

# Сердечно-сосудистые последствия современного алгоритма сахароснижающей терапии: «Флорентийская гипотеза»

Александров А.А., Кухаренко С.С., Ядрихинская М.Н.

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва  
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Внедрение современного алгоритма применения сахароснижающих средств у больных сахарным диабетом 2 типа направлено на эффективное достижение «целевых» уровней глюкозы и гликированного гемоглобина крови, ассоциирующихся с наименьшей сердечно-сосудистой смертностью у этих больных.

Наиболее часто применяемый тип комбинированной пероральной терапии — метформин + препараты сульфонилмочевины — позволяет достичь «целевых» уровней углеводного обмена у большинства больных сахарным диабетом 2 типа. Однако оценка специфической сердечно-сосудистой эффективности данной терапии остается противоречивой. На основании эпидемиологических материалов в работе произведен анализ подобного рода вмешательств и выявлены наиболее безопасные типы подобного рода комбинированной терапии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, алгоритм сахароснижающей терапии, сердечно-сосудистые осложнения

## Cardiovascular implications of modern algorithm of hypoglycemic therapy: «Florentine hypothesis»

Aleksandrov A.A., Kukharensko S.S., Yadrkhinskaya M.N.

Endocrinological Research Centre, Moscow

The modern algorithm of hypoglycemic therapy for patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) has been designed to effectively reach the «target» blood glucose and HbA<sub>1c</sub> levels associated with the lowest mortality rate. The most popular scheme is combined treatment with metformin and sulfonylureas that makes possible the achievement of the «target» metabolic indices in the majority of DM2 patients. However, specific cardiovascular efficiency of this therapy is a matter of controversy. The safest modalities of combined therapy are discussed based on the analysis of relevant epidemiological data.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, algorithm of hypoglycemic therapy, cardiovascular complications

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является заболеванием, тяжесть которого постоянно и неуклонно нарастает. Сердечно-сосудистая смертность больных СД в 2–4 раза превышает соответствующий показатель у лиц без нарушения углеводного обмена [1]. Усилия по снижению смертности в этой популяции традиционно в первую очередь направлены на снижение уровня гипергликемии [2]. В результате меры по контролю уровня глюкозы

в крови практически доминируют в сознании и практике врачей над всеми другими возможными аспектами лечения подобных больных.

Современный алгоритм применения сахароснижающей терапии, предложенный группой известных экспертов Американской диабетической ассоциации и Европейского общества по изучению диабета, был опубликован в январском номере журнала «Diabetes Care» за 2009 г. [3] (рис. 1).

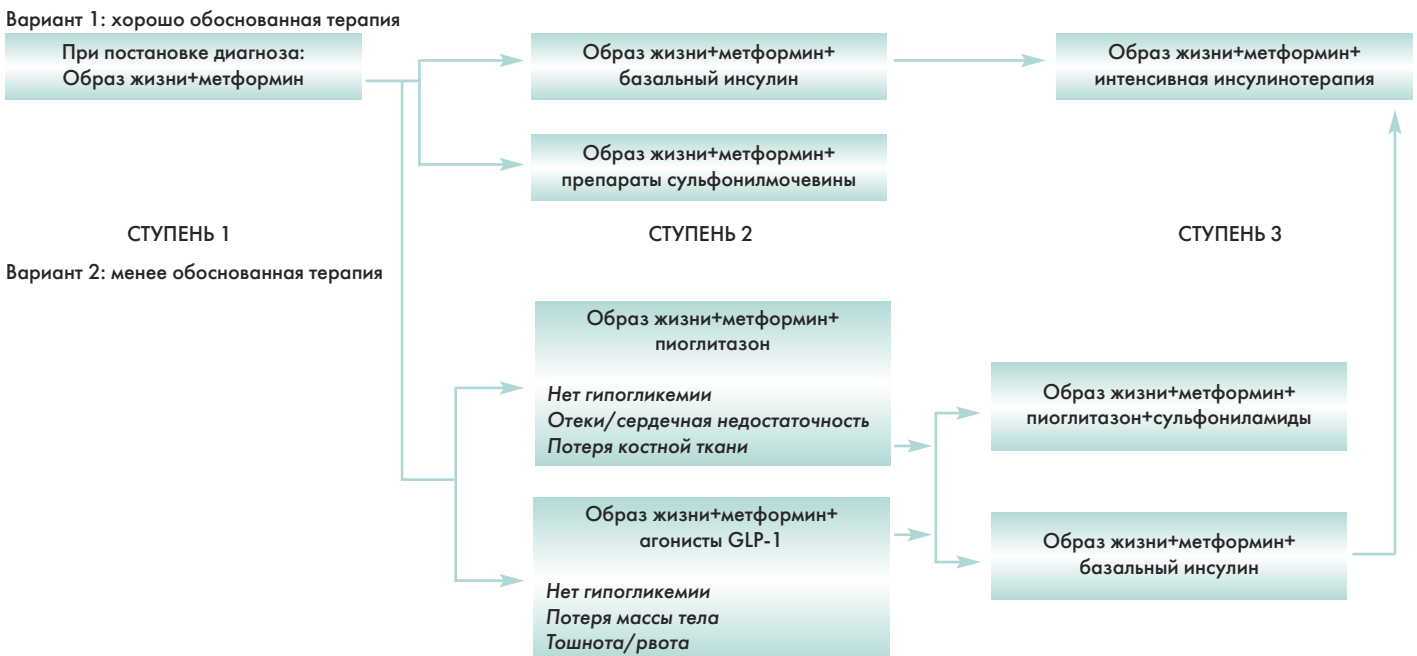


Рис. 1. Алгоритм сахароснижающей терапии, предложенный в 2009 г. группой экспертов Американской диабетической ассоциации и Европейского общества по изучению диабета [3]

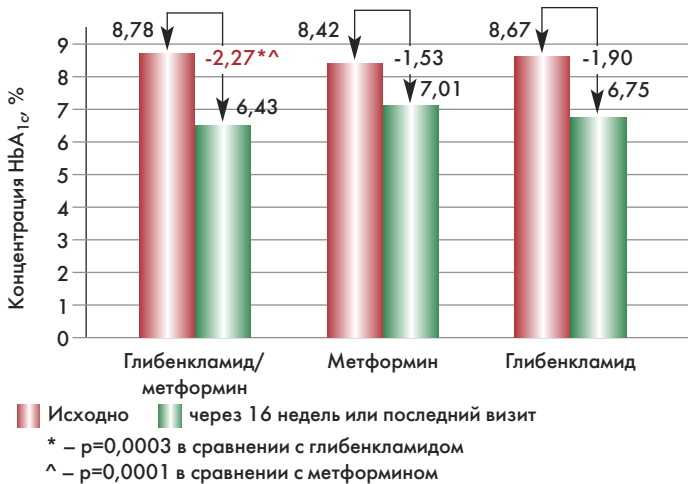


Рис. 2. Изменение концентрации HbA<sub>1c</sub> у больных СД2 под влиянием 16-недельной терапии сахароснижающими препаратами [9]

Основные элементы подобного алгоритма включены и в новые рекомендации Российской диабетологической ассоциации 2009 г. [4].

Первая исходная ступень данного алгоритма связана с изменением образа жизни и монотерапией метформином. Вторая ступень алгоритма – это начало комбинированной терапии.

Ее первый обязательный компонент – метформин, вторая медикаментозная составляющая может варьировать. Комбинация инсулиновых сенситайзеров (метформина) и инсулиновых секретогогов в виде препаратов сульфонилмочевины в этом случае представляется наиболее рационально обоснованной комбинацией.

Сочетание глибенкламида и метформина является наиболее широко используемой сахароснижающей комбинацией в клинической практике врачей всего мира [5]. Россия в данном случае не исключение.

Эффективность подобной комбинации была подтверждена с 1995 г. [6–8]. Одним из наиболее ярких подобных примеров являются данные многоцентрового, рандомизированного двойного слепого исследования, проведенного в 2003 г. в течение 16 недель в 132 медицинских центрах США. В исследовании сравнивалась сахароснижающая эффективность монотерапии метформином, монотерапии глибенкламидом (носящего в США название глибурида) и сочетанной терапии метформином/глибенкламидом [9]. В работу были включены данные 513 больных СД2, чей углеводный обмен не удавалось адекватно контролировать (HbA<sub>1c</sub>>7% и/или

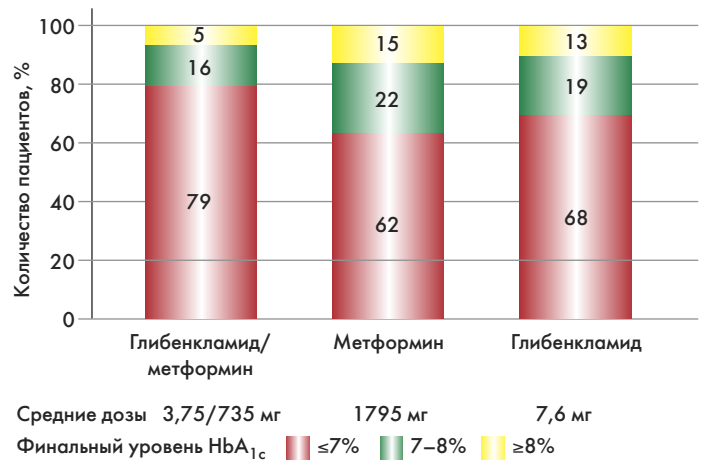


Рис. 3. Распределение пациентов по достигнутому уровню HbA<sub>1c</sub> под влиянием 16-недельной терапии сахароснижающими препаратами [9]

≤12%) только диетой и физическими упражнениями. С помощью рандомизации были сформированы три группы больных, исходно получавших или монотерапию метформином, или монотерапию глибенкламидом, или сочетанную терапию метформином/глибенкламидом.

После 16-недельного применения сочетанной терапии метформином/глибенкламидом произошло снижение исходного уровня HbA<sub>1c</sub> на 2,27%, после применения метформина – на 1,53% и после применения глибенкламида – на 1,9% (p=0,0003) (рис. 2).

Процент больных, достигших концентрации HbA<sub>1c</sub><7%, в группе сочетанной терапии метформином/глибенкламидом составил 79%, в группе метформина – 62% и в группе глибенкламида – 68% (рис. 3).

Кроме того, при комбинированной терапии метформином/глибенкламидом отмечалось достоверно большее снижение уровня глюкозы крови натощак и через два часа после приема пищи (рис. 4).

Интересно, что симптомы, подозрительные на гипогликемию, были отмечены у 17,7% больных на метформине, у 39,1% на глибенкламиде и у 57,6% больных на сочетанной терапии метформином/глибенкламидом. При этом объективно уровень глюкозы ≤50 мг/дл (2,8 ммоль/л) был отмечен только у 0,6% больных на метформине, у 10,6% больных на глибенкламиде и у 11,2% больных на метформине/глибенкламиде.

Таким образом, если увеличение возможностей достижения компенсации углеводного обмена при применении комбинирован-

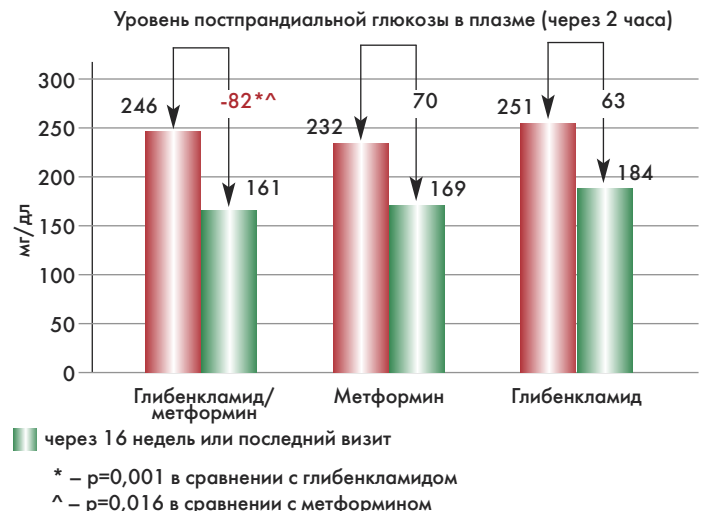
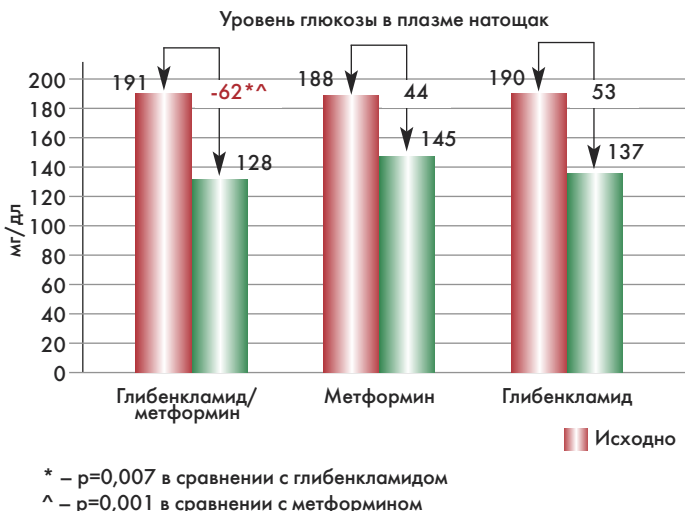


Рис. 4. Динамика уровня гликемии у больных СД2 под влиянием 16-недельной терапии сахароснижающими препаратами [9]

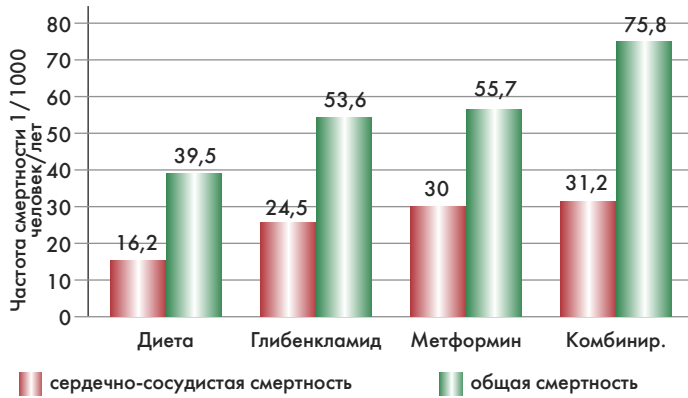


Рис. 5. Общая и сердечно-сосудистая смертность у больных СД2 в зависимости от типа терапии [12]

ной терапии метформином/глибенкламидом не вызывает никаких сомнений, то влияние подобного комбинированного терапевтического режима на долгосрочный сердечно-сосудистый прогноз больных СД2 до сих пор, тем не менее, точно не известен [10].

Имеющиеся сведения по этой проблеме неоднозначны.

В 1998 г. при анализе результатов большого рандомизированного клинического исследования UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) было обнаружено, что общая смертность и смертность, связанная с диабетом, больных, получавших комбинированное лечение метформином и препаратами сульфонилмочевины, были соответственно на 96 и 60% достоверно выше аналогичных показателей больных, находившихся на лечении только препаратами сульфонилмочевины [11]. Группа больных на комбинированной терапии представляла собой пациентов, целевые уровни углеводного обмена которых ранее не были достигнуты, несмотря на 7-летнюю монотерапию препаратами сульфонилмочевины (глибенкламидом или хлорпропамидом), после чего к проводимой терапии и был добавлен метформин.

Полученные результаты вызвали недоверие и были расценены авторами как случайно возникшие и не отражающие объективную реальность. Существенную разницу в смертности исследователи объясняли «неестественно» низкой летальностью от серьезных сердечно-сосудистых осложнений, зафиксированной в контрольной группе больных на монотерапии препаратами сульфонилмочевины.

Ряд исследований 1999–2004 гг. недвусмысленно подтвердил вышеприведенные результаты UKPDS о повышенной смертности пациентов на комбинированной терапии бигуанидами и препаратами сульфонилмочевины [12–14].

Таблица 1

Частота общей смертности на 1000 чел./лет у больных СД2 в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе инфаркта миокарда, стенокардии, недостаточности кровообращения (НК) (по NYHA) и артериальной гипертензии [12]				
Осложнения	Диета	Глибенкламид	Метформин	Комбин. лечение <sup>а</sup>
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
НК Функциональный класс <sup>б</sup>				
• класс 1	33,3	46,4	60,2	62,4
• класс 2	53,8	71	54,1	107,6
Артериальная гипертензия				
• да	51,5	59,1	22,9	83,9
• нет	31,2	49,7	85,1	69,6

<sup>а</sup> – пациенты, получающие глибенкламид и метформин одновременно

<sup>б</sup> – в соответствии с классификацией Нью-Йоркской ассоциации кардиологов

В итальянском исследовании 1999 г. [15], основанном на популяционно-сформированной когорте из 1 967 больных СД2, комбинированное лечение препаратами сульфонилмочевины и бигуанидами вело к выраженному нарастанию относительного риска смертности больных от ишемической болезни сердца (ИБС) (ОР=2,49; 95% ДИ 0,96–6,50).

Шведское исследование, опубликованное в 2000 г., включало в себя 169 больных, получавших исходно комбинированное лечение метформином и препаратами сульфонилмочевины, и 741 пациента, получавшего только препараты сульфонилмочевины [14]. В результате было обнаружено, что относительный риск смертности от ИБС у больных на комбинированной терапии по сравнению с группой на монотерапии препаратами сульфонилмочевины был значительно повышен и составлял 1,73 (95% ДИ 1,17–2,55). Соответствующий показатель для относительного риска смерти от инсульта – 2,33 (95% ДИ 1,17–4,63) был еще выше. Относительный риск смертности от других причин, не связанных с ИБС и инсультом, при этом не был значительно увеличен (ОР=1,17; 95% ДИ 0,73–1,89).

Результаты этих исследований подчеркивали, что неблагоприятные последствия от применения комбинированной терапии реализуются в первую очередь у больных СД2, страдающих ИБС.

Первое исследование, специально изучавшее влияние комбинированной терапии метформином/глибенкламидом на показатели смертности у больных СД, страдавших ИБС, было опубликовано в 2001 г. [12]. В исследование были включены 2 275 больных СД2 и 9 047 больных без нарушений углеводного обмена в качестве группы сравнения. У всех включенных в исследование больных был или документально подтвержденный перенесенный инфаркт миокарда, или стенокардитический синдром, верифицированный положительным тестом с физической нагрузкой, радиоизотопными исследованиями или коронарографическими данными. Из 2275 больных СД2 990 пациентов находились только на диете, 953 пациента – на монотерапии глибенкламидом, 79 больных – на монотерапии метформином и 253 человека – на комбинированной терапии метформином/глибенкламидом. Срок наблюдения за больными колебался от 6,2 до 9,0 лет (средний срок –  $7,7 \pm 1,5$  лет). В результате было обнаружено, что наиболее низкие показатели общей и сердечно-сосудистой смертности отмечались у больных на диетическом лечении, промежуточные показатели – при монотерапии метформином или глибенкламидом и наивысшая общая и сердечно-сосудистая смертность – при комбинированной терапии метформином/глибенкламидом (рис. 5).

Интересно, что при комбинированной терапии наивысшая смертность отмечалась среди больных с признаками недостаточности кровообращения NYHA I–IV, независимо от наличия или

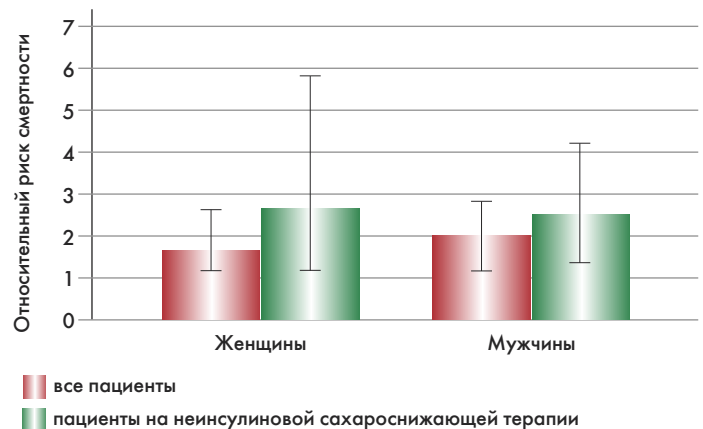


Рис. 6. Относительный риск смертности у пациентов на комбинированной терапии по сравнению с остальными больными [13]

отсутствия у подобных больных перенесенного инфаркта миокарда, стенокардитического синдрома или артериальной гипертензии. У больных на комбинированной терапии с НУНА II общая смертность была на 33% выше, чем у больных на глибенкламиде, и на 100% выше, чем у лиц на диете или на метформине (табл. 1).

Еще в одном итальянском исследовании, изучившем влияние на смертность больных СД2 низкодозовых комбинаций препаратов сульфонилмочевины и бигуанидов, вышеуказанные выводы о неблагоприятном влиянии подобной терапии на сердечно-сосудистую смертность больных в целом нашли свое подтверждение [13].

В это исследование были включены 927 больных, 376 из которых получали комбинацию препаратов сульфонилмочевины (глибенкламид или хлорпропамид) и бигуанидов (метформин или фенформин). 150 человек, находившихся на комбинированной терапии препаратами сульфонилмочевины и бигуанидами, кроме того, дополнительно получали инсулин.

Средняя продолжительность наблюдения за больными составила 55,1 месяца. Годовая смертность больных, находившихся на комбинированной терапии препаратами сульфонилмочевины и бигуанидами при включении в исследование, была достоверно выше, чем у всех остальных больных (5,79% vs. 3,76%;  $p < 0,05$ ). При исключении больных, получающих инсулин, относительный риск смертности больных на комбинированной терапии становился еще более высоким (рис. 6).

Особенно впечатляющие различия в смертности были получены при сравнении данных больных, которые до включения в исследование не получали никакой медикаментозной сахароснижающей терапии. Годовая смертность больных, которым после включения в исследование сразу была назначена низкодозовая комбинированная терапия препаратами сульфонилмочевины и бигуанидами, составила 13,1%, в то время как у всех других больных на монотерапии, также исходно не получавших сахароснижающих препаратов, смертность не превышала уровня 2,7%. Пожалуй, эти результаты — одно из лучших опровержений выдвигавшейся гипотезы о том, что повышенная смертность, отмечаемая на комбинированной терапии, связана в первую очередь с исходно более тяжелым течением СД у подобных больных [14].

Необходимо подчеркнуть, однако, что не все исследования, посвященные теме влияния комбинированной терапии бигуанидами и препаратами сульфонилмочевины на смертность больных СД2, пришли к совершенно одинаковым результатам.

Исследование, проведенное в Великобритании, основывалось на данных, собранных от 263 врачей общей практики, включенных в общенациональный регистр [16]. Кроме характера медикаментозного лечения, учитывался возраст больного в начале медикаментозной терапии, пол, время начала терапии, наличие в тот момент ИБС или прием сердечно-сосудистых препаратов. В исследование вошли больные, получавшие только пероральные сахароснижающие препараты сульфонилмочевины или метформина в начале медикаментозного лечения СД. Общее число больных, получавших в начале лечения только препараты сульфонилмочевины, было 8 488 человек, 1 868 из которых в дальнейшем были переведены на комбинированную терапию препаратами сульфонилмочевины и метформином. Среди 3 099 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 назначался дополнительно метформин, были более пожилого возраста, чаще мужчины, чаще страдали ИБС, чаще принимали препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Показатель смертности у больных, получавших только препараты сульфонилмочевины, составил 58,56 на 1000 чел./лет, а среди больных, которым был добавлен метформин, — 39,75 на 1000 чел./лет. Риск смертности, рассчитанный с учетом сопутствующих факторов, статистически достоверно не отличался у данных групп больных, составляя 1,06 (95% ДИ 0,85–1,31,  $p = 0,616$ ).

Таким образом, формально переход с препаратов сульфонилмочевины на комбинированную терапию не привел к увеличению риска смертности. При этом нельзя, однако, и утверждать, что риск смерти при этом существенно снизился. Более того, если справедливо утверждение авторов о том, что группа пациентов на препаратах сульфонилмочевины была клинически тяжелее, то отсутствие реального различия в риске смерти данных групп больных указывает на возможно неблагоприятное воздействие комбинированной терапии на общую смертность клинически более легкой группы больных СД2.

Поэтому можно согласиться с выводом авторов исследования о том, что небольшой рост риска смертности на комбинированной терапии все же возможен в ряде отдельных групп больных, хотя в то же время у других групп больных незначительное улучшение данного показателя также вполне возможно. Непроизвольно возникает ощущение, что ухудшение показателя смертности при комбинированном лечении в первую очередь возможно ожидать у больных СД с ИБС, уже имеющейся к началу комбинированного лечения.

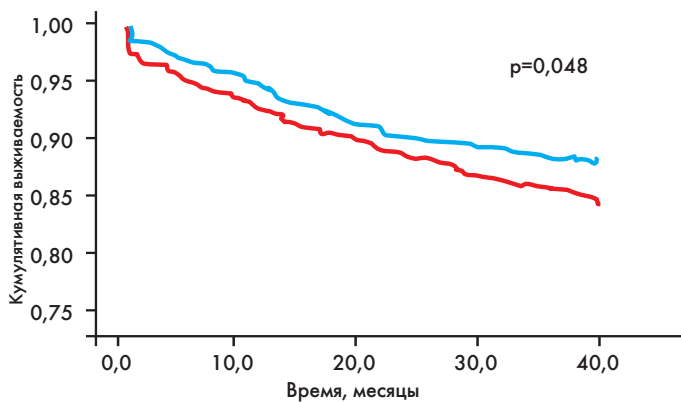
Канадское исследование, основанное на 5-летних данных регистра провинции Саскачеван, включало в себя 2 138 больных СД2, находящихся на монотерапии препаратами сульфонилмочевины, 923 больных на монотерапии метформином и 1 081 больного на комбинированной терапии этими препаратами [17]. При оценке результатов терапии использовался показатель смертности и частоты сердечно-сосудистой госпитализации, не сопровождавшейся летальным исходом. При комбинированной терапии частота сердечно-сосудистой госпитализации больных была выше, чем у больных на монотерапии препаратами сульфонилмочевины, но смертность при этом все же была значительно ниже. Противоречивость данных не позволила авторам сделать какие-либо конкретные выводы о влиянии комбинированной терапии на прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД2.

Отмеченные противоречия, возможно, объясняются тем, что в различных исследованиях при комбинированной терапии в качестве основных препаратов сульфонилмочевины использовались различные препараты. Так, в европейских работах, отметивших увеличение смертности, препараты сульфонилмочевины были представлены в преобладающем большинстве глибенкламидом, в то время как в британо-канадских работах, достоверно не подтвердивших этот неблагоприятный эффект, данный препарат сульфонилмочевины занимал лишь малую долю спектра этого класса лекарств в комбинированной терапии.

Одним из последних исследований, специально посвященных оценке смертности больных СД2, леченных комбинированной терапией метформина и различных инсулин-секретогогов, было исследование, проведенное во Флоренции группой ученых из Университета Флоренции под руководством доктора Edoardo Mannucci [18]. Оно позволило не только оценить роль комбинированной терапии вообще, но и обозначить уровень сердечно-сосудистой безопасности для каждого отдельного препарата сульфонилмочевины в подобной ситуации.

Флорентийские данные были получены в результате проведения observationalного когортного исследования с участием 2002 амбулаторных больных (1004 женщины и 998 мужчин) с установленным диагнозом СД2, посещавших Клинику диабета и метаболических болезней Гериатрического подразделения Университета Флоренции с 1 января 1993 г. по 31 августа 2001 г.

При первом посещении всех пациентов осматривал врач. Им измеряли вес, рост и артериальное давление. У больных производился забор крови с определением  $HbA_{1c}$ , креатинина, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ). Микроальбуминурия (МАУ) определялась в порции 24-часовой мочи. Диагноз «ИБС» ставился при наличии ранее диагностированного инфаркта миокарда, явлений стенокардии или электрокардиологических признаков ИБС, выявленных в соответствии с принципами Миннесотского кода [19].



— Комбинация инсулиновых секретогогов и метформина  
— Другая терапия

Рис. 7. Кривые накопленной выживаемости Каплана-Мейера у больных СД2 на различной сахароснижающей терапии [17]

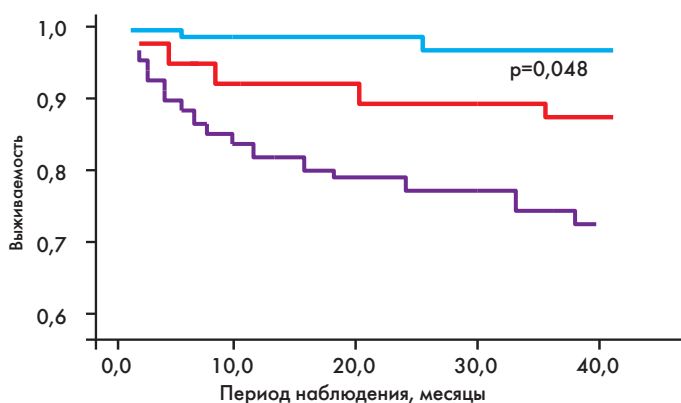
Тяжесть сопутствующих заболеваний оценивалась с помощью расчета индекса Charlson'a [20].

Информация об общей смертности больных за 3-летний период после первого визита поступала из Управления городского Флорентийского регистра.

Во время первого визита было выявлено, что 696 (34,8%) из 2 002 наблюдавшихся больных получали комбинацию инсулиновых секретогогов (469 – глибенкламид; 16 – хлорпропамид; 17 – гликлазид; 85 – глимепирид; 109 – репаглинид) с бигуанидами (539 – метформин; 157 – фенформин). В группе больных, получавших секретогоги и бигуаниды, 273 пациента (39,2%), кроме того, получали инсулин.

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

При сравнении исходных данных было обнаружено, что больные, находящиеся на комбинированной терапии бигуанидами и инсулиновыми секретогогами, по сравнению со всеми остальными пациентами имели достоверно большую продолжительность СД, более высокий уровень ТГ и HbA<sub>1c</sub>, а также достоверно более низкий уровень ХС ЛПВП. Кроме того, они также более часто получали инсулин; у них достоверно чаще отмечались артериальная гипертензия (62,2 vs. 55,1%,  $p < 0,01$ ), МАУ (32,0 vs. 20,1%,  $p < 0,01$ ),



— Глимепирид/гликлазид — Репаглинид — Глибенкламид

Рис. 8. Кривые накопленной выживаемости Каплана-Мейера у больных СД2, леченных комбинированной терапией метформина с различными инсулиновыми секретогогами [17]

Таблица 2

Предикторы 3-летней смертности по данным анализа Сох'а, скорректированного по сопутствующим факторам			
	Эксп (В)	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 (годы)	1,001	0,989–1,012	0,931
HbA <sub>1c</sub> (%)	1,052	0,982–1,128	0,147
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	0,998	0,969–1,028	0,886
Общий холестерин (ммоль/л)	0,999	0,999–1,002	0,482
Индекс Charlson'a	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 (г)	0,789	0,659–0,945	0,010
Сульфонилмочевина/бигуаниды (да)	1,451	1,091–1,923	<0,010

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±10,4 месяца. 94 человека (4,6%) выбыли из последующего наблюдения. За 3-летний период было зафиксировано 295 смертей.

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

Исследователи провели регрессионный анализ Сох'а с учетом возраста, длительности диабета, индекса Charlson'a, ИМТ, общего и ХС ЛПВП, HbA<sub>1c</sub>, терапии инсулином, доз метформина, аспирина, статинов, АПФ-ингибиторов и комбинированной терапии препаратами сульфонилмочевины/бигуанидов (табл. 2).

Даже после коррекции по сопутствующим факторам комбинированная терапия сульфонилмочевинной/бигуанидами все равно ассоциировалась с достоверно более высоким показателем смертности ( $p = 0,01$ ). Кроме того, повышенный показатель смертности отмечался при терапии инсулином, в то время как более высокие дозы метформина сочетались с лучшими показателями выживаемости.

После исключения из анализа больных, получавших инсулин, комбинированная терапия сульфонилмочевинной/бигуанидами по-прежнему ассоциировалась с достоверно более высокой накопленной смертностью (14,1 vs. 8,4%,  $p < 0,05$ ). Это различие сохранялось и после проведения многомерного анализа Сох'а, скорректированного

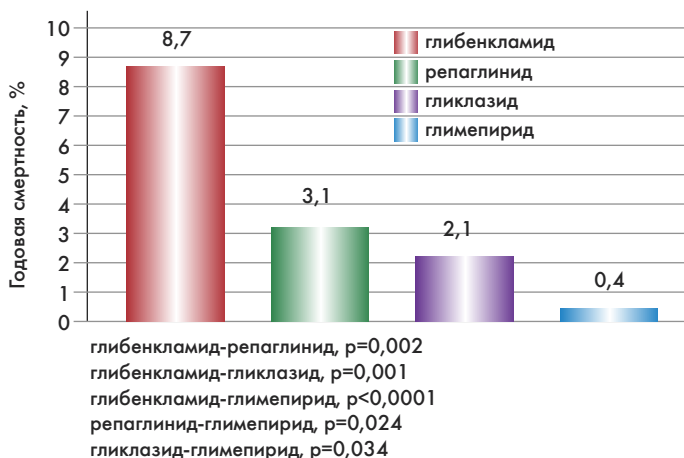


Рис. 9. Годовая смертность больных СД2 при применении комбинированной терапии метформином и различными типами инсулиновых секретогогов [17]

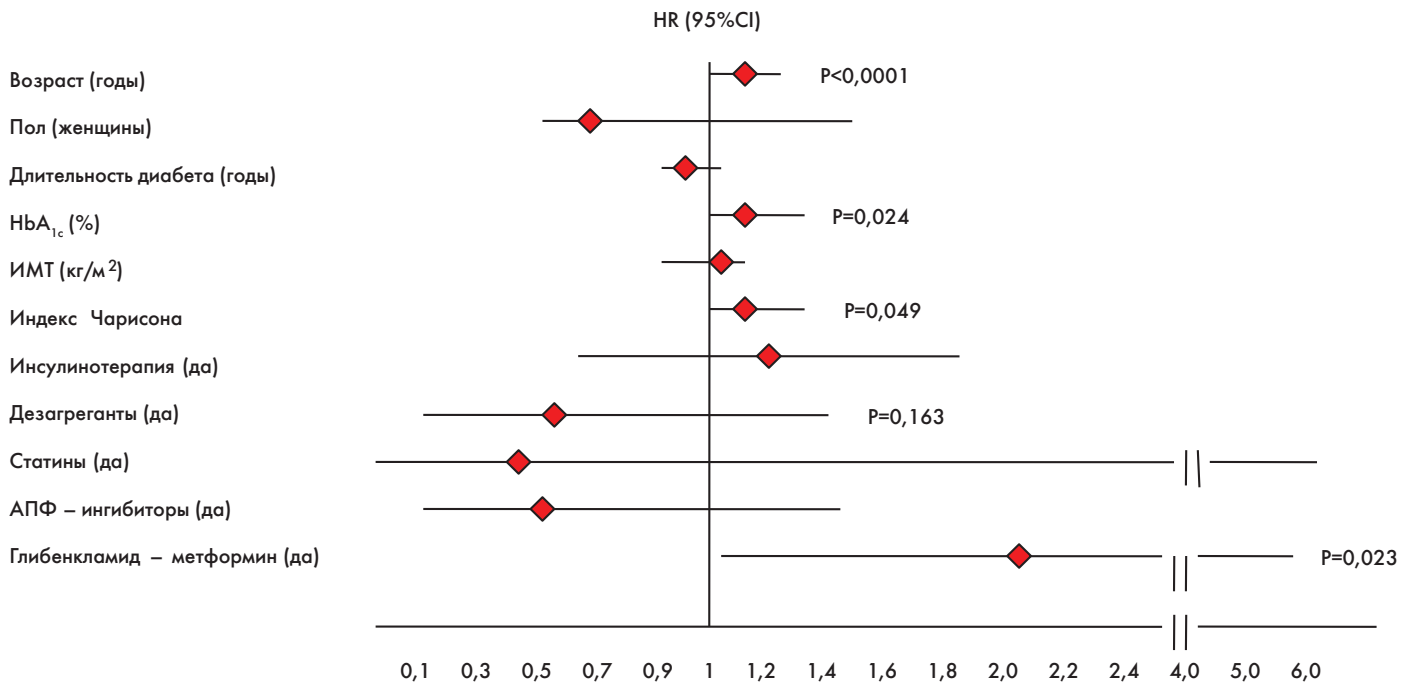


Рис. 10. Влияние различных сопутствующих факторов на относительный риск сердечно-сосудистых осложнений у больных, леченных комбинацией метформина и инсулиновых секретогогов, по данным регрессионного многомерного анализа Соx'а [17]

ного по сопутствующим факторам (сб. ОР 1,95 [1,04 – 3,62];  $p<0,05$ ).

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

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

Терапия с 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 достоверно выше, чем у больных на комбинированной терапии с глимепиридом (соответственно,  $p=0,024$  и  $0,034$ ). В то же время различия в уровне смертности между репаглинидом и гликлазидом были статистически не достоверны.

При проведении многомерного анализа Соx'а был еще раз достоверно подтвержден более высокий показатель смертности у больных, находящихся на комбинированном лечении глибенкламидом/метформинном по сравнению с комбинацией метформина с другими инсулиновыми секретогогами (ОР с 95% ДИ: 2,09 [1,07; 4,11]). Возраст, уровень HbA<sub>1c</sub> и индекс тяжести сопутствующих заболеваний также оказались независимыми предикторами повышенной смертности у больных СД2, получающих комбинированную терапию инсулиновыми секретогогами и метформинном (рис. 10).

## Заключение

Целесообразность комбинации инсулиновых секретогогов с сенситайзерами для контроля уровня глюкозы в крови у большинства больных СД2 имеет серьезные объективные обоснования. Сочетанное применение препаратов сульфонилмочевины и метформина, входящее в современный алгоритм сахароснижаю-

щей терапии, является эффективным методом достижения подобного контроля. Флорентийское исследование еще раз подтвердило, что чем лучше компенсация углеводного обмена (уровень HbA<sub>1c</sub>), достигнутая на терапии сульфонилмочевинной/метформинном, тем меньше смертность больных СД2.

Однако, по данным того же исследования, этот благоприятный эффект компенсации углеводного обмена на уровень смертности будет менее выражен у больных с наличием сопутствующих тяжелых заболеваний. Еще авторы UKPDS отметили следующий интересный факт: комбинированная терапия метформинном/препаратами сульфонилмочевины хотя и увеличивала смертность больных СД2, однако нарастания самой по себе заболеваемости ИБС в этой группе больных не отмечалось [11].

Возможные причины увеличения смертности, особенно сердечно-сосудистой, под воздействием комбинированной терапии некоторые исследователи связывают с тем, что бигуаниды и препараты сульфонилмочевины уменьшают достигаемый с их помощью благоприятный эффект контроля уровня глюкозы за счет одновременного дополнительного нежелательного воздействия на сердечно-сосудистую систему больных СД2, которое может оказывать каждый из этих препаратов.

Относительно возможных неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов препаратов сульфонилмочевины существует достаточно обширная литература.

На клеточном уровне препараты сульфонилмочевины осуществляют свое действие, блокируя АТФ-зависимые калиевые каналы. Этот эффект на уровне поджелудочной железы определяет инсулинотропное действие препаратов сульфонилмочевины, а на уровне миокарда может оказывать нежелательное воздействие на сердце [19, 20]. Достаточно давно было обнаружено, что препараты сульфонилмочевины могут снижать миокардиальный кровоток в состоянии покоя [21], нарушать восстановление сократительной способности миокарда после экспериментальной ишемии [22], увеличивать зону инфаркта миокарда [23], вызывать проаритмический эффект [24], блокировать процессы ишемического «прекондиционирования» у экспериментальных животных [25], увеличивать раннюю смертность больных СД после прямой ангиопластики при остром инфаркте миокарда [26] и ухудшать прогноз у больных СД2, получавших эти препараты в остром периоде инфаркта миокарда [27].

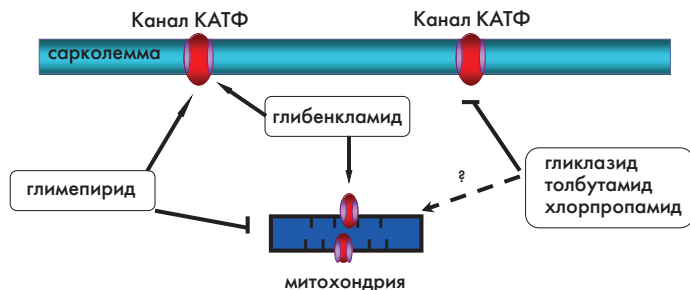


Рис. 11. Условная схема взаимодействия различных препаратов сульфонилмочевины с рецепторами КАТФ-каналов миокардиоцитов (стрелка – блокирующее воздействие; T-образная линия – отсутствие блокирующего воздействия)

При этом подобные свойства препаратов сульфонилмочевины не могут рассматриваться в целом как характерный класс-эффект подобной группы медикаментов. Например, свойства препарата первой генерации толбутамида не могут быть автоматически перенесены на глибенкламид, препарат второй генерации, который хотя и обладает доказанными блокирующими свойствами в отношении «ишемического прекодиционирования» [28], но в то же время проявляет и отчетливо выраженные противоритмические эффекты [19].

Известно, что отдельные препараты сульфонилмочевины по-разному влияют не только на ритм сердца, но и на процесс метаболической адаптации миокарда к ишемии. Этот процесс, активируемый при открытых АТФ-зависимых калиевых каналах в мембранах миокарда, полностью подавляется глибенкламидом, блокирующим все виды КАТФ-каналов, и не повреждается гликлазидом, оставляющим открытыми КАТФ-каналы наружных сарколеммальных мембран миокарда, и остается еще более сохранным при применении глимепирида, оставляющим открытыми КАТФ-каналы мембран миокардиальных митохондрий [29] (рис. 11).

В связи с этим степень «ишемической» безопасности данных препаратов может значительно различаться. Различный характер воздействия препаратов сульфонилмочевины на процесс «прекодиционирования» неоднократно был подтвержден в клинических исследованиях [28, 30]. С этой точки зрения достаточно хорошо объяснимо, почему при использовании в комбинированной терапии глибенкламида отмечается наибольшая смертность больных СД, а при использовании в сочетании с глимепиридом – наименьшая.

Еще один механизм влияния препаратов сульфонилмочевины на сердечно-сосудистую смертность больных СД<sub>2</sub>, возможно, связан с разной частотой возникновения гипогликемий при их использовании. Специальное упоминание о подобном отличии глибенкламида от глимепирида и гликлазида имеется в вышеупомянутом заключении экспертной группы Американской диабетической ассоциации и Европейского общества по изучению диабета от 2009 г. [3]. Оно гласит: «Прием хлорпропамида и глибенкламида сопровождается значительно большим риском гипогликемий, чем терапия другими препаратами сульфонилмочевины второй генерации (гликлазида, глимепирида и глипизиды 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 с ИБС.

Отмечено, что количество гипогликемий при комбинированном применении метформина и препаратов сульфонилмочевины увеличивается по сравнению с соответствующим показателем при монотерапии препаратами сульфонилмочевины [32–34]. Соответственно, комбинация метформина с более гипогликемически «опасными» препаратами сульфонилмочевины тоже оказывается более гипогликемически рискованной. Понятно, что в подобной ситуации именно больные с ИБС становятся наиболее уязвимой группой риска. Риска, в первую очередь, именно внезапной быстро развивающейся смертности.

Менее известны работы, описывающие нежелательные последствия применения самих по себе бигуанидов у больных СД<sub>2</sub>, страдающих ИБС.

Так, при хроническом приеме метформина часто возникают желудочно-кишечные расстройства, такие как понос, и возникают нарушения всасывания витаминов группы В и фолатов [35]. Дефицит этих факторов ведет к увеличению в плазме уровня гомоцистеина, который в свою очередь ускоряет прогрессирование сосудистых поражений за счет неблагоприятного воздействия на тромбоциты, факторы свертывания крови и эндотелий сосудов [36]. Наличие взаимосвязи между уровнем гомоцистеина и общей смертностью больных ИБС хорошо установлено [37].

Можно ли серьезно рассматривать данный механизм и его клиническую значимость в рамках общих свойств метформина? Конечно, это достаточно проблематично. Но и умолчать о том, что в ряде работ упоминается о повышении смертности при применении метформина у больных с ИБС [38, 39] представляется малодушием и лицемерием. Во всяком случае, высказанные предостережения об использовании метформина у больных СД<sub>2</sub>, имеющих заболевания сердца [8, 12], не могут быть легкомысленно проигнорированы.

Кстати, это не единственные упоминания о взаимосвязи бигуанидов и сердечно-сосудистой смертности больных СД<sub>2</sub>.

В 1970-е годы XX века обсуждались данные о возможной связи приема еще одного бигуанида – фенформина – с повышенной сердечно-сосудистой смертностью больных СД<sub>2</sub> [40]. Результаты University Group Diabetes Program указывали на то, что лечение фенформинем, как и лечение препаратами сульфонилмочевины, у больных СД<sub>2</sub> может приводить к более высокой смертности, чем лечение инсулином. Однако небольшая продолжительность исследования не позволяла четко интерпретировать полученные результаты [41].

Предположение доктора Edoardo Mannucci о том, что бигуаниды (метформин) могут модифицировать эффект препаратов сульфонилмочевины, воздействуя на их взаимосвязь с КАТФ-каналами миокарда и, возможно, ухудшая протекание процесса ишемического «прекодиционирования», пока не имеет под собой никаких оснований [18], хотя, безусловно, свидетельствует об актуальности поиска решения этой терапевтической проблемы.

Приведенные эпидемиологические результаты, несомненно, заслуживают внимания практических врачей при выборе наиболее безопасных комбинаций препаратов сульфонилмочевины и метформина у пациентов, больных СД<sub>2</sub>, которые не могут быть скомпенсированы только с помощью монотерапии.

В качестве слов, завершающих этот аналитический обзор, хотелось бы привести высказывания двух известных энтузиастов, положивших много сил на изучение кардиологических последствий применения «не-инсулин» сахароснижающей терапии у больных СД<sub>2</sub>, одновременно страдающих заболеваниями сердца [42].

Вот они в формулировке 2009 г.

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

«Специализированные сахароснижающие фармакологические подходы должны быть разработаны для достижения оптимального лечения больных СД<sub>2</sub> с заболеваниями сердца. В данном контексте необходимо очень тщательно учитывать то, является ли ведущим клиническим состоянием этих больных коронарная болезнь сердца или явления застойной сердечной недостаточности».

Возвращаясь же к исследованию, давшему название данной статье, можно только сказать, что Флоренция, когда-то подарившая миру чудо изображения на плоскости картины красоты трехмерного мира, в который уже раз за свою историю становится источником нового знания и стремления к совершенству.

## Литература

- Hamby R., Sherman L., Mehta J., Aintabian A. Reappraisal of the role of the diabetic state in coronary artery disease // *Chest*. – 1976. – Vol. 70. – P. 251–257.
- The DCCT Trial: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329. – P. 977–986.
- Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: a Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32 (1). – P. 193–203.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, 4-й вып. – М., 2009. – 114 с.
- Consensus Statement: The pharmacological treatment of hyperglycemia in NIDDM // *Diabetes Care*. – 1996. – Vol. 19 [Suppl 1]. – P. S54–S61.
- Hermann L.S., Schersten B., Bitzen P.O., Kjellstrom T., Lindegard F., Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea alone and in various combinations. A double-blind controlled study // *Diabetes Care*. – 1994. – Vol. 10. – P. 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 // *Diab. Met.* – 1994. – Vol. 10. – P. 953–960.
- 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. – Vol. 333. – P. 541–549.
- Garber A.J., Donovan Jr., D.S., Bruce S., Park J.S. Efficacy of glyburide/metformin tablets compared with initial monotherapy in type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 3598–3604.
- Nathan D.M. Some answers, more controversy, from UKPDS // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 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. – Vol. 352(9131). – P. 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 gliburid/metformin therapy over a 7.7-year follow-up // *Clin. Cardiol.* – 2001. – Vol. 24(2). – P. 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. – Vol. 20(1). – P. 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. – Vol. 43(5). – P. 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. – Vol. 42. – P. 297–301.
- Gulliford M., Latinovic R. Mortality in type 2 diabetic subjects prescribed metformin and sulfonylurea drugs in combination: cohort study // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2004. – Vol. 20(3). – P. 239–245.
- 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. – Vol. 22 (4). – P. 497–502.
- Monami M., Luzzi C., Chiasserini V., Lamanna C., Chiasserini V., Addante F., Desideri C.M., Massti G., Marchionni N., Mannucci E. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2006. – Vol. 22. – P. 477–482.
- Blackburn H. Classification of the electrocardiogram for population studies: Minnesota // *Code. J. Electrocardiol.* – 1969. – Vol. 2. – P. 305–310.
- Charlson M., Szatrowski T., Peterson J., Gold J. Validation of a combined comorbidity index // *J. Clin. Epidemiol.* – 1994. – Vol. 47. – P. 1245–1251.
- Duncker D.J., van Zon N.S., Altman J.D., Pavsek D.J., Bache R.J., Bache R.J. Role of K<sup>+</sup>ATP channels in coronary vasodilation during exercise // *Circulation*. – 1993. – Vol. 88. – P. 1245–1253.
- Cole W.C., McPherson C.D., Sontag D. ATP-regulated K<sup>+</sup>channels protect the myocardium against ischemia/reperfusion damage // *Cir. Res.* – 1991. – Vol. 69. – P. 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. – Vol. 86. – P. 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. – Vol. 53. – P. 329–339.
- Gover G.J., Sleph P.G., Dzwonick B.S. Role of myocardial ATP-sensitive potassium channels in mediating preconditioning in the dog heart and their possible interactions with adenosine A<sub>1</sub>-receptors // *Circulation*. – 1992. – Vol. 86. – P. 1310–1316.
- Garratt K.N., Brady P.A., Hassinger N.L., Grill D.E., Terzic A., Holmes D.R. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 33. – P. 119–124.
- Jollis J.G., Simpson R.J., Cascio W.E., Chowdhury M.K., Crouse J.R., Smith S.C. Relation between sulfonylurea therapy, complications, and outcome for elderly patients with acute myocardial infarction // *Am. Heart. J.* – 1999. – Vol. 138. – P. S376–S380.
- Klepzig H., Kober G., Matter C., Luus H., Schneider H., Boedeker K.H., Kiowski W., Amann F.H., Gruber D., Harris S., Burger W. Sulfonylureas and ischemic preconditioning. A double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide // *Eur. Heart. J.* – 1999. – Vol. 20. – P. 439–446.
- Nagashima K. et al. Sulfonylurea and non-sulfonylurea hypoglycemic agents: pharmacological properties and tissue selectivity // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2004. – P. S75–78.
- Övunc K. Effects of glibenclamide, a K<sup>+</sup>[ATP] channel blocker, on warm-up phenomenon in type 2 diabetic patients with chronic stable angina pectoris // *Clin. Cardiol.* – 2000. – Vol. 23(7). – P. 535–539.
- Ming Wei et al. Low Fasting Plasma Glucose Level as a Predictor of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P. 2047–2052.
- Marre M., Howlett H., Lehert P. and T. Allavoine. Improved glycaemic control with metformin-glibenclamide combined tablet therapy [Glucose<sup>®</sup>] in Type 2 diabetic patients inadequately controlled on metformin // *Diabet. Med.* – 2002. – Vol. 19. – P. 673–680.
- Charpentier G., Fleury F., Kabir M., Vaur L. and Halimi S. Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in Type 2 diabetic patients // *Diabet. Med.* – 2001. – Vol. 16. – P. 828–834.
- Moses R., Slobodniuk R., Boyages S., Colagiuri S., Kidson W., Carter J., Donnelly T., Moffitt P., and Hopkins H. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycaemic control in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. – 1999. – Vol. 22. – P. 119–124.
- Adams J.F., Clark L.S., Ireland J.T., Kesson C.M., Watson W.S. Malabsorption of vitamin B12 and intrinsic factor secretion during biguanide therapy // *Diabetologia*. – 1982. – Vol. 24. – P. 16–18.
- Mayer E.L., Jacobsen D.W., Robinson K. Homocystein and coronary atherosclerosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – 27. – P. 517–527.
- Nygard O., Nordrehaug L.E., Refsum H., Ueland P.M., Farstad M., Vollset S.E. Plasma homocystein levels and mortality in patients with coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 337. – P. 230–236.
- Innerfield R.J. Metformin-associated mortality in U.S. studies // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 1611–1613.
- Fisman E.Z., Tenenbaum A., Benderly M., Goldbourt U., Behar S., Motro M. Antihyperglycemic treatment in diabetics with coronary disease: increased metformin-associated mortality over a 5-year follow-up // *Cardiology*. – 1999. – Vol. 91. – P. 195–202.
- Goldner M.G., Knatterud G.L., Prout T.E. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. III Clinical implication of UGPD results // *J. Am. Med. Assoc.* – 1971. – Vol. 218. – P. 1400–1410.
- Seltzer H.S. A summary of criticisms of the Findings and conclusions of the university group program [UGDP] // *Diabetes*. – 1972. – Vol. 21. – P. 976–979.
- Fisman E.Z., Tenenbaum A. F cardiology approach to non-insulin antidiabetic pharmacotherapy in patients with heart disease // *Cardiovascular Diabetology*. – 2009. – Vol. 8. – P. 38–51.

Александров Андрей Алексеевич

д.м.н., профессор, зав. лечебно-диагностическим отделением функциональной кардиологии, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: endocar@mail.ru

Кухаренко Светлана Семеновна  
Ядрихинская Мария Николаевнак.м.н., ведущий научный сотрудник, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва  
к.м.н., старший научный сотрудник, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва