# Сахароснижающие сульфаниламиды и «ишемический порог» сердца у больных сахарным диабетом типа 2 с коронарной болезнью сердца

Ан.А. Александров, И.З. Бондаренко, С.С. Кухаренко, М.Н. Ядрихинская, В.Г. Вилков, Ф.Д. Ахматова, В.К. Александрова, Н.В. Артамонова, О.Е. Соловьева, И.И. Дедов

*ГУ Эндокринологический научный центр (дир. – акад. РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва*

Последствия применения препаратов сульфонилмочевины свидетельствуют о том, что с точки зрения сердечно-сосудистых эффектов сульфаниламиды не могут рассматриваться как однородная группа и это необходимо учитывать при прогнозировании их применения [1]. Сердечно-сосудистая активность препаратов сульфонилмочевины не обязательно коррелирует с величиной их сахароснижающего эффекта [8].

Сомнения в безопасности применения сульфаниламидов у больных сахарным диабетом (СД) с заболеваниями сердца возникли в конце 60-х годов. Тогда были опубликованы результаты исследования University Group Diabetes Program, проведенного в 12 университетских центрах США. Исследование было посвящено оценке эффективности сахароснижающих средств по предотвращению сердечно-сосудистых осложнений СД. В исследовании сравнивалось действие препаратов сульфонилмочевины, инсулина и диеты; в работе в качестве препарата сульфонилмочевины использовался толбутамид [22]. Через несколько лет наблюдения в группе пациентов с тяжелым течением ИБС, особенно перенесших инфаркт миокарда, смертность на фоне приема толбутамида была достоверно выше, чем у больных, получавших плацебо и диетотерапию (50 и 18%).

Публикации в конце 90-х годов результатов ангиопластики у больных СД типа 2 вновь подняли проблему опасности препаратов сульфонилмочевины у лиц с ИБС. У больных СД с одинаковым уровнем операционных вмешательств сопутствующий прием сульфаниламидов повышал риск смерти в ближайшие годы после проведения ангиопластики [18].

Неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты препаратов сульфонилмочевины прямо связывают с блокированием ими АТФ-зависимых калиевых каналов в мембране миокардиоцитов [1, 17]. Эти каналы играют ключевую роль в ишемическом «прекондиционировании» [16]. Данный феномен представляет собой защитный механизм миокарда, который включается во время одного или нескольких коротких эпизодов сублетальной ишемии и предохраняет миокард от повреждения во время последующих периодов снижения поступления кислорода в ткани миокарда [7].

АТФ-зависимые калиевые каналы в различных тканях имеют одинаковые субъединицы Kir6.2 и различные типы субъединиц SUR. Все препараты сульфонилмочевины обладают способностью связываться с SUR1 субъединицей β-клеток, вызывая увеличение секреции инсулина. При наличии в строении определенных химических групп некоторые препараты сульфонилмочевины могут связываться и с SUR2 субъединицами сердечно-сосудистой системы (рис. 1), что и приводит к неблагоприятным воздействиям на процессы метаболической адаптации миокарда к ишемии [2, 9, 19]. Это объяснение не исчерпывает разнообразие экспериментальных и клинических данных [8], появляющихся при использовании новых препаратов сульфонилмочевины.

В настоящей работе была поставлена цель оценить влияние приёма препарата новой генерации сахароснижающих производных сульфонилмочевины – глимепирида (Амарил, «Aventis Pharma») на «ишемический порог» сердца у больных СД типа 2 с коронарной болезнью сердца.

*Пациенты.* В исследование было включено 14 больных СД типа 2 (8 мужчин, 6 женщин; средний возраст 56,5±6,9 лет). Наличие ИБС у всех пациентов подтверждено с помощью стресс-спироэхокардиографии. У 5 больных диагностирована стенокардия напряжения II функционального класса (ФК), у 1 пациента – III ФК (по классификации Канадской ассоциации кардиологов). У 8 больных выявлена безболевая ишемия миокарда.

Мягкая и умеренная артериальная гипертония обнаружена у 13 пациентов; у 10 больных она была связана с наличием гипертонической болезни 1-2

**Рис. 1. Предполагаемый механизм связывания препаратов сульфонилмочевины с АТФ-зависимыми калиевыми каналами β-клеток и миоцитов (Ashcroft F.M., 1999).**

стадии, у 3 – с диабетической нефропатией без нарушения азотовыделительной функции почек.

Стресс-спироэхокардиография проводилась с использованием ультразвукового аппарата HDI-5000cv (фирмы ATL, США) и интегрированной динамической цифровой стресс-программы с записью исследования на магнитооптический диск и видеопленку, многофункциональной ЭКГ станции «Cardiovit CS-100» (Shiller, Швейцария) со встроенным модулем эргоспирометрии, позволяющим мониторировать параметры выдыхаемого газа в течение стресс-теста. Последний осуществлялся на тредмиле «Wood Way EXO 43» (США), автоматизированно управляемом через встроенный интерфейс станцией «Cardiovit CS-100».

Стресс-тест проводился по протоколу, предложенному B.Bruce (1980).

Критерием прекращения исследования считалось горизонтальное или косонисходящее снижение сегмента ST≥1,5 мм, продолжительностью горизонтального отрезка не менее 0,08 с от точки «j».

Для всех больных обязательным условием включения в исследование явилось наличие воспроизводимых результатов нагрузочных проб, выполненных в интервале с 01. 01 по 31.12. 2001 г.

Болевой синдром, не сопровождающийся объективными признаками ишемии миокарда, не считался критерием прекращения пробы. Если у пациента регистрировались другие общепринятые критерии прекращения нагрузочного теста без ишемических изменений на ЭКГ, то он в исследование не включался.

В исследование не включались больные: с признаками рубцовых изменений миокарда по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ); с нестабильной стенокардией; с клиническими признаками застойной сердечной недостаточности; с изменениями конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ в покое, затрудняющими интерпретацию состояния сегмента ST; с выраженными проявлениями автономной нейропатии: синусовой тахикардией (ЧСС в покое более 100 ударов в 1 мин), болями в икроножных мышцах, требующими прекращения ходьбы менее чем через 200 м по горизонтальной поверхности; с частыми гипогликемиями в анамнезе; с обструктивными заболеваниями легких.

До включения в исследование все пациенты для коррекции углеводного обмена принимали пероральные сахароснижающие препараты (исходная терапия). У 6 больных проводилась монотерапия препаратами из группы сульфаниламидов, из них 5 получали глибенкламид (манинил) и 1 – гликлазид (диабетон). Комбинированную терапию сульфаниламидами и бигуанидами получали 8 пациентов, из них 5 принимали глибенкламид с метформином (сиофор) и 3 – гликлазид с метформином.

*В протокол исследования* входили: осмотры кардиолога, эндокринолога и окулиста, проведение ЭКГ и ЭхоКГ в покое, стресс-спироэхокардиография, исследование кардиальной автономной дисфункции, оценка содержания в крови натощак глюкозы, гликозилированного гемоглобина, липидов, креатинина, мочевины, определение суточной микроальбуминурии.

Исследование концентрации мочевины, креатинина и глюкозы проводилось по стандартным методикам на автоматическом анализаторе фирмы «Abbott» (США), HbA1c капиллярной крови – на аппарате «Dia Stat» фирмы «Bio-Rad» (Германия), липидов – стандартными наборами фирмы «Abbott» (США) на автоматическом анализаторе «Spektrum» (США). Определение суточной экскреции альбумина с мочой проводилось методом пламенной фотометрии на аппарате «Kone» (Финляндия).

Изучение влияния амарила на «ишемический порог» миокарда проводилось с помощью двойного перекрестного метода с использованием нагрузочных проб на тредмиле.

*Основной протокол* исследования проведен трижды за 8 нед. наблюдения. Первый раз исследование осуществлялось на фоне исходной сахароснижающей терапии, повторно – через 4 нед. монотерапии амарилом (средняя суточная доза 5,1±1,1 мг), затем через 4 нед. после его отмены и возвращения к исходной схеме лечения. Объем антиангинальной и антиишемической терапии в этот период не менялся.

Каждый раз за 7 дней до проведения стресс-теста больным отменялись β-блокаторы, нитраты (за исключением нитроглицерина в целях купирования приступов стенокардии).

Регистрация ЭКГ осуществлялась в 12 общепринятых отведениях: последние 10 с каждой минуты, на пике нагрузки, в период восстановления (в конце 1-й, далее каждой 2-й мин. до восстановления к исходной ЭКГ).

Влияние амарила на «ишемический порог» оценивалось по продолжительности теста до возникновения диагностически значимой депрессии сегмента ST, «двойному произведению» (произведение систолического артериального давления (САД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) на пике нагрузки), а также по прямому измерению поглощения кислорода во время проведения теста. У всех больных было получено добровольное согласие на участие в исследовании.

*Статистический анализ.* Для проверки гипотезы о нормальности распределения изученных показателей использовался тест Колмогорова-Смирнова. При попарных сравнениях средних величин для показателей, распределение которых значимо не отличалось от нормального, применялся t-тест для связанных выборок. В остальных случаях, в частности, для показателей типа «двойного произведения» и метаболического эквивалента (МЕТ), использовался непараметрический ранговый критерий Вилкоксона для разностей рангов. Показатели представлены в виде средних величин ± среднее квадратичное отклонение (M±SD). При уровне значимости $p < 0,05$ различие расценивалось как достоверное.

Статистический анализ осуществляли с использованием пакета программ SPSS для Windows (SPSS Inc.).

## Результаты

Изменение в сахароснижающей терапии не сопровождалось значительными сдвигами концентрации глюкозы и уровня гликозилированного гемо-

Таблица 1

**Показатели углеводного и липидного обмена у больных сахарным диабетом типа 2 с коронарной болезнью сердца (M±SD)**

| Показатель | Исходная терапия | Терапия амарилом | Возврат к исходной терапии |
|---|---|---|---|
| Глюкоза, ммоль/л | 8,5±1,9 | 9,9±2,9 | 9,6±2,3 |
| HbA1c, % | 8,2±1,5 | 7,9±1,3 | 8,0±1,2 |
| ТГ, ммоль/л | 2,0±0,8 | 2,0±0,7 | 2,0±0,7 |
| ХС общий, ммоль/л | 5,7±1,1 | 5,6±1,0 | 5,6±1,0 |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 3.3±1,1 | 3.3±0,9 | 3.3±0,9 |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | 1,4±0,3 | 1,4±0,3 | 1,3±0,3 |

HbA1c – гликозилированный гемоглобин, ТГ – триглицериды, ХС – холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

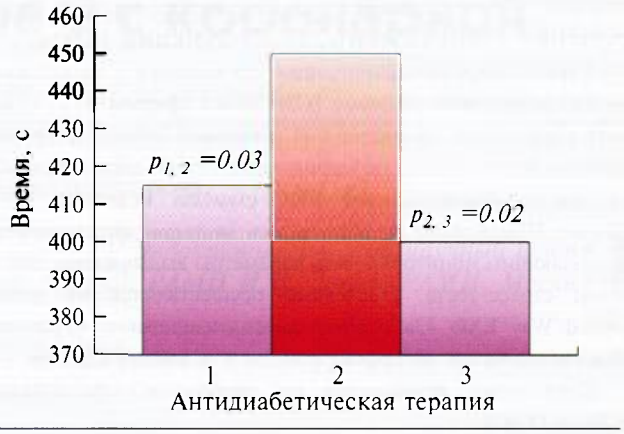


Рис. 2. Длительность стресс-теста на фоне изменения антидиабетической терапии у больных СД типа 2 с ИБС. (1 и 3 – исходная терапия, 2 – монотерапия амарилом).

глобина в крови. Не было отмечено и достоверных изменений концентраций липидов крови (табл.1).

Через 30 дней монотерапии амарилом время стресс-теста, необходимое для достижения диагностически значимой депрессии сегмента ST, достоверно увеличилось по сравнению с исходным показателем (p=0,02). При возврате к исходной терапии время нагрузки значительно уменьшилось (p=0,01) (рис. 2, табл. 2).

После приёма амарила величина «двойного произведения» на пике физической нагрузки значительно возросла по сравнению с показателем на исходной терапии (p=0,07). При отмене амарила величина «двойного произведения» достоверно снизилась (263,3+54,7 уд. × мм рт.ст. × 100/мин, p=0,001) (рис. 3).

Достигнутый на пике физической нагрузки уровень поглощения кислорода (МЕТ) на фоне амарила был достоверно выше, чем до его приёма (6,3±1,2 6,9±1,4 усл.ед., p=0,03). Отмена амарила сопровож-

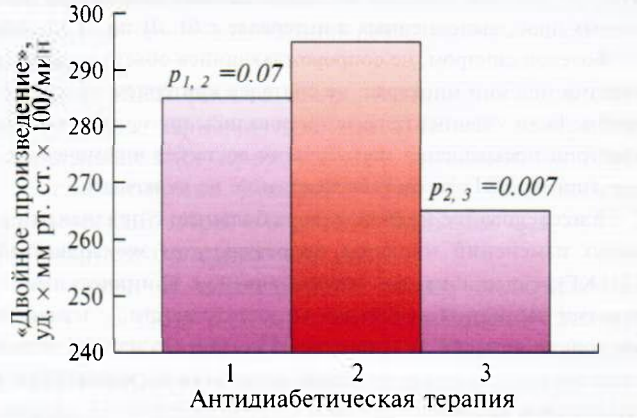


Рис. 3. «Двойное произведение» на пике стресс-теста на фоне изменения антидиабетической терапии у больных СД типа 2 с ИБС. (1 и 3 – исходная терапия, 2 – монотерапия амарилом).

Таблица 2

**Результаты нагрузочных тестов у больных сахарным диабетом типа 2 с коронарной болезнью сердца (M±SD)**

| Показатель | Исходная терапия | Терапия амарилом | Возврат к исходной терапии |
|---|---|---|---|
| Исходно: | 1 | 2 | 3 |
| ЧСС, уд/мин | 79,9±13,3 | 83,4±15,1 | 79,0±15,3 |
| САД, мм. рт.ст. | 135,3±17,4 | 140,7+ 12,7 | 135,7±16,6 |
| ДАД, мм. рт.ст. | 82,5±8,7 | 85,4±10,1 | 85,0±9,6 |
| На пике нагрузки: | 1 | 2 | 3 |
| ЧСС, уд/мин | 145,1±18,1 | 148,6+ 17,2 | 138,8±21,8 |
| САД, мм. рт.ст. | 195,7±16,4 | 200,0+ 18,4[&] | 188,6+ 15,3[&] |
| ДАД, мм. рт.ст. | 97,5+ 11,1 | 96,4+ 11,7 | 96,8+ 6,1 |
| Двойное произведение, уд × мм. рт. ст. × 100/мин | 285,9±51,5* | 297,4±43,7*[&] | 263,3+ 54,7[&] |
| Длительность нагрузки, с | 415,4±162,5* | 449,3+133,1*[&] | 400,7 +152,6[&] |
| МЕТ, усл. ед. | 6,3±1,2* | 6,9±1,4*[&] | 6,1+ 1,3[&] |

* Достоверные различия между 1 и 2 (p < 0,05), [&] достоверные различия между 2 и 3 (p <0,05).

далась достоверным снижением пикового поглощения кислорода (p=0,03) (рис. 4).

Таким образом, показатели нагрузочного теста во время приема амарила были достоверно лучше, чем до его назначения и после его отмены.

В проведенном исследовании переход на терапию амарилом вел к достоверному нарастанию длительности нагрузки и повышению метаболического эквивалента. Это указывает на повышение «ишемического порога» [23]. Возврат к исходной антидиабетической терапии сопровождался достоверным снижением «ишемического порога»: достоверно уменьшились время проведения пробы, величина «двойного произведения» и метаболического эквивалента.

Нарастание «ишемического порога» при переходе на амарил и снижение «порога» при его отмене не зависели от воздействия амарила на показатели обмена углеводов и липидов. Достоверных колебаний уровней глюкозы, HbA1c и концентрации липопротеинов крови не отмечено.

По нашему мнению, есть все основания считать, что изменения «ишемического порога» связаны с воздействием амарила на процессы длительной ишемической адаптации миокарда.

К специфическим свойствам препаратов сульфонилмочевины в настоящее время относят их способность активизировать фосфолипидный путь передачи сигнала инсулина внутрь клетки [21] – так называемый сахароснижающий экстрапанкреатический эффект сульфаниламидов. Прямо активируя гликозилфосфатидилинозитол фосфолипазу С клеточной мембраны, препараты сульфонилмочевины приводят к увеличению синтеза инозитолфосфогликана и диацилглицерола, к последующей активации изоферментов протеинкиназы С [14] и нарастанию переноса глюкозы в клетку [21] (рис. 5). Протеинкиназа С, играющая ключевую роль в реализации гипогликемического эффекта сульфаниламидов, является одновременно и важнейшим звеном в сигнальной цепи, индуцирующей отсроченный этап «ишемического прекондиционирования» [6, 11, 26].

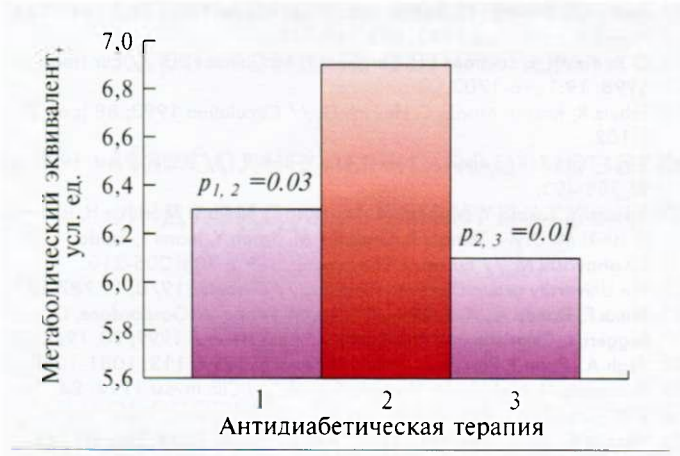


Рис. 4. Метаболический эквивалент при проведении стресс-теста на фоне изменения антидиабетической терапии у больных СД типа 2 с ИБС. (1 и 3 – исходная терапия, 2 – монотерапия амарилом).

В 1993 г. опубликованы данные о том, что метаболическая адаптация миокарда к ишемии не ограничивается этапом «классического прекондиционирования». Обнаружено, что через 12-24 ч после этапа «классического прекондиционирования» в миокарде закономерно развивается отсроченный эффект защиты от перенесенной ишемии [12, 13]. Этот этап, названный «вторым окном защиты», менее выражен, чем ранняя фаза, но более длителен и сохраняется до 72 ч [3]. Отсроченная фаза миокардиальной протекции защищает миокард не только от летального ишемического повреждения, но и от таких неблагоприятных последствий ишемии/реперфузии, как реперфузионные желудочковые аритмии и постишемическое снижение сократительной способности миокарда [20, 24].

На втором, отсроченном этапе «ишемического прекондиционирования» процесс фосфолипидной активации играет решающую роль. Этот процесс особенно важен для защиты миокарда во время реперфузии [4]. Отсроченное развитие и длительное сохранение «второго окна прекондиционирования» указывает на вовлеченность в его механизм процессов синтеза и деградации новых белков [5, 10, 12, 13, 25, 27].

Правомерно предполагать, что хроническая стимуляция механизмов активации «второго окна прекондиционирования» может вызвать устойчивое изменение «ишемического порога» сердца и повысить толерантность миокарда к эпизодам ишемии/реперфузии.

Данная работа является одним из немногих клинических исследований, посвященных изучению воздействия препаратов сульфонилмочевины на «ишемический порог» миокарда при пробах с физической нагрузкой. В работе F. Tomai и соавт. (1999)

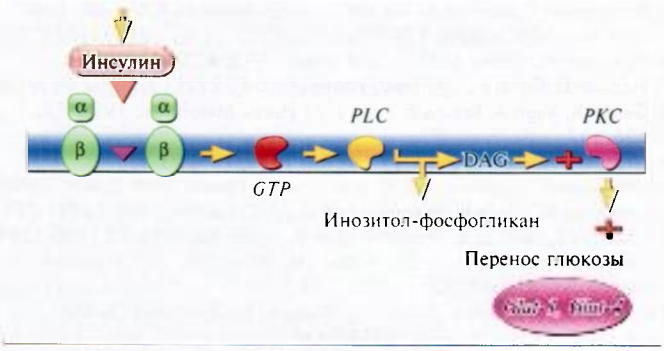


Рис. 5. Фосфолипидный механизм активизации обмена глюкозы в клетках.DAG – диацилглицерол, PLC – фосфолипаза, GTP – протеинкиназа.

по изучению «ишемического порога» у больных СД был использован глибенкламид. Исследователи отметили, что введение глибенкламида при «парных» нагрузках достоверно снижает способность сердца к «ишемическому прекондиционированию». Представляется, что различия в действии глибенкламида и глимепирида вполне объяснимы. Во-первых, использовались препараты с различной сахароснижающей экстрапанкреатической активностью (у глимепирида эта активность наиболее высока по сравнению с другими современными препаратами сульфонилмочевины [15]); во-вторых, в исследовании F. Tomai и соавт. [23] нагрузки проводились одна за другой, через короткий промежуток времени, т.е. в нем могло быть оценено воздействие глибенкламида только на «классический этап прекондиционирования».

При планировании настоящей работы предполагалось, что длительное применение амарила может оказать воздействие на процессы длительной ишемической адаптации, связанные со «вторым окном прекондиционирования». Результаты данной работы подтверждают эту возможность.

Различие полученных нами результатов с данными работ, зафиксировавших достоверное ухудшение сердечно-сосудистого прогноза при ангиопластике у лиц, длительно получавших до этого препараты сульфонилмочевины [18], свидетельствует о том, что эти препараты сульфонилмочевины по своему действию на «ишемический порог сердца» достоверно различаются между собой. Таким образом, утверждение об обязательном неблагоприятном воздействии препаратов сульфонилмочевины на сердечно-сосудистый прогноз у больных СД с тяжело протекающей ИБС выглядит недостаточно корректным.

Рис. 6. Выраженность сахароснижающего экстрапанкреатического действия препаратов сульфонилмочевины.

Надеемся, что дальнейшие исследования сердечно-сосудистых эффектов препаратов сульфонилмочевины, обладающих выраженной сахароснижающей экстрапанкреатической активностью, еще не раз это подтвердят.

## Выводы

1. Замена исходной антидиабетической терапии на монотерапию амарилом приводит к достоверному улучшению показателей «ишемического порога» у больных сахарным диабетом 2 типа с ишемической болезнью сердца.
2. Возврат к исходной антидиабетической терапии сопровождается снижением «ишемического порога» у этих больных.
3. Достоверные изменения показателей «ишемического порога» у больных сахарным диабетом 2 типа при смене типов антидиабетической терапии не связаны с изменением степени компенсации углеводного обмена.

## Литература

1. Aschcroft FM, Gribble FM. // Diabetologia 1999; 42: 903-919.
2. Auchampach JA, maruyama M, Cavero I, Gross GJ. // Circulation 1992; 86: 311-319.
3. Baxter G., Goma F., Yellon D. // Basic Res Cardiol. 1997: 92: 159-167.
4. Bolli R, Manchikalapudi S., Tang X. et al. // Circ Res. 1997:81: 1094-1107.
5. Cornelussen R, Garnier A. van der Vusse G. Reneman R, Shoeckx LHEH. // J. Mol Cell Cardiol. 1998:30:365-372.
6. DowneyJ.M., Coden M.V. // Z. Kardiol. 1995; 4: 77-86.
7. Escande D, Cavero I. // Trends Pharmacol Sci 1992; 13: 269-271.
8. Geisen K, Vegh A, Kreuse E, Papp J. // Horm. Metab.res., 1996: 28, 496-507.
9. Gross GJ, Auchampach JA. // Circ Res 1992; 70: 223-233.
10. Hoshida S. , Kuzuya T., Fuji H, et al. // Am J Physiol 1993: 264:H33-H39.
11. Kitakaze M., Node K., Minamino T. et al. // Circulation. 1996:93:781-791.
12. Kuznya T., Hoshida S., Yamashita N. et al. // Circ Res 1993: 72:1293-1299.
13. *Marber M.S., Latehman DS, Walker JM, Yellon DM.* // Circulation. 1993: 88: 1264-1272.
14. Miller G., Y. Satoh, K. Geisen. // Diabetes Research and Clinical Practice, 1995: 28 Suppl., S115-S137.
15. Muller G. // Molecular Medicine, 2000, 6; 11: 907-933.
16. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. // Circulation 1986; 74: 1124-1136.
17. Noma A. // Nature 1983; 305:147-148.
18. O'Keefe JH, Blackstone EH, Sergeant P, McCallister BD. // Eur Heart J 1998; 19:1696-1703.
19. Schulz R, Rose J, Martin C, Heusch G. // Circulation 1993; 88 (part 2): 1-102.
20. Sun J, Tang X, Knowlton A, Park S, Qiu Y, Bolli R. // J Clin Invest. 1995: 95:388-403.
21. Takada Y, Takata Y, Iwanishi M, Imamura T, Sawa T, Morioka H, Ishihara H, Ishiki M, Usyi I, Tematu R, Urakaze M, Satoh Y, Inami T, Tsuda S,Kobayashi M. // Europ. J. Pharmacol., 1996; 308: 205-210.
22. The University group Diabetes Program. // Diabetes 1970; 19:787-830.
23. Tomai F., Danesi A., A. S. Ghini, F. Crea, M. Perino, A. Gaspardone, G. Ruggeri, L. Chiariello and P. A. Gioffre. // Eur Heart J, 1999; 20: 196-202.
24. Vegh A., Papp J, Parratt J. // Br J Pharmacol 1994: 113: 1081-1082.
25. Yamashita N, Nishida M, Hoshida S et al // J Clin Invest 1994: 94: 2193-2199.
26. Ytrehus K., Liu Y., Downey J.M. // Am. J. Physiol. 1994: 266: H1145-Y1152.
27. Zhou X, Zhai X, Ashraf M. // Circulation. 1996:93:1177-1184.