

Н.А. ЧЕРНИКОВА, к.м.н., Е.А. ЕРМАКОВА, кафедра эндокринологии и диабетологии РМАПО

ОБЗОР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ РИСКОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА НА ФОНЕ ПРИЕМА ГЛИБЕНКЛАМИДА

Сахарный диабет 2-го типа — это хроническое, прогрессирующее заболевание, которое приводит к развитию специфических сосудистых осложнений: микроангиопатии и макроангиопатии. Данные осложнения являются причиной повышенной сердечно-сосудистой летальности больных с сахарным диабетом 2-го типа, в 4—5 раз превышающей этот показатель в общей популяции.

Ключевые слова: сахарный диабет, сосудистые осложнения, сахароснижающие препараты, глибенкламид

Крупные рандомизированные исследования доказали важность гликемического контроля в снижении риска прогрессирования диабетических сосудистых осложнений. Так, Европейское проспективное исследование EPIC-Norfolk выявило прямую связь между гипергликемией и риском сердечно-сосудистых заболеваний (повышение гликированного гемоглобина на 1% увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний в 1,31 раза, $p < 0,001$) [1]. Сходные данные были получены в исследовании ARIC [2]. Хорошо известное исследование UKPDS [3] показало, что снижение гликированного гемоглобина (HbA1c) на 1% ассоциировалось со снижением риска инфаркта миокарда на 14%, инсульта на 12% (рис. 1). В исследовании ADVANCE при превышении уровня HbA1c значения 6,5% для микрососудистых осложнений и значения 7% для макрососудистых осложнений на 1% ассоциировались с 40%-ным увеличением риска микрососудистых осложнений и на 38% макрососудистых ($p < 0,0001$) [4]. Таким образом, в настоящее время доказана необходимость достижения целевых значений гликемии с использованием различных эффективных сахароснижающих препаратов, безопасность которых была доказана в крупномасштабных исследованиях. Наиболее изученными являются таблетированные препараты – производные сульфонилмочевины.

Препараты сульфонилмочевины используются в течение 50 лет, и за это время они доказали свою эффективность. Хочется отметить, что во всех крупномасштабных исследованиях, посвященных лечению сахарного диабета

2-го типа, проведенных на сегодняшний день, все вновь появляющиеся группы сахароснижающих средств сравнивали именно с препаратами сульфонилмочевины. Среди препаратов сульфонилмочевины наиболее широко применяется глибенкламид благодаря легкой титрации доз, оптимальному сахароснижающему эффекту и длительному опыту применения. Он назначается пациентам с сахарным диабетом 2-го типа как в моноформе, так и в составе готовой фиксированной комбинации.

Основной механизм действия глибенкламида хорошо изучен. Глибенкламид блокирует АТФ-зависимые калиевые каналы (K^+ -АТФ-каналы), расположенные на плазматической мембране β -клеток поджелудочной железы. Прекращение поступления в клетку калия приводит к деполяризации мембраны и притоку ионов Ca^{2+} через потенциалзависимые кальциевые каналы. Повышение внутриклеточного содержания кальция посредством активации кальций/кальмодулинзависимой протеинкиназы II стимулирует экзоцитоз секреторных гранул с инсулином, в результате чего гормон поступает в межклеточную жидкость и кровь.

■ Европейское проспективное исследование EPIC-Norfolk выявило прямую связь между гипергликемией и риском сердечно-сосудистых заболеваний

Его сахароснижающая эффективность и способность предотвращать микрососудистые осложнения была доказана в таких крупных исследованиях, как UKPDS, ADOPT [5]. В последнем было продемонстрировано снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа в 2,2 раза на фоне приема глибенкламида. Также эти исследования подтвердили хороший профиль безопасности глибенкламида. По данным метаанализа, в котором анализировалось влияние терапии различными препаратами сульфонилмочевины на смертность, не было выявлено различия в летальности в зависимости от получаемой терапии. Статистически достоверной разницы

по увеличению смертности на фоне глибенкламида получено не было. Отмечена лишь незначительная тенденция к снижению на фоне терапии глимепиридом [6].

ГЛИБЕНКЛАМИД: ВЛИЯНИЕ НА СЕРДЦЕ

Гипотеза о возможном кардиотоксическом действии глибенкламида появилась после открытия гетерогенности K⁺-АТФ-зависимых каналов [20], которые делятся на два подтипа SUR1 и SUR2. Известно, что в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках представлены SUR2A- и SUR2B-рецепторы, активация которых блокирует K⁺-АТФ-зависимые каналы, которые защищают миокард от ишемии [7]. Открытие K⁺-АТФ-зависимых каналов во время ишемии приводит к расслаблению гладкомышечной мускулатуры за счет предотвращения вхождения Ca²⁺, а следовательно, дилатации сосудов, что уменьшает ишемическое повреждение. Перенесенная ишемия приводит к снижению концентрации АТФ, что служит причиной открытия K⁺-АТФ-зависимых каналов, в результате чего снижаются последствия повторной ишемии – данное явление получило название «ишемическое прекондиционирование». Теоретически глибенкламид через воздействие на SUR2A- и SUR2B-рецепторы должен приводить к закрытию K⁺-АТФ-зависимых каналов, таким образом нарушая адаптационный механизм [8, 9]. В настоящий момент результаты проведенных исследований не дают однозначного ответа на этот вопрос: по данным исследования LAMDA (The Langendreer Myocardial infarction and Blood glucose in Diabetic patients Assessment), предшествующий прием глибенкламида не оказывал негативного влияния на выживаемость пациентов после перенесенного инфаркта миокарда, схожие данные были получены и в других крупных исследованиях [10].

По другим данным, за счет блокады K⁺-АТФ-зависимых каналов предотвращается чрезмерная потеря калия, что снижает риск развития нарушения ритма на фоне ишемии (рис. 2). Это подтверждается результатами нескольких исследований: по данным Lomuscio и соавт., частота развития фибрилляций

желудочков после инфаркта миокарда в группе пациентов, получающих глибенкламид до инфаркта, – 1,9%, на фоне других сахароснижающих препаратов – 7,9% [11]. Эти результаты были подтверждены при ретроспективном анализе базы данных пациентов с острым инфарктом миокарда в Австралии, смертность в острый период инфаркта миокарда в группе пациентов, получающих глибенкламид (11,8%), была аналогична смертности у пациентов без диабета (11%), в то время как у пациентов на фоне других сахароснижающих препаратов смертность была в 2 раза выше (18% на фоне других препаратов сульфонилмочевин и 22,8% на инсулинотерапии), схожие результаты были

■ Среди препаратов сульфонилмочевины наиболее широко применяется глибенкламид благодаря легкой титрации доз, оптимальному сахароснижающему эффекту и длительному опыту применения

Рисунок 1. Ассоциация HbA1c с сердечно-сосудистыми осложнениями (по результатам исследования UKPDS)



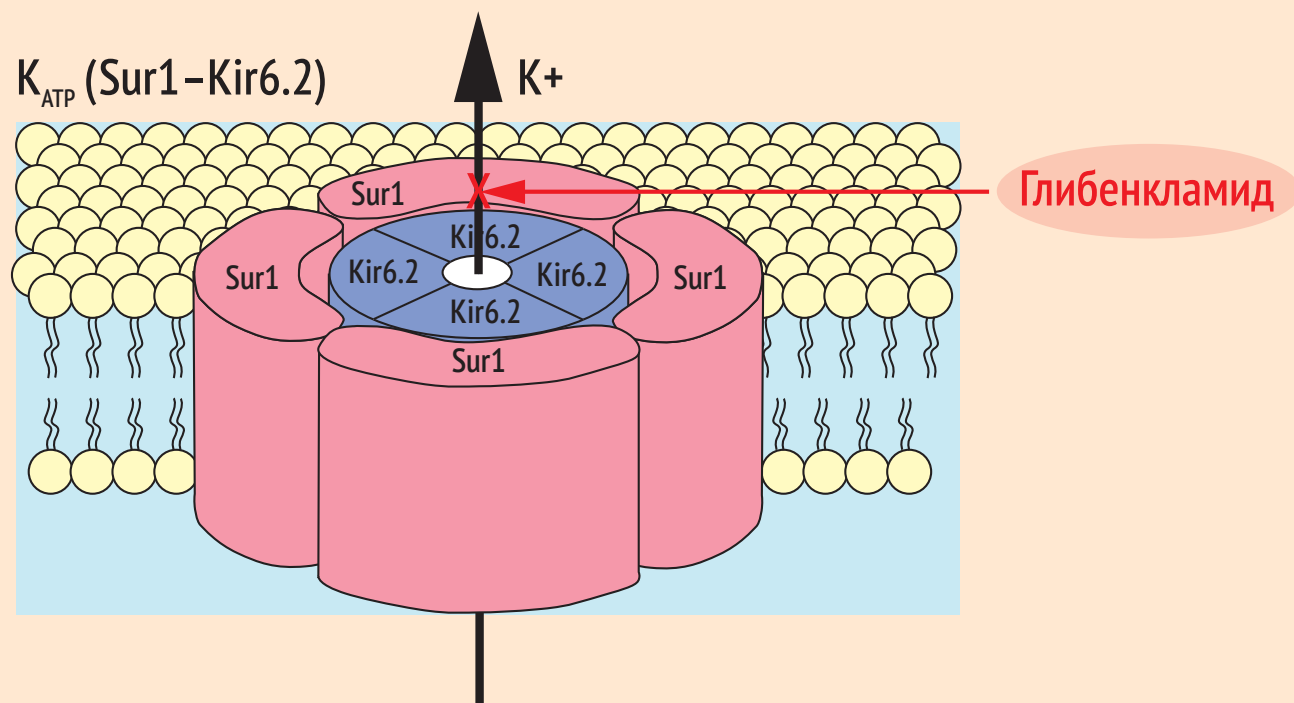
получены и в других исследованиях [12]. Таким образом, в настоящее время нет доказательств повышения сердечно-сосудистых рисков на фоне приема глибенкламида.

Основное опасение в назначении глибенкламида в настоящее время – страх и риск гипогликемии. Известно, что глибенкламид обладает самой высокой аффинностью к SUR1 K⁺-АТФ-зависимых каналов β-клеток, за счет чего оказывает наиболее выраженный сахароснижающий эффект и, следовательно, имеет больший риск гипогликемии. Однако используемая

в современной диабетологии микронизированная форма глибенкламида обладает более мягким действием, поскольку пик действия (через 30 мин) приходится на постпрандиальный период, и период полувыведения составляет 1,5–3,5 ч, что может снижать риск гипогликемии между приемами пищи.

Кроме того, наличие нескольких дозировок (1,75; 3,5) позволяет осуществить индивидуальный подбор дозы, а следовательно, снизить риск гипогликемии. При выборе тактики терапии очень важно исключать наличие у пациента автономной недостаточности (отсутствие реакции симпатико-адреналовой системы на фоне повторных гипогликемий), которая сопровождается нечувствительностью к гипогликемиям и повышает риск тяжелых гипогликемий.

Итак, глибенкламид на сегодняшний день – это препарат, который доказал свою антигипергликемическую эффективность, возможность предотвращения осложне-

Рисунок 2. Механизм антиаритмического действия глибенкламида

ний сахарного диабета и хороший профиль безопасности в крупномасштабных многоцентровых исследованиях. Помимо высокой эффективности, преимуществом глибенкламида является его совместимость с другими сахароснижающими препаратами. Так, при комбинации глибенкламида с метформином у пациентов с некомпенсированным диабетом (на фоне препаратов сульфонилмочевины) было продемонстрировано значимое снижение гликированного гемоглобина (1,7%) через 52 нед. терапии, также было продемонстрировано значимое снижение холестерина [19]. Эффективность сахароснижающих свойств комбинации глибенкламида с аналогами глюкагон-подобного пептида (GLP-1) и ингибиторами дипептил-пептидазы 4-го класса (ДПП-4) была доказана проведенными исследованиями. На фоне добавления лираглутида (0,9 мг) к глибенкламиду было достигнуто снижение уровня HbA1C на 1,6% через 6 мес. терапии [20]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании добавление саксаглиптина приводило к снижению гликированного гемоглобина на 0,6% через 24 нед. [21], схожие данные были получены и при исследовании с вилдаглиптином [22]. Нужно отметить, что на фоне эффективного сахароснижающего действия вышеуказанных комбинаций не было зафиксировано увеличение массы тела, что косвенно свидетельствует об отсутствии увеличения гипогликемических

эпизодов и не провоцирует рост инсулинорезистентности, которая является не только звеном патогенеза сахарного диабета, но и причиной прогрессирования осложнений сахарного диабета (таких как дислипидемия, атеросклероз).

■ НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

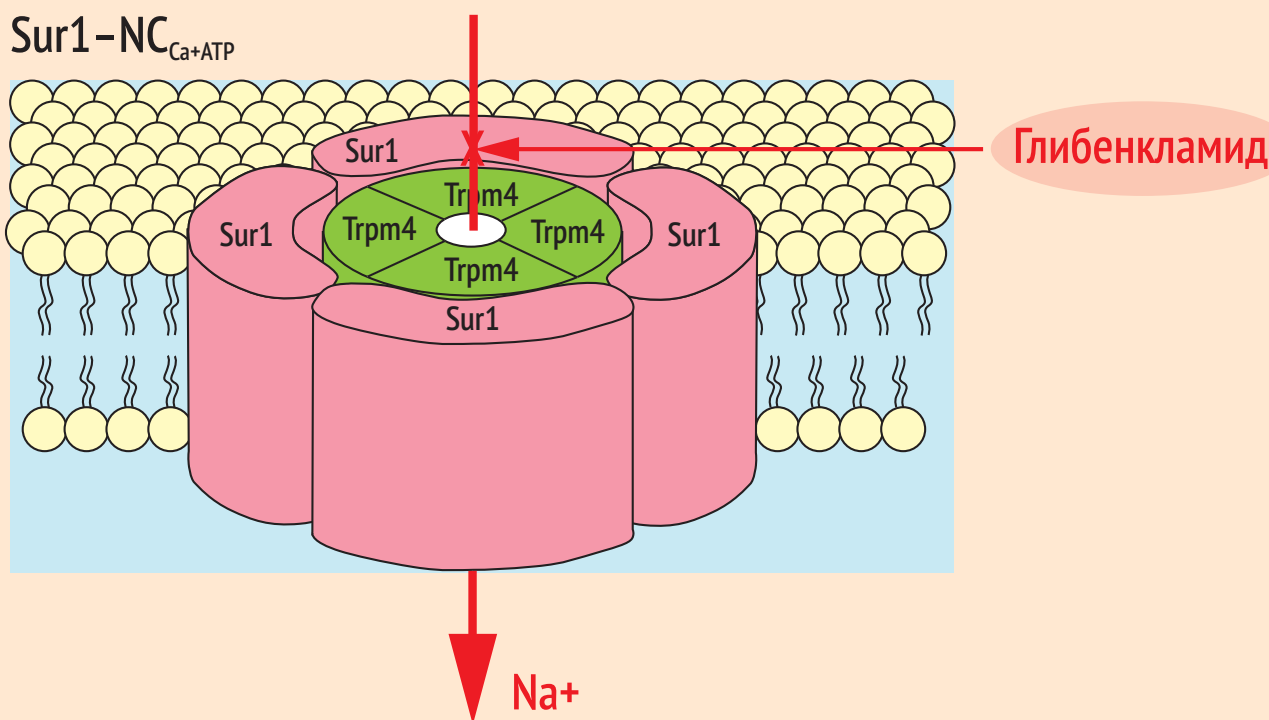
Сахарный диабет является не только одним из факторов, увеличивающих риск развития сердечно-сосудистых катастроф, в т. ч. ишемического инсульта, но и усугубляет их течение. Недавно появи-

лись сведения о возможном нейропротекторном эффекте глибенкламида при ишемическом инсульте. Известно, что основным прогностически неблагоприятным осложнением инсульта является отек головного мозга. Основным методом лечения данного осложнения является деком-

■ Глибенкламид на сегодняшний день – это препарат, который доказал свою антигипергликемическую эффективность, возможность предотвращения осложнений сахарного диабета и хороший профиль безопасности в крупномасштабных многоцентровых исследованиях

пресссионная трепанация черепа. Проведенные исследования показали возможность глибенкламида уменьшать отек головного мозга, следовательно, снижать смертность при инсульте. Механизм нейропротекторного действия глибенкламида обусловлен его способностью блокировать CaNC-ATФ-каналы, которые регулируются SUR1-рецепторами [13–15]. Открытие этих каналов в зоне ишемии приводит к усиленному поступлению ионов натрия, а следовательно, и воды в клетки и, как

Рисунок 3. CaNC-АТФ каналы, регулирующие SUR1 рецептором (данные Simard J.M. с соавт. 2010)



следствие, к отеку (рис. 4) [15]. По данным экспериментальных исследований на животных моделях, через 2–3 ч после острой ишемии головного мозга значительно повышается концентрация SUR1 [16] с постепенным снижением через 8 ч в связи с гибелью нейронов, которая обусловлена онкотическим отеком. В исследованиях на крысах было показано, что инфузия глибенкламида после смоделированного инсульта в 3 раза снижала смертность [18]. Эти данные подтверждаются и результатами клинических исследований. Так, по данным ретроспективного анализа, 198 пациентов, 33 из которых принимали препараты сульфонилмочевины, в т. ч. и глибенкламид, до поступления и в острый период инсульта, имели лучший неврологический прогноз при выписке [19]. В 2012 г. была завершена вторая фаза исследования (GAMES-Pilot) препарата RP-1127 (глибурид для инъекций). Целью данного исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения данного препарата у пациентов с высоким риском злокачественного инсульта (т.е. высокий риск отека мозга). Частота развития отека мозга на фоне приема препарата была 12,5% в сравнении с 87,5% по результатам наблюдательных исследований. Таким образом, данные исследования GAMES-Pilot подтверждают эффективность и безопасность применения RP-1127 в острый период ишемического инсульта (первые 8 ч) [23]. Применение данного препарата может в какой-то степени помочь избежать необходимости оперативного вмешательства у пациентов с злокачественным инсультом [17].

ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ НЕУДАЧ ТЕРАПИИ

Как показало исследование ADOPT, не все пациенты реагируют на терапию препаратами сульфонилмочевины: у 34% монотерапия препаратами сульфонилмочевины неудачна [18]. Подобный результат можно объяснить выраженным снижением функции инсулярного аппарата поджелудочной железы, выраженной инсулинорезистентностью, генетическими особенностями (полиморфизм гена CYP2C9*3 (Ile359Leu, ответственного за синтез фермента, участвующего в метаболизме препаратов сульфонилмочевины), KCNJ11 E23K (повышенная активность K⁺-АТФ-зависимых каналов), ABCC8 (Thr759Thr) (сниженная секреция инсулина), TCF7L2 rs12255372, IRS1 Gly972Arg, NOS1AP rs10494366).

Сахарный диабет является важнейшей проблемой современного здравоохранения во всех странах. Это связано с широким распространением данного заболевания, неуклонным ростом числа заболевших, огромными экономическими затратами, связанными с последствиями сахарного диабета, а также длительным бессимптомным течением. На этом фоне актуальным является назначение эффективной, безопасной сахароснижающей терапии. Глибенкламид отвечает этим требованиям, что было доказано в крупномасштабных многоцентровых исследованиях UKPDS, ADOPT. Основная причина смерти у пациентов с сахарным диабетом – сердечно-сосудистые заболевания. Глибенкламид не только снижает риск сосудистых осложнений за счет эффективного гликемического контроля,

но и оказывает кардиопротекторный эффект, предотвращая нарушения ритма на фоне ишемии миокарда.

Сахарный диабет – прогрессирующее заболевание, в связи с чем большинство пациентов с течением времени нуждается в комбинированной терапии. Проведенные исследования доказали эффективность комбинации глибенкламида со всеми классами сахароснижающих препаратов.

Доказанная сахароснижающая эффективность, хороший профиль безопасности, снижение риска сердечно-сосудистой смертности на фоне терапии глибенкламидом

послужили основанием для вручения препарату Манинил® в 2010 г. Премии «Выбор практикующих врачей» им. Г.Г. Крейтцфельдта.

Кроме того, в рамках международной Премии в области фармацевтики «Medicus Pharmaque Awards 2012» в номинации Почетная Премия «Выбор врача» глибенкламид (Манинил®) стал одним из немногих препаратов, получивших наивысшую оценку в поднаминации как «Лучший препарат, предназначенный для лечения сахарного диабета».



ЛИТЕРАТУРА

1. Khaw K.T., Wareham N., Bingham S., Luben R., Welch A., Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk // *Ann. Intern. Med.* 2004. Vol. 141 (6). P. 413–420.
2. Hardy DS, Hoelscher DM, Aragaki C, Stevens J, Steffen LM, Pankow JS, Boerwinkle E. Association of glycemic index and glycemic load with risk of incident coronary heart disease among Whites and African Americans with and without type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Ann Epidemiol.* 2010 Aug;20(8):610–6. doi: 10.1016/j.annepidem.2010.05.008
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with 2 diabetes (UKPDS) // *Lancet.* 1998. №352. P. 837–853.
4. Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L., Woodward M. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. №358. P. 2560–2572.
5. Kahn S.E., Zinman B., Lachin J.M. et al. (A Diabetes Outcome Progression Trial [ADOPT] Study Group). Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) // *Diabetes Care.* 2008. №31. P. 845–851.
6. Pantalone K.M., Kattan M.W., Yu C., Wells B.J., Arrigain S., Jain A., Atreja A., Zimmerman R.S. The Risk of Overall Mortality in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Glipizide, Glyburide, or Glimepiride Monotherapy. A retrospective analysis // *Diabetes Care.* 2010. №33. P. 1224–1229.
7. Schramm T.K., Gislason G.H., Vaag A. et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study // *Eur. Heart J.* 2011. №32. P. 1900–1908.
8. Kristiansen S.B., Lofgren B., Nielsen J.M. et al. Comparison of two sulphonylureas with high and low myocardial K(ATP) channel affinity on myocardial infarct size and metabolism in a rat model of type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2011. №54. P. 451–458.
9. Loubani M., Fowler A., Standen N.B., Galinanes M. The effect of gliclazide and glibenclamide on preconditioning of the human myocardium // *Eur. J. Pharmacol.* 2005. №515. P. 142–149.
10. Plasma glucose at hospital admission and previous metabolic control determine myocardial infarct size and survival in patients with and without type 2 diabetes: the Langendreeer Myocardial Infarction and Blood Glucose in Diabetic Patients Assessment (LAMBDA). Meier J.J., Deifuss S., Klamann A., Launhardt V., Schmiegeler W.H., Nauck M.A. // *Diabetes Care.* 2005. Oct. №28(10). P. 2551–2553. No abstract available.
11. Lomuscio A. et al. Effects of glibenclamide on ventricular fibrillation in non-insulin-dependent diabetics with acute myocardial infarction // *Coronary Artery Disease.* 1994. Vol. 5. P. 767–771.
12. Davis T.M. et al. A rrhythmias and Mortality After Myocardial Infarction in Diabetic Patients // *Diabetes Care.* 1998. Vol. 21. №4. P. 637–640.
13. Chen M., Dong Y., Simard J.M. Functional coupling between sulfonylurea receptor type 1 and a nonselective cation channel in reactive astrocytes from adult rat brain // *J. Neurosci.* 2003. Vol. 23. P. 8568–8577.
14. Simard J.M., Chen M., Tarasov K.V. et al. Newly expressed SUR1-regulated NC(Ca-ATP) channel mediates cerebral edema after ischemic stroke // *Nat. Med.* 2006. Vol. 12. P. 433–440. Chen M., Simard J.M. Cell swelling and a nonselective cation channel regulated by internal Ca²⁺ and ATP in native reactive astrocytes from adult rat brain // *J. Neurosci.* 2001. Vol. 21. P. 6512–6521.
15. Chen M., Simard J.M. Cell swelling and a nonselective cation channel regulated by internal Ca²⁺ and ATP in native reactive astrocytes from adult rat brain // *J. Neurosci.* 2001. Vol. 21. P. 6512–6521.
16. Kunte H. et al. Sulfonylureas Improve outcomes in patients with Type 2 diabetes and acute ischemic stroke // *Stroke.* 2007. Vol. 38. P. 2526–2530.
17. Kunte H., Busch M.A., Trostorf K., Vollnberg B., Harms L., Mehta R.I., Castellani R.J., Mandava P., Kent T.A., Simard J.M. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke in diabetics on sulfonylureas // *Ann. Neurol.* 2012. Nov. №72(5). P. 799–806. doi: 10.1002/ana.23680.
18. Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A. et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy // *N. Engl. J. Med.* 2006. №355(23). P. 2427–2443.
19. Davidson J.A., Scheen A.J., Howlett H.C. Tolerability profile of metformin/glibenclamide combination tablets (Glucovance): a new treatment for the management of type 2 diabetes mellitus // *Drug Saf.* 2004. №27(15). P. 1205–1216.
20. Gangi A.S., Cukierman T., Gestain H.C., Goldsmith C.H., Clase C.M. A systematic review and meta-analysis of hypoglycaemia and cardiovascular events. A comparison of gliburide with other secretagogues and with insulin // *Diabetes Care.* 2007. №30. P. 389–394.
21. Charca A.R., Tan G.H., Aponovitch A. et al. Saxagliptin added to a sub-maximal dose of sulfonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial // *Int. J. Clin. Pract.* 2009. №63. P. 1395–1406.
22. Serra D., He Y.L., Bullock J., Riviere G.J., Balez S., Schwartz S., Wang Y. Evaluation of pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between the dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin, glyburide and pioglitazone in patients with Type 2 diabetes // *Int. J. Clin. Pharmacol Ther.* 2008. №46. P. 349–364.
23. Kunte H., Busch M.A., Trostorf K., Vollnberg B., Harms L., Mehta R.I., Castellani R.J., Mandava P., Kent T.A., Simard J.M. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke in diabetics on sulfonylureas.