

СНИЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ СОВРЕМЕННОЙ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА: «ФЛОРЕНТИЙСКАЯ ЕРЕСЬ»

А.А. Александров*

Эндокринологический научный центр. 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

Снижение сердечно-сосудистых осложнений современной сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа: «флорентийская ересь»

А.А. Александров*

Эндокринологический научный центр. 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

Классические гипогликемические препараты включают бигуаниды, препараты сульфонилмочевины, меглитиниды, глитазоны и ингибиторы альфа-глюкозидазы. Современный алгоритм гипогликемической терапии на первой ступени предполагает изменение образа жизни и монотерапию метформином, на второй ступени – комбинированную терапию. Однако влияние комбинаций сахароснижающих препаратов на долгосрочный сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с сахарным диабетом 2 типа изучено недостаточно. Комбинированная терапия глибенкламидом и метформином может иметь неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты, в связи с чем необходимо избегать длительного ее применения у пациентов с коронарной болезнью сердца и разработать адекватные фармакологические подходы к коррекции гипергликемии.

Ключевые слова: сахарный диабет, комбинированная гипогликемическая терапия, метформин, препараты сульфонилмочевины.

РФК 2010;6(6):843-852

Reduction of cardiovascular complications of modern hypoglycemic therapy of diabetes mellitus type 2: "Florentine heresy"

A.A. Aleksandrov*

Endocrinological Scientific Centre. Dmitry Ulyanov ul. 11, Moscow, 117036 Russia

The classic hypoglycemic agents include biguanides, sulfonylurea drugs, meglitinides, glitazones and alpha-glucosidase inhibitors. Modern algorithm of hypoglycemic therapy in the first step considers lifestyle modification and metformin monotherapy, the second step – the combined therapy. However, the effect of combined hypoglycemic therapy on long-term cardiovascular prognosis in patients with type 2 diabetes mellitus is studied insufficiently. Combined therapy with glibenclamide and metformin can result in adverse cardiovascular effects, so that long term therapy should be avoided in patients with coronary heart disease. Adequate pharmacological approaches to hyperglycemia correction should be elaborated.

Key words: diabetes, hypoglycemic combined therapy, metformin, sulfonylurea drugs.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(6):843-852

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): endocar@mail.ru

Джироламо Савонарола – великий проповедник Флоренции, отлученный от церкви Папой Римским за свои высказывания, сожженный на костре в 1498 году, затем оправданный и с тех пор прославляемый христианской церковью.

Википедия

Введение

Классические неинсулиновые сахароснижающие препараты, применяемые для лечения сахарного диабета (СД) 2 типа, включают в себя 5 основных лекарственных групп: бигуаниды, препараты сульфонилмочевины, меглитиниды, глитазоны и ингибиторы альфа-глюкозидазы. В последние годы в терапию СД внедрены новые лекарственные средства – аналоги глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы дипептилпептидазы-4, агонисты рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (глитазары) и амилиноподобные препараты. Это в первую очередь связано с тем, что усилия по борьбе с высокой смертностью

[1] больных СД традиционно направлены на снижение степени гипергликемии [2], и контроль уровня глюкозы в крови доминирует в сознании и практике врачей над другими возможными аспектами лечения соответствующих больных.

Алгоритм гипогликемической терапии

Современный алгоритм сахароснижающей терапии (рис. 1), предложенный экспертами Американской Диабетической Ассоциации и Европейского Общества по Изучению Диабета, был опубликован в декабрьском номере «Diabetes Care» в 2008 г. [3]. Основные элементы подобного алгоритма включены и в новые рекомендации Российской Диабетологической Ассоциации 2009 г. [4]. Первая ступень данного алгоритма предполагает изменение образа жизни и монотерапию метформином. Вторая ступень – комбинированная терапия. Её первый обязательный компонент – метформин, тогда как вторая медикаментозная составляющая может варьировать. Наиболее обоснованной представляется комбинация метформина (сенситайзера инсулина) с препаратами сульфонилмочевины (стимулирующими секрецию инсулина).

В практике врачей всего мира в качестве сахарос-

Сведения об авторе:

Александров Андрей Алексеевич – д.м.н., проф., зав. кардиологическим отделением ЭНЦ



Рис. 1. Алгоритм сахароснижающей терапии, предложенный в 2008 г. экспертами Американской Диабетической Ассоциации и Европейского Общества по Изучению Диабета [3]

нижающей комбинации наиболее широко используется сочетание глибенкламида и метформина [5]. Эффективность такой комбинации подтверждена еще в 1990-х годах [6-8].

Одним из наиболее ярких примеров являются данные многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования (РКИ), проведенного в 2003 г. в 132 медицинских центрах США [9]. В исследовании сравнивали сахароснижающую эффективность монотерапии метформином, монотерапии глибенкламидом (в США – Глибурид) и комбинированной терапии метформином/глибенкламидом. В работу были включены данные о 513 больных СД 2 типа, у которых углеводный обмен не удавалось адекватно контролировать ($12\% \leq \text{HbA1c} < 7\%$) только диетой и физическими упражнениями. Больные получали либо монотерапию метформином (500 мг) или глибенкламидом (2,5 мг), либо сочетанную терапию метформином/глибенкламидом (250/1,25 мг). После 16-недельной сочетанной терапии метформином/глибенкламидом уровень исходного HbA1c снизился на 2,27% (рис. 2), после применения метформина – на 1,53%, глибенкламида – на 1,9% ($p=0,0003$). Уровня HbA1c < 7% в группе комбинированной терапии достигли 79% пациентов, в группе метформина – 62% и в группе глибенкламида – 68% (рис.3). Кроме того, при терапии метформином/глибенкламидом отмечалось большее снижение уровня глюкозы натощак и че-

рез 2 часа после приема пищи (рис. 4).

Интересно, что симптомы, подозрительные на гипогликемию, были отмечены у 17,7% больных, принимавших метформин, у 39,1% – глибенкламид и у 57,6% – комбинацию метформин/глибенкламид. При этом уровень глюкозы ≤ 50 мг% (2,8 ммоль/л) был отмечен, соответственно, только у 0,6%, 10,6% и у

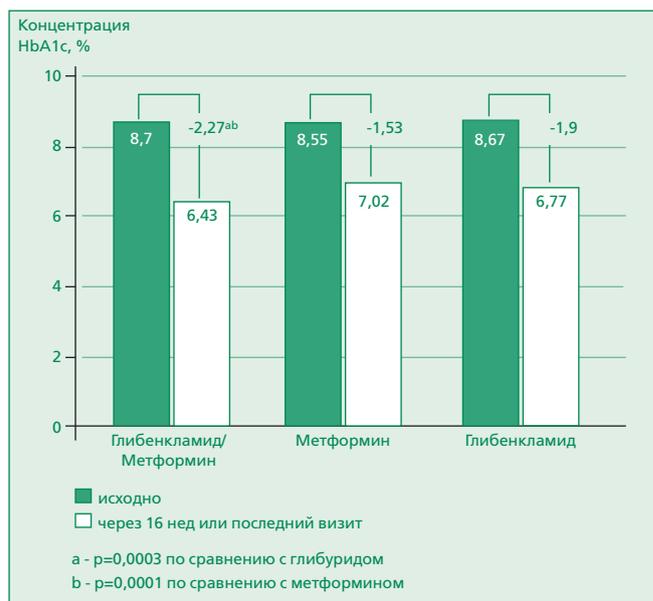


Рис. 2. Изменение концентрации HbA1c у больных СД 2 типа под влиянием 16-недельной терапии сахароснижающими препаратами [9]

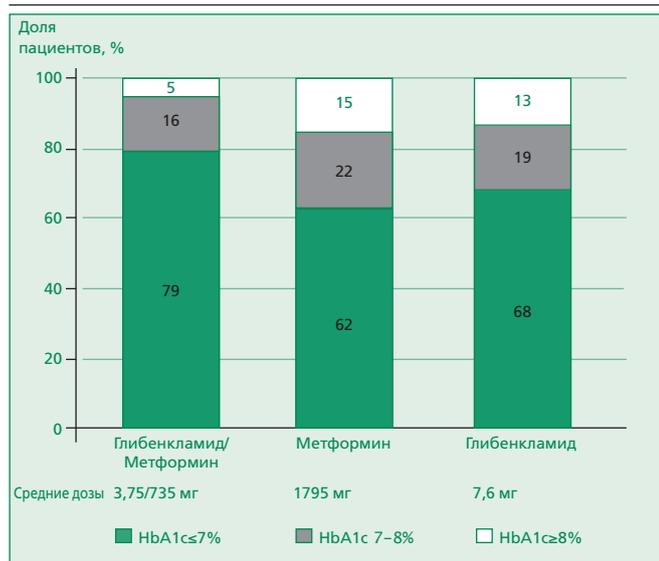


Рис.3. Распределение концентрации HbA1c в крови у больных СД 2 типа под влиянием 16-недельной терапии сахароснижающими препаратами [9]

11,2% больных. Таким образом, увеличение возможностей компенсации углеводного обмена при применении комбинированной терапии метформином/глибенкламидом не вызывает сомнений, но влияние такой терапии на долгосрочный сердечно-сосудистый прогноз больных СД 2 типа до сих изучено недостаточно [10].

Влияние комбинированной гипогликемической терапии на сердечно-сосудистый прогноз

В 1998 г. при анализе результатов РКИ "UK Prospective Diabetes Study" (UKPDS) было обнаружено, что общая смертность и смертность, связанная с диабетом, среди больных СД 2 типа, получавших комбинированное

лечение метформином и препаратами сульфонилмочевины, были, соответственно, на 96% и 60% выше аналогичных показателей среди больных, получавших только препараты сульфонилмочевины [11]. Комбинированную терапию применяли у больных, у которых ранее, несмотря на 7-летнюю монотерапию глибенкламидом или хлорпропамидом, не были достигнуты целевые показатели углеводного обмена. Полученные результаты вызвали недоверие и были расценены авторами как не отражающие объективную реальность. Существенную разницу в смертности исследователи объясняли «неестественно» низкой летальностью от серьезных сердечно-сосудистых осложнений, зафиксированной среди больных, получавших монотерапию препаратами сульфонилмочевины.

Ряд исследований 1999-2004 г. подтвердили данные UKPDS о повышенной смертности пациентов, получавших комбинированную терапию бигуанидами и препаратами сульфонилмочевины [12-14]. Так, в итальянском исследовании 1999 г. [15] (1967 больных СД 2 типа) комбинированное лечение препаратами сульфонилмочевины и бигуанидами привело к выраженному нарастанию относительного риска смертности больных от ишемической болезни сердца (ИБС) (ОР=2,49; 95% ДИ 0,96-6,50). Шведское исследование [14], результаты которого были опубликованы в 2000 г., включало в себя 169 больных, получавших комбинированное лечение метформином и препаратами сульфонилмочевины, и 741 пациента, получавшего только препараты сульфонилмочевины. Относительный риск (ОР) смертности от ИБС у больных на комбинированной терапии по сравнению с группой на монотерапии препаратами сульфонилмочевины был значительно выше и составлял 1,73 (95% ДИ 1,17-2,55). Соответствующий показатель для ОР смерти от инсульта

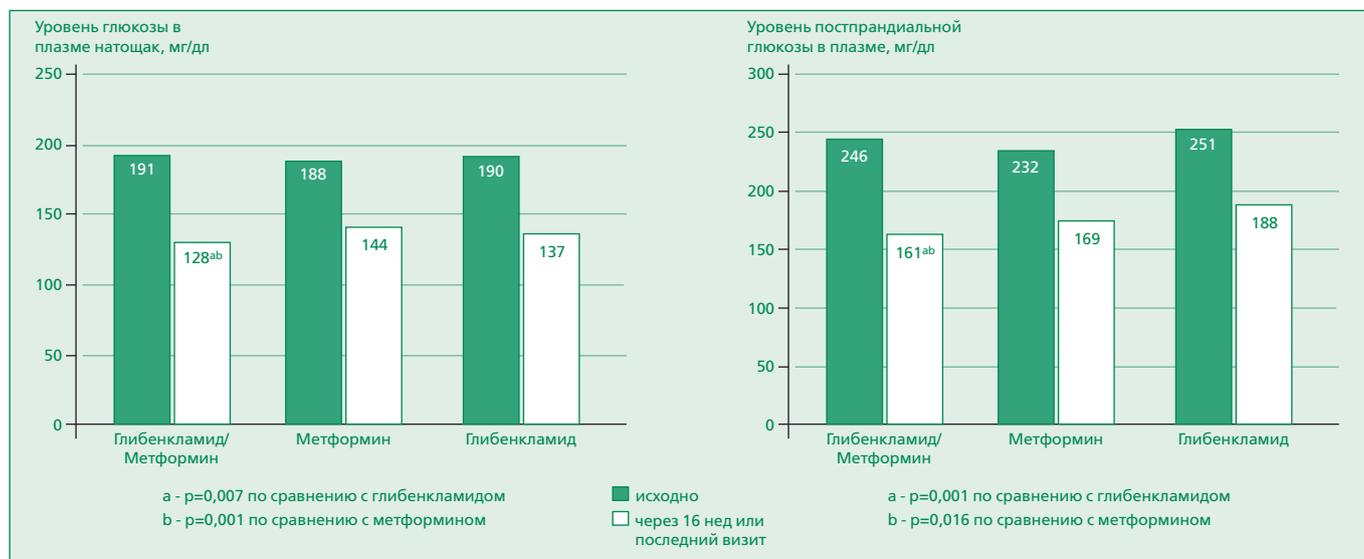


Рис. 4. Динамика гликемии у больных СД 2 типа под влиянием 16-недельной терапии сахароснижающими препаратами [9]

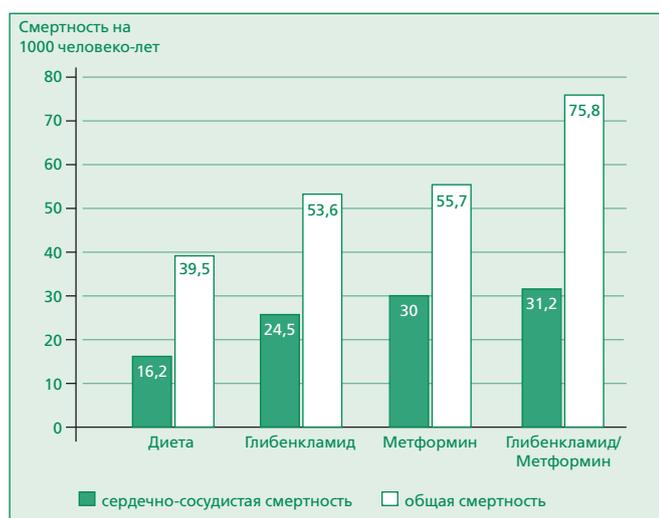


Рис. 5. Общая и сердечно-сосудистая смертность у больных СД 2 типа в зависимости от типа терапии [12]

был еще выше — 2,33 (95% ДИ 1,17-4,63). ОР смертности от причин, не связанных с ИБС и инсультом, был увеличен незначительно (1,17; 95% ДИ 0,73–1,89).

Результаты этих исследований показывают, что неблагоприятные последствия комбинированной терапии реализуются, в первую очередь, у больных СД 2 типа, страдающих ИБС.

Данные первого исследования, специально изучавшего влияние комбинированной терапии метформином/глибенкламидом на показатели смертности у больных СД, страдавших ИБС, были опубликованы в 2001 г. [12]. В исследование были включены 2 275 больных СД 2 типа и 9 047 больных без нарушений углеводного обмена в качестве группы сравнения. У всех больных были либо документально подтвержденный перенесенный инфаркт миокарда, либо стенокардия, верифицированная тестом с физической нагрузкой, данными радиоизотопного исследования или коронарографии. Из 2 275 больных СД 2 типа 990 пациентов находились только на диетическом лечении, 953 паци-

ента — на монотерапии глибенкламидом, 79 — на монотерапии метформином и 253 — на комбинированной терапии метформин/глибенкламид. Срок наблюдения за больными колебался от 6,2 до 9,0 лет (в среднем $7,7 \pm 1,5$ лет). Наиболее низкие показатели общей и сердечно-сосудистой смертности отмечались у больных на диетическом лечении, промежуточные показатели — при монотерапии метформином или глибенкламидом, а самая высокая общая и сердечно-сосудистая смертность — при комбинированной терапии метформином/глибенкламидом (рис. 5).

Интересно, что при комбинированной терапии наибольшая смертность отмечалась среди больных с признаками хронической сердечной недостаточности (ХСН) I-IV ФК по NYHA, независимо от наличия или отсутствия перенесенного инфаркта миокарда, стенокардии или артериальной гипертонии (АГ). У больных на комбинированной терапии с ХСН II ФК по NYHA общая смертность была на 33% выше, чем у больных на глибенкламиде и на 100% выше, чем у пациентов на диете или на метформине (табл. 1).

В другом итальянском исследовании [13], изучавшем влияние низкодозовых комбинаций препаратов сульфаниламочевины и бигуанидов на смертность больных СД 2 типа, было подтверждено неблагоприятное влияние такой терапии на сердечно-сосудистую смертность. В это исследование были включены 927 больных, 376 из которых получали комбинацию препаратов сульфаниламочевины (глибенкламид или хлорпропамид) и бигуанидов (метформин или фенформин). Пациенты ($n=150$), находившиеся на комбинированной терапии, дополнительно получали инсулин. Средняя длительность наблюдения за больными составила 55,1 мес. Годовая смертность больных на комбинированной терапии была достоверно выше, чем среди всех остальных пациентов (5,79% vs 3,76%; $p<0,05$). При исключении больных, получающих инсулин, ОР смерти пациентов на комбинированной терапии становился еще более высоким (рис. 6).

Таблица 1. Общая смертность на 1000 человеко-лет у больных СД 2 типа в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе инфаркта миокарда, стенокардии, ХСН и АГ [12]

Осложнения		Диета	Глибенкламид	Метформин	Комбинированное лечение*
Инфаркт миокарда	• Да	43,5	58,4	74,4	79,5
	• Нет	29,9	40	18,1	63,2
Стенокардия	• Да	43,6	53,9	57,2	86,4
	• Нет	33	53	53,5	59,3
ФК по NYHA	• I	33,3	46,4	60,2	62,4
	• II	53,8	71	54,1	107,6
АГ	• Да	51,5	59,1	22,9	83,9
	• Нет	31,2	49,7	85,1	69,6

* — Пациенты, получающие глибенкламид и метформин одновременно

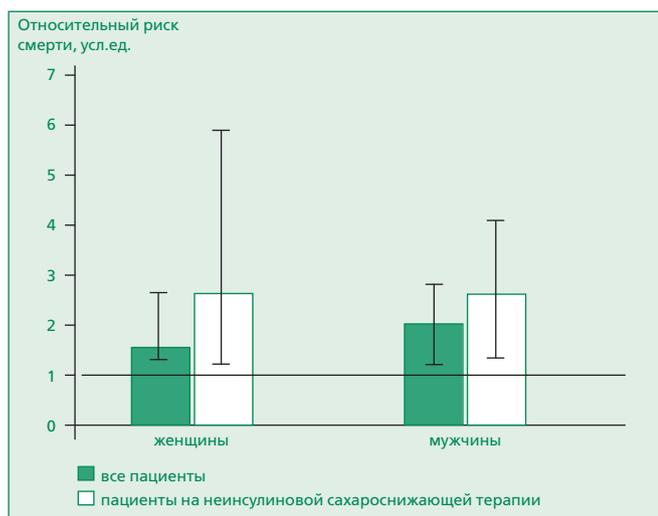


Рис.6. Относительный риск смерти (с 95% ДИ) у пациентов на комбинированной терапии по сравнению с остальными больными [13]

Особенно впечатляющие различия в смертности были получены при сравнении с больными, которые до включения в исследование не получали никакой сахароснижающей фармакотерапии. Годовая смертность больных, которым после включения в исследование сразу назначалась низкодозовая комбинированная терапия препаратами сульфонилмочевины и бигуанидами, составила 13,1%. В то же время, у всех больных на монотерапии, также исходно не получавших сахароснижающих препаратов, смертность не превышала 2,7%. Эти результаты — одно из лучших опровержений гипотезы о том, что повышенная смертность больных, получающих комбинированную терапию, связана с исходно более тяжелым течением СД [14].

Необходимо подчеркнуть, однако, что не во всех исследованиях по влиянию комбинированной терапии бигуанидами и препаратами сульфонилмочевины на смертность больных СД 2 типа были получены одинаковые результаты.

Так, исследование, проведенное в Великобритании, основывалось на общенациональном регистре, обобщающем данные 263 врачей общей практики [29]. Кроме характера медикаментозного лечения учитывался возраст больного в начале медикаментозной терапии, пол, время начала терапии, наличие ИБС или прием сердечно-сосудистых препаратов. В исследование вошли больные, получавшие в начале медикаментозного лечения СД только пероральные сахароснижающие препараты сульфонилмочевины или метформина. В начале лечения только препараты сульфонилмочевины получали 8 488 человек, 1 868 из которых в дальнейшем были переведены на комбинированную терапию препаратами сульфонилмочевины и метформином. Среди 3099 больных, изначально получавших монотерапию метформином, 867 впоследствии стали принимать

его в комбинации с препаратами сульфонилмочевины.

Больные, принимавшие препараты сульфонилмочевины, по сравнению с пациентами, которым впоследствии дополнительно назначался метформин, были более пожилого возраста, среди них преобладали мужчины, они чаще страдали ИБС и чаще принимали сердечно-сосудистые препараты. Показатель смертности среди первых составил 58,56, а среди вторых — 39,75 на 1000 человеко-лет. Риск смертности, рассчитанный с учетом сопутствующих факторов, не различался у больных данных групп, составляя 1,06 (95% ДИ 0,85-1,31, $p=0,616$).

Таким образом, переход с препаратов сульфонилмочевины на комбинированную терапию формально не привел к увеличению риска смертности. При этом, однако, не отмечено и снижения такого риска. Более того, если группа пациентов на препаратах сульфонилмочевины была клинически тяжелее, то отсутствие реального различия по риску смерти могло бы отражать неблагоприятное воздействие комбинированной терапии на общую смертность более легкой группы больных СД 2 типа. Следовательно, небольшой рост риска смертности на фоне комбинированной терапии все же возможен в отдельных группах больных при одновременном улучшении данного показателя в других группах. Возникает ощущение, что ухудшение показателя смертности при комбинированном лечении можно в первую очередь ожидать у больных СД с исходной ИБС.

Канадское исследование, основанное на 5-летних данных регистра провинции Саскачеван, включало 2138 больных СД 2 типа, находящихся на монотерапии препаратами сульфонилмочевины, 923 больных на монотерапии метформином и 1081 больного на комбинированной терапии этими препаратами [16]. При оценке результатов лечения использовались показатели смертности и частоты сердечно-сосудистой госпитализации, не сопровождавшейся летальным исходом. При комбинированной терапии частота сердечно-сосудистой госпитализации больных была выше, чем при монотерапии препаратами сульфонилмочевины, но смертность при этом оказалась значительно ниже. Противоречивость данных не позволила авторам сделать конкретные выводы о влиянии комбинированной терапии СД 2 типа на прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний.

Отмеченные противоречия, возможно, объясняются тем, что при комбинированной терапии в качестве основных препаратов сульфонилмочевины использовались различные средства. Так, в европейских работах, отметивших увеличение смертности, препараты сульфонилмочевины были представлены преимущественно глибенкламидом. В то же время, в британско-канадских работах, не подтвердивших этот эффект, дан-

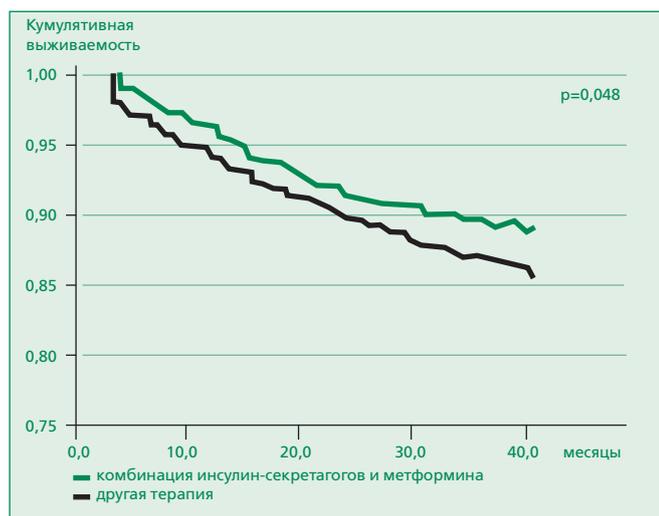


Рис. 7. Кривые накопленной выживаемости (Каплана-Мейера) у больных СД 2 типа на различной сахароснижающей терапии [17]

ное средство занимало малую долю среди всех препаратов сульфонилмочевины.

Одно из последних исследований, посвященных оценке смертности больных СД 2 типа на фоне комбинированной терапии метформином и различными секретогогами инсулина, было проведено группой ученых из Университета Флоренции [17]. В нем не только оценивалась роль комбинированной терапии вообще, но и выяснялся уровень сердечно-сосудистой безопасности каждого отдельного препарата сульфонилмочевины. В обсервационном когортном исследовании приняли участие 2002 амбулаторных больных (1004 женщины и 998 мужчин) с установленным диагнозом СД 2 типа, наблюдавшихся с 1 января 1993 по 31 августа 2001 г. При первом посещении у всех пациентов регистрировали вес, рост и артериальное давление, определяли уровни HbA1c, креатинина, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов в крови. В порции суточной мочи исследовали содержание альбумина. Диагноз ИБС устанавливали при наличии ранее верифицированного инфаркта миокарда, явлений стенокардии или электрокардиологических признаков ИБС, выявленных в соответствии с принципами Миннесотского кода [18]. Тяжесть сопутствующих заболеваний оценивали с помощью индекса Чарлсона [19]. Информация об общей смертности больных за 3-летний период после первого визита поступала из Управления Городского Флорентийского Регистра.

Ко времени первого визита 696 (34,8%) больных получали комбинацию секретогогов инсулина (469 – глибенкламид; 16 – хлорпропамид; 17 – гликлазид; 85 – глимепирид; 109 – репаглинид) с бигуанидами (539 – метформин; 157 – фенформин). В группе больных, получавших секретогоги и бигуаниды 273 (39,2%)

пациента получали также инсулин.

Среди остальных больных 188 (14,4%) получали только препараты сульфонилмочевины или репаглинид; 358 (27,4%) – только метформин; 538 (41,2%) – только инсулин. Кроме того, 15 (1,1%) больных получали комбинацию инсулина и препаратов сульфонилмочевины; 118 (9,1%) – комбинацию инсулина и метформина; 8 (0,6%) – комбинацию акарбозы и препаратов сульфонилмочевины; 4 (0,3%) – тиазолидиндионы и метформин, а 77 (5,9%) – вообще не получали сахароснижающие препараты.

Больные, находящиеся на комбинированной терапии бигуанидами и секретогогами инсулина, по сравнению со всеми остальными пациентами имели большую продолжительность СД, более высокие уровни триглицеридов и HbA1c, а также более низкий уровень холестерина ЛПВП. Кроме того, они чаще получали инсулин и у них чаще регистрировались АГ (62,2 vs 55,1%; $p < 0,01$), микроальбуминурия (32,0 vs 20,1%; $p < 0,01$), заболевания печени (15,3 vs 8,0%; $p < 0,01$), перенесенный инсульт (5,6 vs 4,5%; $p < 0,05$).

Средняя продолжительность наблюдения за больными составила $31,4 \pm 10,4$ мес. Девяносто четыре человека (4,6%) выпали из последующего наблюдения. За 3-летний период было зафиксировано 295 смертей.

У больных, получавших комбинированное лечение препаратами сульфонилмочевины и бигуанидами, отмечена более высокая смертность (6,4 vs 5,2%; $p < 0,05$) по сравнению со всеми другими больными (рис. 7).

Исследователи провели регрессионный анализ Кокса с учетом возраста, длительности диабета, индекса Чарлсона, индекса массы тела, общего холестерина и холестерина ЛПВП, HbA1c, терапии инсулином, доз мет-

Таблица 2. Предикторы 3-летней смертности по данным анализа Cox, скорректированного по сопутствующим факторам

Параметр	Экспонента (B)	95% ДИ	p
Возраст, лет	1,079	1,063-1,095	<0,0001
Пол (женщины)	0,854	0,661-1,103	0,854
Длительность СД	1,001	0,989-1,012	0,931
HbA1c	1,052	0,982-1,128	0,147
ИМТ	0,998	0,969-1,028	0,886
Общий холестерин	0,999	0,999-1,002	0,482
Индекс Чарлсона	1,221	1,143-1,305	<0,0001
Антиагреганты (да)	0,674	0,430-1,057	0,086
АПФ-ингибиторы (да)	0,692	0,435-1,100	0,120
Статины (да)	0,628	0,280-1,408	0,260
Метформин (да)	0,789	0,659-0,945	0,010
Сульфонилмочевина/ бигуаниды (да)	1,451	1,091-1,923	<0,010

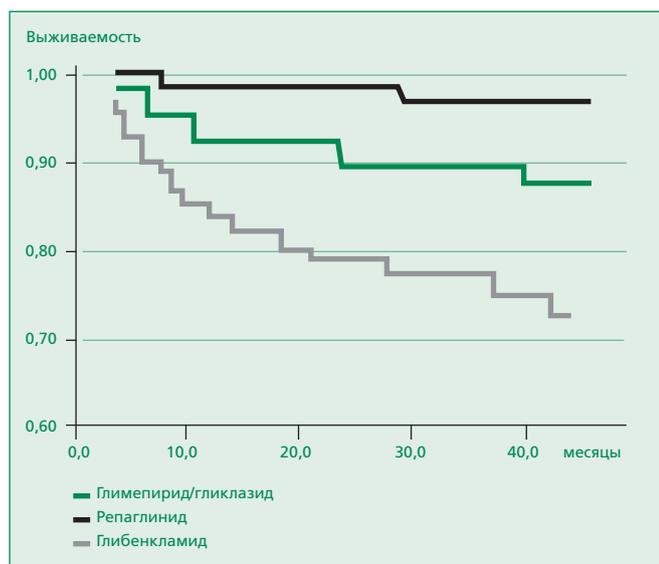


Рис. 8. Кривые накопленной выживаемости (Каплана-Мейера) у больных СД 2 типа, получающих комбинированную терапию метформинном с различными инсулин-секретагогами [17]

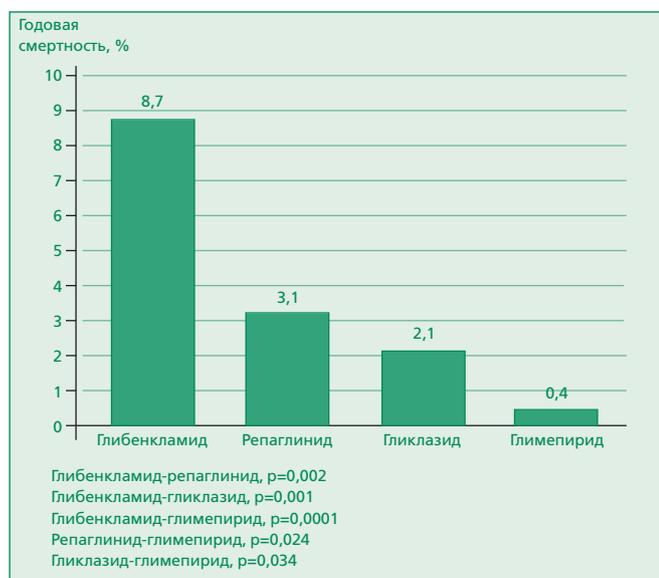


Рис. 9. Годовая смертность больных СД 2 типа при применении комбинированной терапии метформинном с различными типами инсулин-секретагогов [17]

формина, аспирина, статинов, ингибиторов АПФ и комбинированной терапии препаратами сульфонилмочевины/бигуанидов (табл. 2).

Даже после поправки на сопутствующие факторы комбинированная терапия сульфонилмочевинной/бигуанидами ассоциировалась с более высоким показателем смертности ($p=0,01$). Кроме того, повышенная смертность отмечалась при терапии инсулином, тогда как более высокие дозы метформина сочетались с

лучшими показателями выживаемости.

После исключения из анализа больных, получавших инсулин, комбинированная терапия сульфонилмочевина/бигуаниды по-прежнему ассоциировалась с более высокой накопленной смертностью (14,1 vs 8,4%; $p<0,05$). Это различие сохранялось и после проведения многомерного анализа Кокса, скорректированного по сопутствующим факторам (ОР 1,95 [1,04-3,62]; $p<0,05$).

С целью выяснения различий в смертности больных, леченных различными секретагогами инсулина в комбинации с бигуанидами, у пациентов, получавших глибенкламид, гликлазид, репаглинид и глимепирид в комбинации с метформинном, был использован анализ выживаемости по Каплан-Мейеру (рис. 8).

Больные, получавшие комбинированную терапию с фенформинном или хлорпропамидом, были исключены из анализа из-за недостаточного для статистического анализа их числа.

Терапия глибенкламидом ассоциировалась с достоверно более высокой годовой смертностью (8,7%) по сравнению с репаглинидом (3,1%, $p=0,002$), гликлазидом (2,1%, $p=0,001$) и глимепиридом (0,4%, $p<0,0001$) (рис. 9).

У пациентов, получавших репаглинид или гликлазид в сочетании с метформинном, годовая смертность была выше, чем у больных на комбинированной терапии с глимепиридом (соответственно, $p=0,024$ и $0,034$). В то же время, различия в смертности между больными, получавшими репаглинид и гликлазид, не были статистически достоверны.

Многомерный анализ Кокса ещё раз подтвердил более высокую смертность больных, находящихся на комбинированном лечении глибенкламидом/метформинном по сравнению с теми, кто получал комбинацию метформина с другими секретагогами инсулина (ОР 2,09 [1,07; 4,11]). Возраст, уровень HbA1c и тяжесть сопутствующих заболеваний также оказались независимыми предикторами повышенной смертности у больных, получающих комбинированную терапию инсулин-секретагогами и метформинном (рис. 10).

Заключение

Целесообразность комбинации секретагогов инсулина с его сенситайзерами для контроля уровня глюкозы у большинства больных СД 2 типа имеет серьезные основания. Сочетанное применение препаратов сульфонилмочевины и метформина в качестве современного алгоритма сахароснижающей терапии является эффективным методом такого контроля. Флорентийское исследование еще раз подтвердило, что чем лучше компенсация углеводного обмена и меньше уровень HbA1c, достигнутый на терапии сульфонилмочевинной/метформинном, тем меньше смертность больных СД 2 типа.

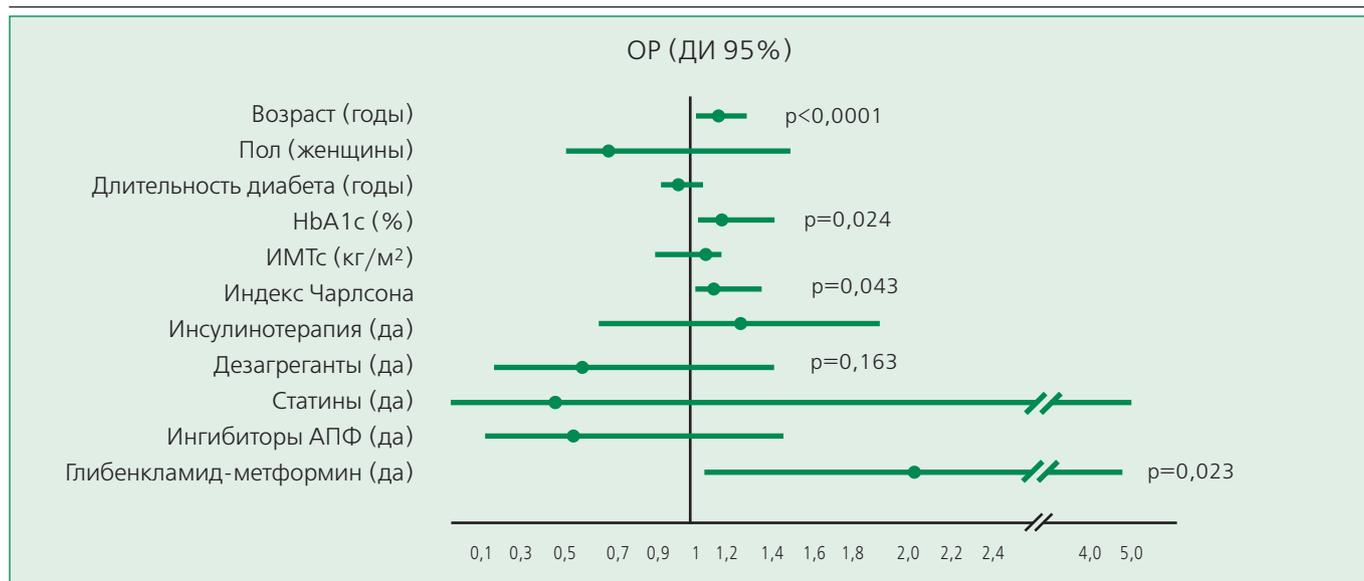


Рис. 10. Влияние сопутствующих факторов на относительный риск сердечно-сосудистых осложнений у больных, леченных комбинацией метформина и инсулин-секретогогов (по данным регрессионного многомерного анализа Cox) [17]

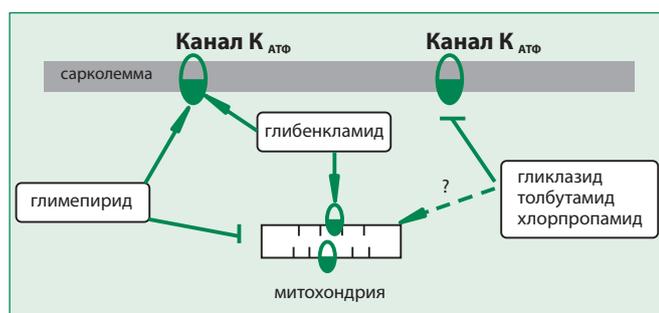


Рис. 11. Схема взаимодействия различных препаратов сульфонилмочевины с рецепторами K^{+}_{ATP} -каналов миокардиоцитов (стрелки — блокирующее действие; T-образные линии — отсутствие блокирующего действия) [28]

Однако, по данным того же исследования, благоприятное влияние компенсации углеводного обмена на смертность менее выражено у больных с сопутствующими тяжелыми заболеваниями. Еще авторы UKPDS отметили, что комбинированная терапия метформином/препаратами сульфонилмочевины, хотя и увеличивала смертность больных СД 2 типа, не приводила к нарастанию заболеваемости ИБС [11]. Возможно, это связано с тем, что бигуаниды и препараты сульфонилмочевины уменьшают достигаемый с их помощью благоприятный эффект на углеводный обмен за счет их нежелательного воздействия на сердечно-сосудистую систему больных СД 2 типа.

На клеточном уровне препараты сульфонилмочевины блокируют АТФ-зависимые калиевые каналы. Этот эффект на уровне поджелудочной железы определяет инсулинотропное действие препаратов сульфонилмоче-

вины, а на уровне миокарда может оказывать нежелательное воздействие [18,19]. Препараты сульфонилмочевины могут снижать миокардиальный кровоток в состоянии покоя [20], нарушать восстановление сократительной способности миокарда после экспериментальной ишемии [21], увеличивать зону инфаркта миокарда [22], оказывать проаритмический эффект [23]. Они также способны блокировать процессы ишемического «прекондиционирования» у экспериментальных животных [24], увеличивать раннюю смертность больных СД после прямой ангиопластики при остром инфаркте миокарда [25] и ухудшать прогноз больных СД 2 типа, получавших эти препараты в остром периоде инфаркта миокарда [26].

Подобные свойства препаратов сульфонилмочевины не могут рассматриваться как класс-эффект. Например, свойства препарата первой генерации толбутамида нельзя автоматически переносить на глибенкламид — препарат второй генерации. Последний, хотя и обладает доказанными блокирующими свойствами в отношении «ишемического preconditionирования» [27], проявляет и отчетливо выраженное противоритмическое действие [18].

Известно, что отдельные препараты сульфонилмочевины по-разному влияют не только на ритм сердца, но и на метаболическую адаптацию миокарда к ишемии. Этот процесс, активизируемый при открытых АТФ-зависимых калиевых каналах в мембранах миокарда, полностью подавляется глибенкламидом, блокирующим все виды K^{+}_{ATP} -каналов. Однако он не повреждается гликлазидом, оставляющим открытыми K^{+}_{ATP} -каналы наружных сарколемальных мембран миокарда, и остается еще более сохранным при при-

менении глимепирида, оставляющим открытыми K^+_{ATP} -каналы мембран миокардиальных митохондрий [28] (рис. 11). Разное воздействие препаратов сульфанилмочевины на процесс «прекондиционирования» неоднократно было подтверждено в клинических исследованиях [27,30]. С этой точки зрения, достаточно хорошо объяснимо, почему при использовании в комбинированной терапии глибенкламида отмечается наибольшая смертность больных СД, а при использовании глимепирида – наименьшая.

Еще один механизм влияния препаратов сульфонилмочевины на сердечно-сосудистую смертность больных СД 2 типа может быть связан с разной частотой возникновения гипогликемий при использовании таких препаратов. Специальное упоминание об этом отличии глибенкламида от глимепирида и гликлазида имеется в заключении экспертной группы Американской Диабетической Ассоциации и Европейского Общества по Изучению Диабета от 2008 г. [3]. Оно гласит: «Прием хлорпропамида и глибенкламида сопровождается значительно большим риском гипогликемий, чем терапия другими препаратами сульфонилмочевины второй генерации (гликлазида, глимепирида и глипизида и их модифицированных форм), применение которых более желательно». Желательно не в последнюю очередь потому что, как теперь известно, гипогликемия является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности [31], особенно для больных ИБС.

Отмечено, что количество гипогликемий при комбинированном применении метформина и препаратов сульфонилмочевины больше, чем при монотерапии препаратами сульфонилмочевины [32-34]. Соответственно, комбинация метформина с более «гипогликемически опасными» препаратами сульфонилмочевины оказывается рискованнее. Понятно, что в подобной ситуации именно больные ИБС становятся наиболее уязвимой группой риска, в первую очередь вследствие внезапной смерти.

Менее известны работы, описывающие нежелательные последствия применения одних только бигуанидов у больных СД 2 типа, страдающих ИБС. Так при хроническом приеме метформина часто возникают желудочно-кишечные расстройства (диарея), нарушения всасывания витаминов группы В и фолатов [35]. Дефицит этих факторов ведет к увеличению в плазме уровня гомоцистеина, который ускоряет прогрессирование сосудистых поражений за счет неблагоприятного воздействия на тромбоциты, факторы свертывания крови и эндотелий сосудов [36]. Связь между уровнем гомоцистеина и общей смертностью больных ИБС хорошо известна [37].

Пока неясно, можно ли придавать серьезное значение данному механизму действия метформина, но умалчивать о возможном повышении смертности при

применении метформина у больных с ИБС [38,39] представляется малодушным лицемерием. Во всяком случае, высказанные предостережения об использовании метформина у больных СД 2 типа, имеющих заболевания сердца [8,12], не могут быть игнорированы.

В 1970-е годы обсуждалась возможная связь приема еще одного бигуанида (фенформина) с повышенной сердечно-сосудистой смертностью больных СД 2 типа [40]. Результаты University Groupb Diabetes Program указывали на то, что лечение фенформинном, как и лечение препаратами сульфонилмочевины, у больных СД 2 типа может приводить к более высокой смертности, чем лечение инсулином. Однако небольшая продолжительность исследования не позволяла четко интерпретировать полученные результаты [41].

Предположение E. Mannucci о том, что бигуаниды (метформин) могут модифицировать эффект препаратов сульфонилмочевины, воздействуя на их взаимосвязь с K^+_{ATP} -каналами миокарда, и ухудшать течение процесса ишемического «прекондиционирования», пока не имеет оснований [17]. Однако это предположение свидетельствует об актуальности решения данной проблемы.

Приведенные эпидемиологические результаты, несомненно, заслуживают внимания практических врачей при выборе наиболее безопасных комбинаций препаратов сульфонилмочевины и метформина у больных СД 2 типа, у которых компенсация не достигается с помощью монотерапии.

Завершить этот аналитический обзор хотелось бы высказываниями двух известных энтузиастов, затративших много усилий на изучение кардиологических последствий применения неинсулиновой сахароснижающей терапии у больных СД 2 типа и заболеваниями сердца [42].

«Современные данные указывают на то, что комбинированная терапия глибенкламидом и метформинном, возможно, обладает специфическим побочным риском, и ее применения необходимо избегать при длительном лечении больных СД 2 типа, страдающих коронарной болезнью сердца».

«Должны быть разработаны специализированные сахароснижающие фармакологические подходы для достижения оптимального лечения больных СД 2 типа с заболеваниями сердца. В данном контексте необходимо тщательно учитывать, является ли ведущим клиническим состоянием этих больных коронарная болезнь сердца или явления застойной сердечной недостаточности».

Возвращаясь к «флорентийской ереси», можно только сказать что слухи о флорентийском монахе с горящими глазами, чьи слова бередили душу и жгли как каленым железом, разлетелись и за пределы Италии. Звучали они и в России, где одним из наиболее ис-

кренних почитателей флорентийского проповедника был преподобный Максим Грек, сам неоднократно проявлявший чудесную силу внутреннего духа. На наших

глазах Флоренция в который уже раз за свою историю вновь становится источником нового знания и страстного импульса к совершенству.

Литература

- Hambly R.I., Sherman L., Mehta J., Aintablian A. Reappraisal of the role of the diabetic state in coronary artery disease. *Chest* 1976; 70(2): 251-257.
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329(11): 977-986.
- Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31(1): 173-5.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., editors. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. 4th ed. Moscow, 2009. Russian. (Дедов И.И., Шестакова М.В., редакторы. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 4-е изд. М., 2009).
- The pharmacological treatment of hyperglycemia in NIDDM. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1995; 18(11): 1510-8.
- Hermann L.S., Schersten B., Bitzen P.O. et al. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care* 1994; 17(10): 1100-1109.
- Hermann L.S., Schersten B., Melander A. Antihyperglycaemic efficacy, response prediction and dose-response relations of treatment with metformin and sulphonylurea, alone and in primary combination. *Diabet Med* 1994; 11(10): 953-60.
- DeFronzo R.A., Goodman A.M. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The multicenter metformin study group. *N Engl J Med* 1995; 333(9): 541-549.
- Garber A.J., Donovan D.S. Jr, Dandona P. et al. Efficacy of glyburide/metformin tablets compared with initial monotherapy in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(8): 3598-3604.
- Nathan D.M. Some answers, more controversy, from UKPDS. United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Lancet* 1998; 352(9131): 832-833.
- UK Perspective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352(9131): 854-865.
- Fisman E.Z., Tenenbaum A., Boyko V. et al. Oral antidiabetic treatment in patients with coronary disease: time-related increased mortality on combined gliburide/metformin therapy over a 7.7-year follow-up. *Clin Cardiol* 2001; 24(2): 151-158.
- Mannucci E., Monami M., Masotti G., Marchionni N. All-cause mortality in diabetic patients treated with combination of sulfonylureas and biguanides. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20(1): 44-47.
- Olsson J., Lindberg G., Gottsater M. et al. Increased mortality in type 2 diabetic patients using sulfonylurea and metformin in combination: a population-based observational study. *Diabetologia* 2000; 43(5): 558-560.
- Bruno G., Merletti F., Boffetta P. et al. Impact of glycaemic control, hypertension and insulin treatment on general and cause-specific mortality: an Italian population-based cohort of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42(3): 297-301.
- Johnson J.A., Simpson S.H., Toth E.L., Majumdar S.R. Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22(4): 497-502.
- Monami M., Luzzi C., Lamanna C. et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22(6): 477-482.
- Blackburn H. Classification of the electrocardiogram for population studies: Minnesota Code. *J Electrocardiol* 1969; 2(3): 305-310.
- Charlson M., Szatrowski T., Peterson J., Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47(11): 1245-1251.
- Duncker D.J., Van Zon N.S., Altman J.D. et al. Role of K+ATP channels in coronary vasodilation during exercise. *Circulation* 1993; 88(3): 1245-1253.
- Cole W.C., McPherson C.D., Sontag D. ATP-regulated K+channels protect the myocardium against ischemia/reperfusion damage. *Circ Res* 1991; 69(3): 571-581.
- Toombs C.F., McGee D.S., Johnston W.E., Vinten-Johansen J. Myocardial protective effects of adenosine. Infarct size reduction with pretreatment and continued receptor stimulation during ischemia. *Circulation* 1992; 86(3): 986-994.
- Pogatsa G., Koltai Z.M., Ballagi-Pordany G. Influence of hypoglycemic sulfonylurea compounds on the incidence of ventricular ectopic beats in non-insulin-dependent diabetic patients treated with digitalis. *Curr Ther Res* 1993; 53(3): 329-339.
- Gover G.J., Sleph P.G., Dzwonczyk S. Role of myocardial ATP-sensitive potassium channels in mediating preconditioning in the dog heart and their possible interactions with adenosine A1-receptors. *Circulation* 1992; 86(4): 1310-1316.
- Garratt K.N., Brady P.A., Hassinger N.L. et al. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(1): 119-124.
- Jollis J.G., Simpson R.J., Cascio W.E. et al. Relation between sulfonylurea therapy, complications, and outcome for elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 138(5 Pt 1): S376-S380.
- Klepzig H., Kober G., Matter C. et al. Sulfonylureas and ischemic preconditioning. A double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide. *Eur Heart J* 1999; 20(6): 439-446.
- Nagashima K., Takahashi A., Ikeda H. et al. Sulfonylurea and non-sulfonylurea hypoglycemic agents: pharmacological properties and tissue selectivity. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 66 Suppl 1: S75-8.
- Jollis J.G., Latinovic R. Mortality in type 2 diabetic subjects prescribed metformin and sulfonylurea drugs in combination: cohort study. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20(3): 239-245.
- Ovunc K. Effects of glibenclamide, a K(ATP) channel blocker, on warm-up phenomenon in type 2 diabetic patients with chronic stable angina pectoris. *Clin Cardiol* 2000; 23(7): 535-539.
- Wei M., Gibbons L.W., Mitchell T.L. et al. Low Fasting Plasma Glucose Level as a Predictor of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality. *Circulation* 2000; 101(17): 2047-2052.
- Marre M., Howlett H., Leher T., Allavoine T. Improved glycaemic control with metformin-glibenclamide combined tablet therapy (Glucovance) in Type 2 diabetic patients inadequately controlled on metformin. *Diabet Med* 2002; 19(8): 673-80.
- Charpentier G., Fleury F., Kabir M. et al. Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2001; 18(10): 828-34.
- Moses R., Slobodniuk R., Boyages S. et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(1): 19-24.
- Adams J.F., Clark L.S., Ireland J.T. et al. Malabsorption of vitamin B12 and intrinsic factor secretion during biguanide therapy. *Diabetologia* 1983; 24(1): 16-18.
- Mayer E.L., Jacobsen D.W., Robinson K. Homocystein and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(3): 517-527.
- Nygard O., Nordrehaug L.E., Refsum H. et al. Plasma homocystein levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337(4): 230-236.
- Innerfield R.J. Metformin-associated mortality in U.S. studies. *N Engl J Med* 1996; 334: 1611-1613.
- Fisman E.Z., Tenenbaum A., Benderly M. et al. Antihyperglycemic treatment in diabetics with coronary disease: increased metformin-associated mortality over a 5-year follow-up. *Cardiology* 1999; 91(3): 195-202.
- Goldner M.G., Knatterud G.L., Prout T.E. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. 3. Clinical implications of UGDP results. *JAMA* 1971; 218(9): 1400-1410.
- Seltzer H.S. A summary of criticisms of the Findings and conclusions of the university group program (UGDP). *Diabetes* 1972; 21(9): 976-979.
- Fisman E.Z., Tenenbaum A. F cardiologic approach to non-insulin antidiabetic pharmacotherapy in patients with heart disease. *Cardiovascular Diabetology* 2009; 8: 38-51.

Поступила 11.06.2010

Принята в печать 29.09.2010