-Ojeda S, Vila JM, Aldasoro M, Victor VM, Mauricio MD. Targeting early atherosclerosis: A focus on oxidative stress and inflammation. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019: 8563845.
32. Пученкова ОА, Надеждин СВ, Солдатов ВО, Жученко МА, Коршунова ДС, Кубекина МВ, и др. Изучение антиатеросклеротической и эндотелиопротективной активности пептидных агонистов гетерорецептора EPOR/CD131. Фармация и фармакология. 2020;8(2):100-11 (Puchenkova OA, Nadezhdin SV, Soldatov VO, Zhuchenko MA, Korshunova DS, Kubekina MV, et al. Study of antiatherosclerotic and endothelioprotective activity of EPOR/CD131 heteroreceptor peptide agonists. *Pharmacy and pharmacology*. 2020;8(2):100-11. Russian).
33. Аронов ДМ. Плейотропные эффекты статинов на современном этапе их изучения: фокус на аторвастатин. Часть III. Механизмы плейотропии статинов. *CardioСоматика*. 2013;4 (2):20-6 (Aronov DM. Pleiotropic effects of statins at the present stage of their study: a focus on atorvastatin. Part III. Mechanisms of pleiotropy of statins. *CardioSomatics*. 2013;4(2):20-6. Russian).
34. Надеев АД, Гончаров НВ. Активные формы кислорода в клетках сердечно-сосудистой системы. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2014;(4):80-94 (Nadeev AD, Goncharov NV. Reactive oxygen species in the cells of cardiovascular system. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2014;(4):80-94. Russian).
35. Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, Micolajczyk TP. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *J Physiol Pharmacol*. 2019;70(6):809-24.
36. Rudich A, Tirosh A, Potashnik R, Hemi R, Kanety H, Bashan N. Prolonged oxidative stress impairs insulin-induced GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes*. 1998;47(10):1562-9.
37. Maddux BA, See W, Lawrence JC, Goldfine AL, Goldfine ID, Evans JL. Protection against oxidative stress-induced insulin resistance in rat L6 muscle cells by micromolar concentrations of alpha-lipoic acid. *Diabetes*. 2001;50(2):404-10.
38. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114(12):1752-61.
39. Meigs JB, Larson MG, Fox CS, Keaney JF Jr, Vasani RS, Benjamin EJ. Association of oxidative stress, insulin resistance, and diabetes risk phenotypes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2529-35.
40. Gopaul NK, Manraj MD, Hébé A, Lee Kwai Yan S, Johnston A, Carrier MJ, et al. Oxidative stress could precede endothelial dysfunction and insulin resistance in Indian Mauritians with impaired glucose metabolism. *Diabetologia*. 2001;44(6):706-12.
41. Urakawa H, Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Morioka K, et al. Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(10):4673-6.
42. Соколова ЛК, Пушкарев ВМ. Перспективы использования ресвератрола для лечения сахарного диабета и его осложнений. *Международный эндокринологический журнал*. 2018;14(8):761-8 (Sokolova LK, Pushkarev VM. Perspectives for the use of resveratrol for the treatment of diabetes mellitus and its complications. *International Endocrinological Journal*. 2018;14(8):761-8. Russian).
43. Микаелян НП, Гурина АЕ, Смирнов ВВ, Микаелян АВ, Терентьев АА. Влияние оксидативного стресса на состояние инсулинсекретции и инсулинсвязывающей активности клеток крови при сахарном диабете и его осложнениях у детей. *Российский медицинский журнал*. 2016;22(4):189-93 (Mikaelyan NP, Gurina AE, Smirnov VV, Mikaelyan AV, Terentyev AA. The impact of oxidative stress on state of insulin secretion and insulin-binding activity of blood cells under diabetes mellitus and its complications in children. *Russian Medical Journal*. 2016;22(4):189-93. Russian).
44. Хасанов АХ, Бакиров БА, Давлетшин РА, Новикова ЛБ, Кудлай ДЛ. Ремоделирование сосудов с нарушением внутрисердечной гемодинамики у пациентов пожилой возрастной категории, сопряженное с клинико-кластерной, нейрокогнитивной и биомаркерной гетерогенностью при мультифокальном атеросклерозе. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):67-74 (Khasanov AKh, Bakirov BA, Davletshin RA, Novikova LB, Kudlay DA. Vascular remodeling with violations intracardiac hemodynamics in patients older age category, combined with the clinical-cluster, neurocognitive and biomarker heterogeneity in multifocal atherosclerosis. *Therapeutic archive*. 2020;92(12):67-74. Russian).
45. Мохорт ТВ, Мохорт ЕГ. Когнитивные нарушения и сахарный диабет: возможности предупреждения и лечения. *Медицинские новости*. 2014;12:6-10 (Mohort TV, Mohort EG. Cognitive impairment and diabetes mellitus: prevention and treatment. *Medical news*. 2014;12:6-10. Russian).
46. Душанова ГА, Мустапаева ГА, Оразалиева ДБ, Сабырханова СК, Толебаева ГЕ. Нейропротективная терапия оксидативного стресса при транзиторной ишемической атаке. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2016;2:207-10 (Dushanova GA, Mustapaeva GA, Orazalieva DB, Sabyrkanova SK, Tolebaeva GE. Neuroprotective therapy of oxidative stress in transient ischemic attack. *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2016;2: 207-10. Russian).
47. Labinskyy N, Csiszar A, Veress G, Stef G, Pacher P, Oroszi G, et al. Vascular dysfunction in aging: potential effects of resveratrol, an anti-inflammatory phytoestrogen. *Curr Med Chem*. 2006;13(9):989-96.
48. Палаткина ЛО, Корнеева ОН, Драпкина ОМ. Окислительный стресс – роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности, возможности коррекции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2012;11(6):91-94 (Palatkina LO, Korneeva ON, Drapkina OM. Oxidative stress, its role in the pathogenesis of chronic heart failure and potential methods of correction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(6):91-94. Russian).
49. Chopra M, McMurray J, Stewart J, Dargie HJ, Smith WE. Free radical scavenging: a potentially beneficial action of thiol-containing angiotensin converting enzyme inhibitors. *Biochem Soc Trans*. 1990;18(6):1184-5.
50. Cominacini L, Pasini A, Garbin U, Evangelista S, Crea AE, Tagliacozzi D, et al. Zofenopril inhibits the expression of adhesion molecules on endothelial cells by reducing reactive oxygen species. *Am J Hypertens*. 2002;15(10 Pt 1):891-5.
51. Pasini AF, Garbin U, Nava MC, Stranieri C, Pellegrini M, Boccioletti V, et al. Effect of sulfhydryl and non-sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelial function in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2007;20(4):443-50.
52. Cipollone F, Fazio M, Iezzi A, Pini B, Cuccurullo C, Zucchelli M, et al. Blockade of the angiotensin II type 1 receptor stabilizes atherosclerotic plaques in humans by inhibiting prostaglandin E2-dependent matrix metalloproteinase activity. *Circulation*. 2004;109(12):1482-8.
53. Mason PR, Kalinowski L, Jacob RF, Jacoby AM, Malinski T. Nebivolol reduces nitroxidative stress and restores nitric oxide bioavailability in endothelium of black Americans. *Circulation*. 2005;112(24):3795-801.
54. Беленков ЮН, Привалова ЕВ, Данилогорская ЮА. Оксидативный стресс при хронической сердечной недостаточности. Возможности фармакологической коррекции. *Кардиол серд.-сосуд хир*. 2009;1:4-9 (Belenkov YuN, Privalova EV, Danilogorskaya YuA. Oxidative stress at a chronic heart failure. Possibilities of pharmacological correction. *Cardiol Cardiovasc Surg*. 2009;1:4-9. Russian).
55. Аронов ДМ. Применение статинов в кардиологической практике. *Леч врач*. 2006;9:40-4 (Aronov DM. Application of statins in cardiological practice. *Attend Phys*. 2006;9:40-4. Russian).
56. Wassman S, Laufs U, Baumer AT, Müller K, Ahlbory K, Linz W, et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension*. 2001;37(6):1450-7.
57. Hussein O, Schlezinger S, Rosenblatt M, Keidar S, Aviram M. Reduced susceptibility of low-density lipoprotein (LDL) to lipid peroxidation after fluvastatin therapy is associated with the hypocholesterolemic effect of the drug and its binding to the LDL. *Atherosclerosis* 1997;128(1):11-8.

Огляди

Oxidative stress in patients with high cardiovascular risk**M.S. Cherska, Kh.M. Kukharchuk, O.A. Haiova**

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. According to the WHO, cardiovascular diseases (CVD) are one of the leading causes of premature death and disability, especially among people of working age. The development of CVD depends on factors that can be modified (cholesterol level, body weight, smoking and blood pressure) and those that cannot be modified (age, sex, and heredity). Oxidative stress (OS) plays a leading role among atherosclerotic risk factors such as arterial hypertension (AH), dyslipidemia, peripheral artery disease, metabolic syndrome, diabetes mellitus (DM), and obesity. OS and immunoinflammatory changes, which are part of the pathogenesis of cardiovascular dysfunction, can provoke each other by the principle of «vicious circle». CVD is much more common in patients with diabetes mellitus, and OS plays a leading role. Population studies have shown that 80% of patients with diabetes mellitus die from CVD. Against the background of hyperglycemia, OS is exacerbated, which leads to damage of β -cells of the islets of Langerhans and accelerates the progression of cardiovascular complications. Antioxidants are indicated to prevent and eliminate diseases caused by OS. In recent decades, a number of studies have focused on the exogenous inhibition of reactive oxygen species (ROS) by the addition of exogenous antioxidants, which has not always been effective. Therefore, strengthening the endogenous antioxidant capacity may be a more effective method of OS correction. The positive effect of modern drugs used in cardiac practice may be due not only to their direct action, but also antioxidant and anti-inflammatory effects. The article presents current data on the systems involved in the formation and detoxification of ROS, the relationship between OS and CVD, which will better understand the mechanisms of development and progression of CVD that occur against OS, to develop new strategies for improving endogenous antioxidant protection, preventing the development, progression of complications and CVD mortality, especially in patients at high and very high risk of CVD.

Keywords: oxidative stress, reactive oxygen species, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, atherosclerosis.

Оксидативный стресс у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском**М.С. Черская, Х.М. Кухарчук, О.А. Гаевая**

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин преждевременной смерти и инвалидности насе-

ления, особенно среди лиц трудоспособного возраста. Развитие ССЗ зависит от факторов, которые могут быть модифицированы (уровень холестерина, масса тела, курение и артериальное давление), и таких, которые не могут быть модифицированы (возраст, пол, наследственность). Ведущую роль среди атеросклеротических факторов риска, таких как артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, заболевания периферических артерий, метаболический синдром, сахарный диабет (СД) и ожирение играет оксидативный стресс (ОС). ОС и иммуновоспалительные изменения, которые являются звеньями патогенеза сердечно-сосудистой дисфункции, могут провоцировать друг друга по принципу «порочного круга». ССЗ гораздо чаще встречается у пациентов с СД, а ОС играет при этом ведущую роль. Популяционные исследования показали, что 80% пациентов с СД умирают от ССЗ. На фоне гипергликемии усиливается ОС, приводит к повреждению β -клеток островков Лангерганса и ускоряет прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений. Для предотвращения и устранения заболеваний, которые возникают вследствие ОС, показанными есть антиоксиданты. В течение последних десятилетий при изучении воздействий на ОС ряд исследований были нацелены на экзогенное ингибирование образования активных форм кислорода (АФК) добавлением экзогенных антиоксидантов, не всегда было эффективным. Поэтому укрепление эндогенной антиоксидантной способности может быть более эффективным методом коррекции ОС. Положительное влияние современных препаратов, используемых в кардиологической практике, может быть обусловлено не только их прямым действием, но и антиоксидантными и противовоспалительными эффектами. В статье представлены современные данные о системах, которые принимают участие в формировании и детоксикации АФК, взаимосвязь между ОС и ССЗ, что позволит лучше понимать механизмы развития и прогрессирования ССЗ, которые возникают на фоне ОС, разработать новые стратегии по улучшению эндогенной антиоксидантной защиты, предотвратить развитие, прогрессирование осложнений и смертности от ССЗ, особенно у пациентов высокого и очень высокого СС риска.

Ключевые слова: оксидативный стресс, активные формы кислорода, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, атеросклероз.

Для цитування: Черська МС, Кухарчук ХМ, Гайова ОА. Оксидативний стрес у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком. Ендокринологія. 2021;(3):287-295. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.287.

Адреса для листування: Черська Марія Сергіївна, emariya83@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Черська Марія Сергіївна, канд. мед. наук, завідувачка консультативно-діагностичного відділення, ORCID: 0000-0002-3689-2683; Кухарчук Христина Миколаївна, лікар функціональної діагностики консультативно-діагностичного відділення, ORCID: 0000-0002-2495-2693; Гайова Ольга Анатоліївна, лікар функціональної діагностики консультативно-діагностичного відділення, ORCID: 0000-0003-1309-1899.

Особистий внесок: Черська М.С. — керівництво, контроль, збір даних літератури, написання, редагування та остаточне затвердження статті; Кухарчук Х.М. — збір даних, написання та редагування статті; Гайова О.А. — збір даних, написання та редагування статті, підготовка статті до друку.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 26.05.2021 р.; перероблена 26.09.2021 р.; прийнята до друку 01.10.2021 р.; надрукована 20.10.2021 р.

For citation: Cherska MS, Kukharchuk KhM, Haiova OA. Oxidative stress in patients with high cardiovascular risk. *Endokrynologia*. 2021;(3):287-295. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.287.

Correspondence address: Cherska Maria Serhiivna, emariya83@gmail.com; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», 69 Vyshgorodska Street, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Cherska Maria Serhiivna, Cand. Sci. (Medicine), Head of Consultative and Diagnostic Department, ORCID: 0000-0002-3689-2683; Kukharchuk Khrystyna Mykolayivna, Doctor of functional diagnostics of Consultative and Diagnostic Department, ORCID: 0000-0002-2495-2693; Haiova Olha Anatoliyivna, Doctor of functional diagnostics of Consultative and Diagnostic Department, ORCID: 0000-0003-1309-1899.

Authors' contributions: M.S. Cherska — management, control of the article, writing, editing and final approval of the article; H.M. Kukharchuk — data collection, writing and editing articles; O.A. Haiova — data collection, writing and editing the article, preparation of the article for printing.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: the authors declared the absence of conflict of interest and financial obligations.

Article: received 26 May 2021; revised 26 September 2021; accepted 01 October 2021; published 20 October 2021.

Для цитування: Черская МС, Кухарчук ХН, Гаевая ОА. Оксидативный стресс у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. *Эндокринология*. 2021;(3):287-295. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.287.

Адрес для переписки: Черская Мария Сергеевна, emariya83@gmail.com; ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, Киев 04114, Украина.

Сведения об авторах: Черская Мария Сергеевна, канд. мед. наук, заведующая консультативно-диагностического отделения, ORCID: 0000-0002-3689-2683; Кухарчук Христина Николаевна, врач функциональной диагностики консультативно-диагностического отделения, ORCID: 0000-0002-2495-2693; Гаевая Ольга Анатольевна, врач функциональной диагностики консультативно-диагностического отделения, ORCID: 0000-0003-1309-1899.

Личный вклад: Черская М.С. — руководство, контроль, сбор данных литературы, написание, редактирование и окончательное утверждение статьи; Кухарчук Х.Н. — сбор данных, написание и редактирование статьи; Гаевая О.А. — сбор данных, написание и редактирование статьи, подготовка статьи к печати.

Финансирование: статья подготовлена в рамках бюджетного финансирования Национальной академии медицинских наук Украины.

Декларация по этике: авторы задекларировали отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

Статья: поступила в редакцию 26.05.2021 г.; переработана 26.09.2021 г.; принята в печать 01.10.2021 г.; напечатана 20.10.2021 г.

www.iem.net.ua/association
www.fb.com/EndoSchool
www.lavconsult.com.ua
e-mail: endoschool@ukr.net
+38 044 33 77 951

Науково-освітній проект **ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА**

2021

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Українська Асоціація клінічних ендокринологів
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П.Комісаренка НАМН України» (м.Київ)
Кафедра ендокринології НУОЗУ ім. П.Л.Шупика

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:

«LAV CONSULT»

ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, розгляд
клінічних випадків, майстер-класи

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, сімейні лікарі,
неврологи, хірурги

ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА-2021:

- лютий м.Київ
- квітень м.Ужгород
- червень м.Івано-Франківськ
- вересень м.Львів
- листопад м.Одеса

EndoSchool

ВИЙТИ З ТІНІ ДІАБЕТУ



Виробник:
Кусум Хелтхкер Пвт Лтд
тел.: 0(44) 495-82-88
www.kusum.ua

ДІАКОБАЛ, РП № UA/16294/01/01. **Склад.** *Діючі речовини:* метилкобаламін (methylcobalamin); 1 таблетка містить метилкобаламіну 500 мкг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання.** Периферична нейропатія. **Протипоказання.** Відома гіперчутливість до метилкобаламіну або до інших компонентів препарату. Еритремія, еритроцитоз. Новоутворення, крім випадків, що супроводжуються мегалобластною анемією та дефіцитом вітаміну B₁₂. Гострі тромбоемболічні захворювання. Стенокардія напруження високого функціонального класу. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Одночасне призначення з фолієвою кислотою покращує всмоктування та засвоєння метилкобаламіну. Не слід призначати одночасно інші препарати, які містять вітамін B₁₂. **Особливості застосування.** Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам із проявами алергії, захворюваннями печінки в анамнезі. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовують перорально дорослим. Рекомендована добова доза становить 1500 мкг (3 таблетки), яку розділяють на три прийоми. **Діти.** Застосування препарату протипоказано дітям (віком до 18 років). **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, діарея. З боку центральної нервової системи: подразливість, головний біль, запаморочення. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.** Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Форксіга (дапагліфлозин) зареєстровано в Україні для лікування пацієнтів із серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду

11.08.2021 р. до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Форксіга (дапагліфлозин) виробництва компанії «АстраЗенека» були внесені зміни у вигляді нового показання: «Лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду у дорослих пацієнтів» [1].

Дапагліфлозин (Форксіга) — перший у світі інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу, для якого було зареєстровано показання для лікування пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка ($\leq 40\%$) [2-5]. У рамках знакового дослідження III фази DAPA-HF продемонстровано, що застосування дапагліфлозину дозволяє досягти статистично достовірного і клінічно значущого зниження серцево-судинної смерті, госпіталізації з приводу серцевої недостатності (СН) та ургентного звернення з приводу СН порівняно з плацебо серед дорослих пацієнтів зі зниженою фракцією викиду незалежно від наявності цукрового діабету 2-го типу [6].

Згідно з результатами дослідження DAPA-HF, додавання препарату Форксіга до стандартної терапії у пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка ($\leq 40\%$) знижує ризик настання подій комбінованої точки: серцево-судинної смерті, госпіталізації з приводу СН та ургентного звернення в лікувальний заклад із приводу СН порівняно з плацебо на 26% (абсолютне зниження ризику (АЗР) 4,9% (частота подій на 100 пацієнто-років 11,6 і 15,6 відповідно; $p < 0,0001$) [6]. Дослідження показало, що для запобігання одній події (серцево-судинна смерть, госпіталізація з приводу СН та ургентне звернення в лікувальний заклад з приводу СН) потрібно пролікувати 21 пацієнта препаратом Форксіга [6].

Дапагліфлозин у дослідженні DAPA-HF продемонстрував зниження відносного ризику серцево-судинної та загальної смерті порівняно з плацебо на 18 та 17% відповідно [6]¹.

Профіль безпеки препарату Форксіга в дослідженні DAPA-HF відповідав вже встановленому профілю безпеки препарату. Результати дослідження DAPA-HF опубліковані в журналі «The New England Journal of Medicine» [6].

¹ Серцево-судинна смерть і загальна смертність доведені за допомогою регресійної моделі Кокса: відносний ризик 0,82 (95% довірчий інтервал 0,69-0,98) та 0,83 (95% довірчий інтервал 0,71-0,97) відповідно.

Про препарат Форксіга

Препарат Форксіга (дапагліфлозин) — селективний інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу для перорального застосування один раз на добу за наступними показаннями:

1. Лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2-го типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень:

- як монотерапія, коли застосування метформи-ну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу;
- у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування цукрового діабету 2-го типу.

2. Показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної СН зі зниженою фракцією викиду [1].

Про компанію «АстраЗенека»

«АстраЗенека» — міжнародна науково-орієнтована біофармацевтична компанія, націлена на дослідження, розробку і виведення на ринок рецептурних препаратів переважно в таких терапевтичних областях, як онкологія, кардіологія, нефрологія і метаболізм, респіраторні та аутоімунні захворювання. Компанія «АстраЗенека», що базується в Кембриджі (Великобританія), представлена більше ніж у 100 країнах світу, а її інноваційні препарати застосовують мільйони пацієнтів в усьому світі [7].

Для отримання додаткової інформації, будь ласка, звертайтеся в ТОВ «АстраЗенека Україна» за телефоном: +38 (044) 391-52-82, або за адресою: м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54.

Список використаної літератури:

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Форксіга. Рп. UA/13302/01/01, UA/13302/01/02 від 11.08.2021 р. № 1725. Термін дії р.п. необмежений з 30.11.2018 р.
2. FDA (2020) FDA approves new treatment for a type of heart failure <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-type-heart-failure>
3. EMA/CHMP (2020) Forxiga dapagliflozin https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-forxiga-ws-1737_en.pdf
4. <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-jardiance-empagliflozin-adults-living-heart-failure-reduced-ejection-fraction-5637.html>
5. https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-jardiance-ii-55_en.pdf
6. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E. et al. (2019) Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N. Engl. J. Med., 381(21): 1995–2008.
7. <https://www.astrazeneca.com/our-therapy-areas/biopharmaceuticals.html>