

Роль препаратов сульфонилмочевины в развитии сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа

Недосугова Л.В.

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва
(ректор – член-корр. РАМН П.В. Глыбочко)

Статья посвящена обсуждению возможных механизмов развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа препаратами сульфонилмочевины (ПСМ). Обсуждаются молекулярные аспекты панкреатического и экстрапанкреатического действия препаратов этой группы, оценивается различная активность отдельных ПСМ в отношении рисков развития гипогликемических состояний как предикторов острых ССО, а также возможность негативного влияния на феномен ишемического preconditionирования и механизмы антиаритмического эффекта некоторых ПСМ. На основе анализа современных литературных данных обосновывается эффективность и безопасность Амарила в отношении кардиоваскулярных рисков у больных сахарным диабетом 2 типа, страдающих ИБС.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, препараты сульфонилмочевины, рецептор сульфонилмочевины – SUR, K^+ _{ATP}-каналы, феномен ишемического preconditionирования

Sulfonylureas and cardiovascular complications of type 2 diabetes mellitus

Nedosugova L.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

This article addresses possible mechanisms for development of cardiovascular events (CVE) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients treated with sulfonylurea derivatives (SU). Several problems are highlighted in this review, including molecular aspects of pancreatic and extrapancreatic action of these drugs, their comparative potential to induce hypoglycemic events (as predictors of acute CVE) and impairment of ischemic preconditioning, as well as antiarrhythmic activity of certain SU agents. Finally, efficacy and cardiovascular safety of glimepiride in T2DM patients is substantiated based on a survey of current literature.

Key words: type 2 diabetes mellitus, sulfonylureas, SUR, K_{ATP} channel, ischemic preconditioning

Распространение сахарного диабета (СД) в мире превышает все теоретические прогнозы. Если 15 лет назад ВОЗ предполагала, что к 2025 г. количество больных СД в мире составит 380 млн человек [1], то по данным Международной ассоциации диабета (IDF), в 2011 г. численность больных СД уже достигла 366 млн, а по прогнозам экспертов ВОЗ к 2030 г. количество больных СД составит 552 млн человек [2]. Продолжительность жизни пациентов с СД 2 типа (СД2) в среднем на 5 лет меньше, чем в общей популяции, и обусловлено это, в первую очередь, бурным прогрессированием атеросклероза, приводящего к сердечно-сосудистой летальности в 4–5 раз чаще, чем в общей популяции [3]. При этом в 80% случаев причиной смерти является атеросклеротическое поражение коронарных, церебральных и периферических сосудов [4]. В целом, от заболеваний, обусловленных атеросклерозом, умирают больше больных диабетом, чем от всех других причин, вместе взятых [5]. Причиной такого выраженного поражения сосудистого русла в настоящее время считают гипергликемию. Мета-анализ 20 различных исследований, включавших 95 783 пациентов, наблюдаемых в течение 12 лет, позволил сделать вывод о том, что глюкоза является таким же фактором риска для развития атеро-

склероза и острой сердечно-сосудистой летальности, как и уровень общего холестерина и артериального давления [6].

Исходя из вышеизложенного, лечение СД2 требует применения сахароснижающих средств, эффективных относительно поддержания должного гликемического контроля в целях профилактики прогрессирования атеросклероза, и безопасных с точки зрения усугубления сердечно-сосудистых осложнений, с минимальным риском развития гипогликемических осложнений и увеличения веса. В этом отношении использование препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) вызывает наибольшее число дискуссий, несмотря на более чем полувековую историю их применения и обширную доказательную базу эффективности и безопасности [7–10]. Обусловлено это не столько тем, что, стимулируя секрецию инсулина, ПСМ потенциально повышают риск развития гипогликемических состояний, которые сами по себе способствуют развитию острых сердечно-сосудистых катастроф, сколько данными многочисленных исследований, свидетельствующих о повышении сердечно-сосудистой летальности при применении препаратов этой группы, что послужило поводом говорить о потенциальной кардиотоксичности препаратов суль-

Здоровое питание, снижение веса, повышение физической активности

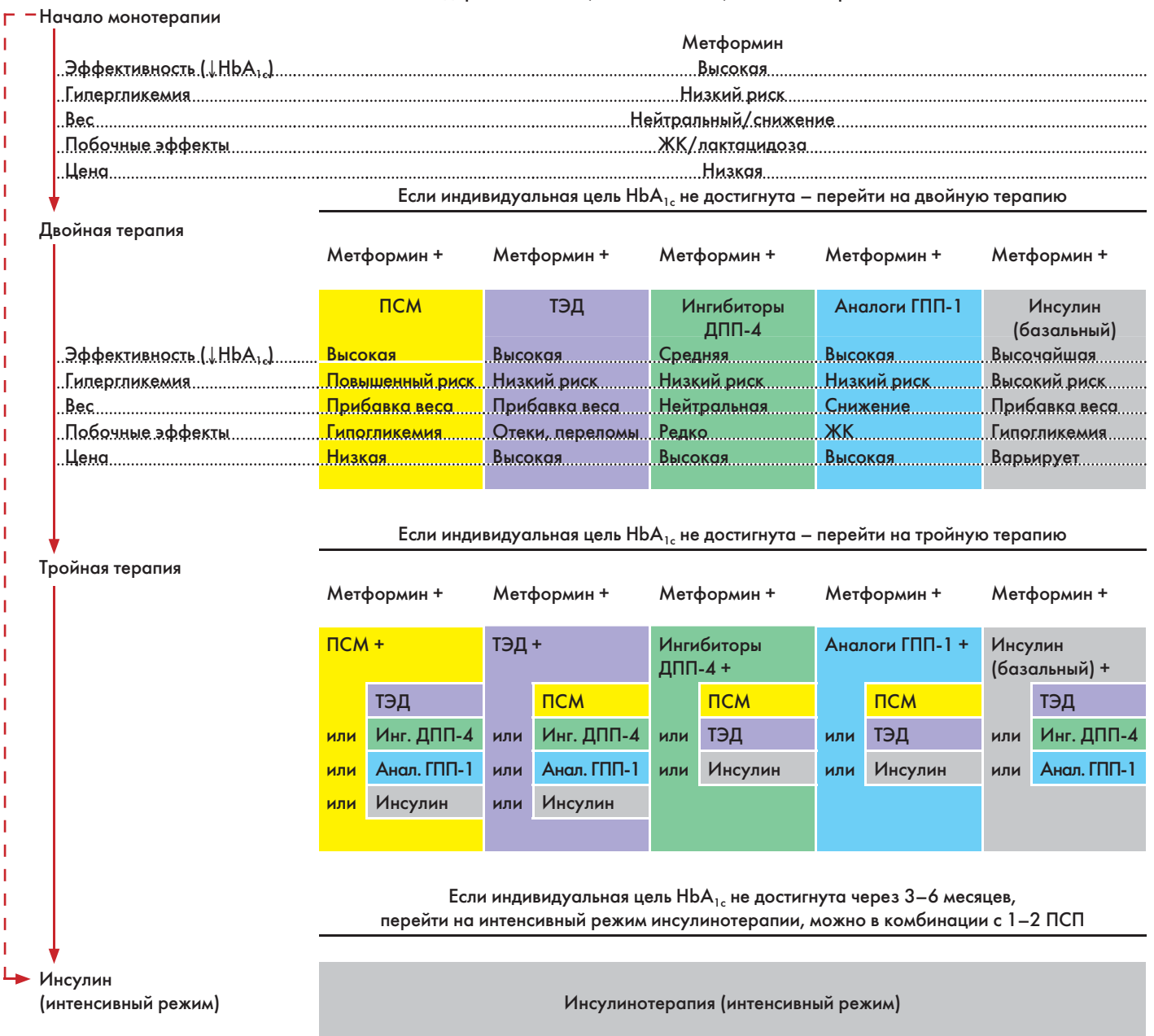


Рис. 1. Возможные варианты сахароснижающей терапии по алгоритму IDF 2012 г. (адаптировано из ссылки 21).

фонилмочевин. Более 40 лет назад были опубликованы результаты Университетской Группы по Изучению Диабета (UGDP), которые показали превышение сердечно-сосудистой летальности у больных СД2, получавших толбутамид – ПСМ 1-й генерации, по сравнению с пациентами, получавшими инсулинотерапию либо плацебо [11]. Результаты вызвали оживленную дискуссию и были поставлены под сомнение, поскольку сама методология исследования не выдерживала критики: не было строгой рандомизации, не отслеживалась комплаентность пациентов, в исследование включались также больные, не страдавшие СД2 [12, 13]. Вскоре появились публикации, показавшие идентичные результаты: меньшую выживаемость после инфаркта миокарда у пациентов, получавших пероральную терапию, по сравнению

с диетотерапией [14, 15] или инсулинотерапией [16]. Напротив, другие исследования не выявили какой-либо связи между типом антидиабетического лечения и выживаемостью после инфаркта миокарда [17], при длительном наблюдении [18], или показали весьма значительное преимущество с точки зрения общей смертности у пациентов, получавших ПСМ по сравнению с диетой или инсулинотерапией. Однако это были ретроспективные исследования, с участием самых различных групп пациентов, которые невозможно адекватно оценить без статистической обработки всех основных противоречащих факторов.

Этот вопрос оказался закрытым только с публикацией результатов исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [7], показавших отсутствие ка-

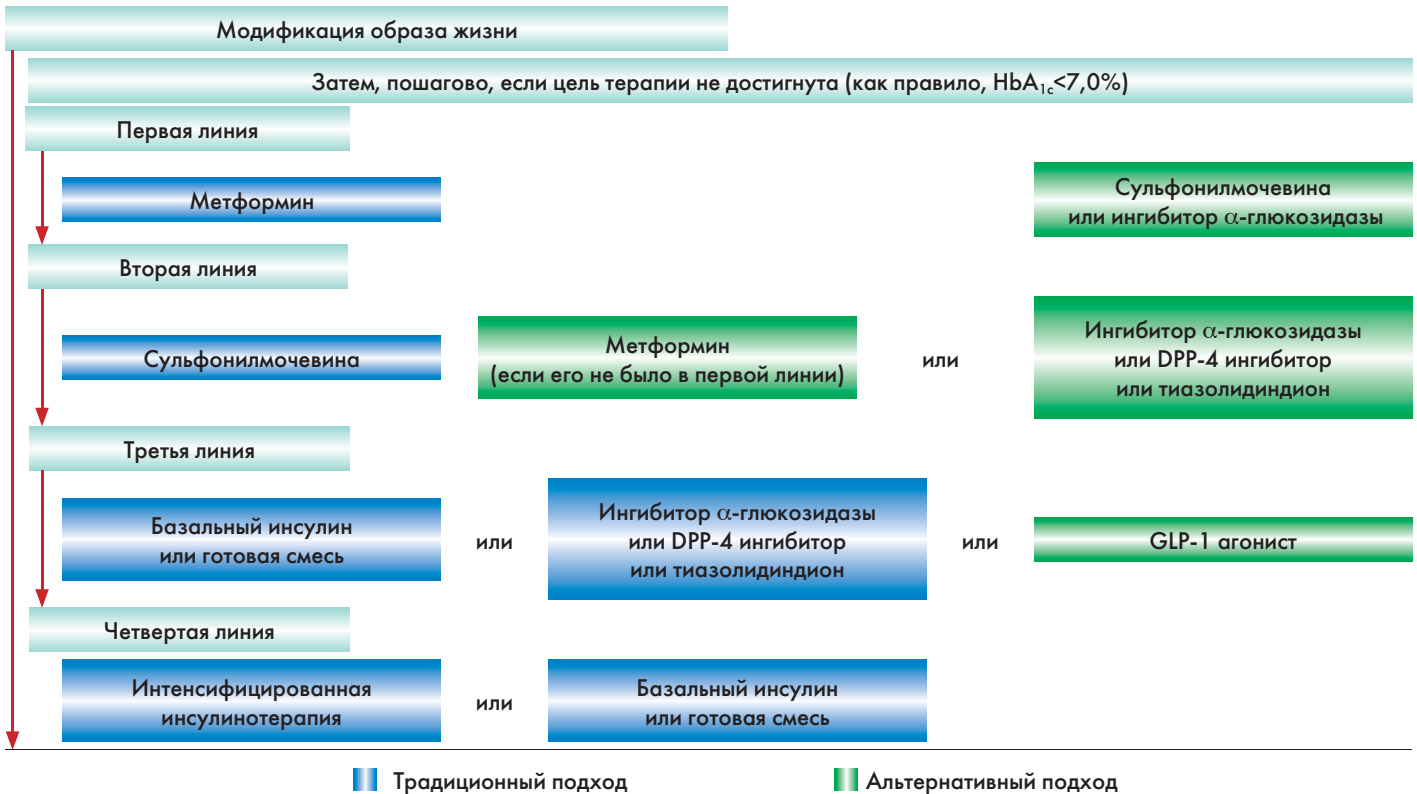


Рис. 2. Рекомендации IDF по инициации и лечению сахарного диабета 2 типа 2011 г. (адаптировано из ссылки 22).

кой-либо заметной разницы в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности между группами больных, получавших лечение инсулином, глибенкламидом или хлорпропамидом примерно через 10 лет лечения. Открытие гетерогенности рецепторов к ПСМ (SUR) и наличия SUR2A и SUR2B в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки, а также неоднородность взаимодействия различных ПСМ с этими рецепторами в сердце и их влияния на сосудистое русло на животных моделях возобновили обсуждение вопроса о потенциальной кардиотоксичности ПСМ или некоторых из них. В последнее время появилось огромное количество публикаций, рассматривающих эту тему, с разными выводами: некоторые предлагают запретить потенциально опасные ПСМ у больных диабетом, страдающих коронарной болезнью сердца [19, 20], тогда как другие считают, что нет достаточных данных для того, чтобы исключить эти препараты из арсенала сахароснижающих средств.

Вместе с тем, в современных алгоритмах лечения СД2 ПСМ традиционно занимают лидирующие позиции в качестве второй линии терапии в дополнение к метформину при недостаточной эффективности последнего [21] (рис. 1), либо, как альтернативный вариант, даже в качестве первой линии терапии, согласно последним рекомендациям IDF 2012 г. [22] (рис. 2). Перед практическим врачом-эндокринологом в этой ситуации возникает проблема выбора наиболее эффективного и безопасного для развития гипогликемии и негативного влияния на кардиоваскулярные риски препарата сульфонилмочевины.

Панкреатический эффект действия препаратов сульфонилмочевины и гипогликемия. Есть ли риск развития сердечно-сосудистых осложнений?

Хорошо известно, что ПСМ могут оказывать сахароснижающий эффект только при сохраненной способности инсулярного аппарата поджелудочной железы к секреции гормона. ПСМ стимулируют секрецию инсулина за счет связывания со специфическими рецепторами плазматической мембраны β -клетки (SUR), которые интегрированы в структуру АТФ-зависимых K^+ -каналов плазматических мембран [23]. Как показали исследования последних лет, SUR1 – субъединица K^+ АТФ-канала β -клетки – связывает с высокой константой сродства ПСМ, однако эта константа различна для разных ПСМ. Самой слабой константой обладает препарат 1 генерации – толбутамид, самой высокой – глибенкламид, по-видимому, этим фактом и объясняются различия в сахароснижающей активности препаратов, поскольку, чем выше сродство препарата к рецептору, тем длительнее его ингибирующее влияние на K^+ АТФ-канал и тем сильнее будет стимулироваться секреция инсулина за счет поступления в β -клетки ионов Ca^{++} , что чревато развитием гипогликемических состояний, являющихся основным побочным эффектом препаратов этой группы.

Гипогликемия может вызывать развитие сердечно-сосудистых осложнений за счет нескольких механизмов. Во-первых, при гипогликемии происходит выброс катехоламинов, которые повышают сердечную сократимость, усиливают сердечный выброс и нагрузку

на миокард, что может приводить к развитию ишемии миокарда у больных с ишемической болезнью сердца. Гипогликемия также ассоциируется со значительным удлинением интервала QT у пациентов с СД как с высоким риском желудочковых тахикардий и внезапной смерти, так и без него. Повышение секреции катехоламинов и гиперинсулинемия могут приводить к развитию гипокалиемии, потенцирующей нарушения сердечной реполяризации, во время гипогликемии. Было показано повышение таких маркеров воспаления, как С-реактивный протеин, интерлейкин-6 (IL-6), IL-8, фактор некроза опухоли- α (TNF- α), эндотелин-1 при развитии гипогликемии, потенцирующих повреждения эндотелия и нарушения в коагуляции и функции тромбоцитов, что ведет к повышению риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [24].

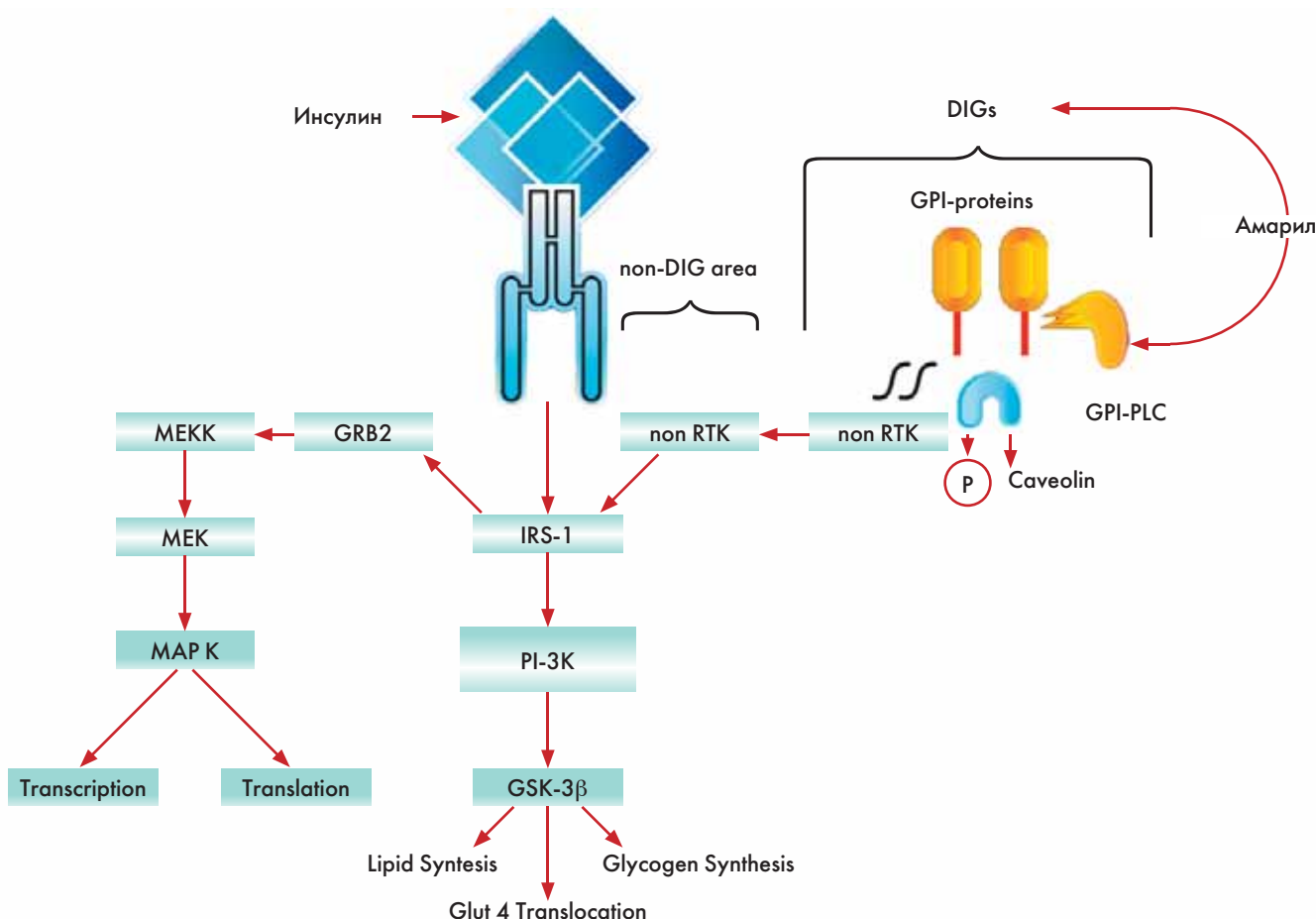
Вместе с тем, данные больших клинических исследований относительно влияния сахароснижающей терапии на риск развития гипогликемии и ССО весьма противоречивы. В ретроспективном анализе 14 670 пациентов с ИБС, включенных в Bezafibrate Infarction Prevention Study, гипогликемия, определяемая как уровень гликемии $<70\text{мг}\%$ ($3,9\text{ммоль/л}$), была предиктором повышения всех видов летальности (HR:1,84), но не повышения смертности от ССО [25]. В исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) сердечно-сосудистая летальность была выше у больных с тяжелой гипогликемией независимо от интенсивности лечения СД2 [26]. Интересно, что относительный риск смерти, связанный с тяжелой гипогликемией, был выше в группе стандартной терапии, чем в группе интенсивного лечения (2,87 против 1,28), несмотря на большее количество эпизодов тяжелой гипогликемии в последней. В исследовании VADT (The Veteran Affairs Diabetes Trial) также отмечено повышение случаев тяжелой гипогликемии в группе интенсивного лечения без достоверной разницы в ССО между исследуемыми группами [27]. Это говорит о том, что тяжелые гипогликемии сами по себе могут быть связаны с летальностью у определенных пациентов, а не используемые стратегии лечения (стандартные или интенсивные). Анализируя эти результаты постфактум, можно заключить, что более подвержены катастрофическим последствиям гипогликемии пациенты более пожилого возраста, чаще женского пола, с большей длительностью диабета, более высоким уровнем HbA_{1c} и низким клиренсом креатинина. Однако именно эти пациенты, ввиду длительности анамнеза СД2, плохой компенсации и наличия осложнений, нуждаются в максимально эффективной и безопасной терапии. Поэтому вопрос выбора препарата сульфонилмочевины у них является особенно актуальным.

С этой точки зрения препаратом выбора следует признать глимепирид (Амарил), относящийся к группе ПСМ 3-й генерации, однако отличающийся рядом особенностей, благодаря которым его применение как в комбинации с метформином, либо инсулином, так и при монотерапии характеризуется минимальным риском развития гипогликемических состояний. В этом отношении

глимепирид продемонстрировал уникальные свойства. С одной стороны, препарат обладает достаточно высокой константой сродства к SUR, которая, тем не менее, в 3–4 раза ниже таковой для глибенкламида, с другой стороны – для глимепирида характерно самое высокое соотношение констант диссоциации и ассоциации с SUR (Koff/Kon), превышающее таковое для глибенкламида в 3–4 раза [28]. Константа ассоциации (Kon) с SUR – в 2,5–3 раза ниже, а константа диссоциации (Koff) в 8–9 раз выше для глимепирида, чем для глибенкламида, что и обуславливает более быстрый и короткий стимулирующий эффект препарата на секрецию инсулина. Благодаря таким кинетическим характеристикам, на фоне применения глимепирида значительно реже и слабее выявляются гипогликемические состояния, чем при использовании других ПСМ. При изучении кинетических характеристик глимепирида исследовательская группа G. Müller [28] выявила, что Амарил взаимодействует с особой субъединицей SUR (SUR X) на β -клетке, с молекулярной массой 65 kDa, тогда как ПСМ 1-й и 2-й генерации связываются с субъединицей SUR (SUR 1) на β -клетке, с молекулярной массой 140 kDa. В четырехлетнем популяционном проспективном исследовании было продемонстрировано, что у пациентов с СД2 (30 768 пациентов, обращавшихся за медицинской помощью в стационар с симптомами тяжелой гипогликемии) терапия глимепиридом в 6,5 раз реже приводила к развитию тяжелых гипогликемий, чем терапия глибенкламидом – 0,86 и 5,6 эпизодов соответственно на 1000 пациентов в год [29].

Экстрапанкреатический эффект действия препаратов сульфонилмочевины и феномен ишемического прекондиционирования – потенциальный кардиотоксический эффект?

С момента начала применения ПСМ не стихают острые дискуссии относительно способности препаратов этой группы оказывать внепанкреатический эффект, независимый от стимуляции секреции инсулина. Подтверждением этого являются многочисленные наблюдения о снижении инсулинемии при длительном применении ПСМ без ухудшения гликемического контроля [30]. Инсулиноподобные эффекты и повышение чувствительности к инсулину на фоне ПСМ были продемонстрированы во многих исследованиях [31–35], однако молекулярные механизмы этих эффектов ПСМ остаются малоизученными. Оценивая экстрапанкреатический эффект различных ПСМ по отношению выброс инсулина/скорость снижения гликемии, Müller G. и соавт. показали, что Амарил обладает наиболее выраженным инсулиноподобным действием, поскольку отношение инсулин/гликемия составило для глимепирида 0,03, для гликлазида 0,07, для глипизида 0,11 и для глибенкламида 0,16 [28]. Показано, что ПСМ повышают активность ключевых ферментов липогенеза и гликогенеза,



DIGs – гликолипидные участки мембраны, GP-proteins – гликозил-фосфатидил-инозитол-протеины, GPI-PLC – фосфолипаза С гликозил-фосфатидил-инозитол-протеина, non RTK – нерецепторная тирозинкиназа, Caveolin – кавеолин, non-DIG area – негликолипидные участки мембраны; IRS-1 – инсулин-рецепторный субстрат-1, PI-3K – фосфоинозитол-3-киназа, GSK-3β – киназа гликоген-синтазы-3β, Grb 2 – фактор роста рецептор-связанного белка, MEKK – киназа киназы внеклеточного сигнала, MEK – киназа внеклеточного сигнала, MAPK – митогенактивирующая протеинкиназа

Рис. 3. Гипотетическая модель инсулин-подобного сигнала Амарила через кавеолин-гликолипидные участки мембраны (адаптировано из ссылки 28).

при этом данный эффект почти в 2 раза выше у глимепирида, чем у глибенкламида (в 3,5 и 1,9 раз соответственно) [31].

Повышение активности ферментов липогенеза и гликогеногенеза, а также скорости поглощения глюкозы в мышечной и жировой ткани сопряжено с повышением уровня внутриклеточного Ca^{2+} , что подтверждает роль SUR в реализации экстрапанкреатического эффекта действия ПСМ. Однако, было показано, что стимуляция транспорта глюкозы, липогенеза, гликогенеза, а также фосфорилирование инсулин-рецепторного субстрата-1 (ИРС-1) под влиянием глибенкламида и глимепирида подавляется блокатором кальциевых каналов – диазоксидом на 43–73% и на 8–24% соответственно, тогда как стимулированное гликлазидом поглощение глюкозы задней четырехглавой мышцей у крыс в присутствии диазоксида практически нивелируется. Стимулированное глибенкламидом и глимепиридом повышение внутриклеточного Ca^{2+} также снижается диазоксидом [28]. Поскольку стимулирующее действие ПСМ на утилизацию глюкозы и ее окисление под влиянием диазоксида при закрытии Ca^{2+} -каналов

блокируется лишь частично, очевидно, что под влиянием глибенкламида и, в большей степени, глимепирида включаются также и независимые от влияния SUR на уровень внутриклеточного Ca^{2+} сигнальные инсулиноподобные эффекты.

Инсулин оказывает свой биологический эффект за счет активации тирозинкиназы инсулинового рецептора, которая запускает цепочку последовательного фосфорилирования белков инсулин-рецепторного субстрата (ИРС-1 и ИРС-2), приводя к активации ключевого фермента в передаче инсулинового сигнала – фосфатидил-инозитол-3-киназы (PI-3K). PI-3K катализирует образование фосфоинозитол-3-фосфата, действующего как вторичный мессенджер инсулина, который способствует транслокации глюкозного транспортера в клеточную мембрану, обеспечивая тем самым транспорт глюкозы в клетку, а также запускает активность каскада протеинкиназ, которые фосфорилируют и регулируют функцию многих клеточных белков, участвующих в процессах клеточного обмена, пролиферации и апоптоза [36]. Фосфорилирование ИРС-1 и активность PI-3K дозозависимо повышались в ответ на глибенкламид

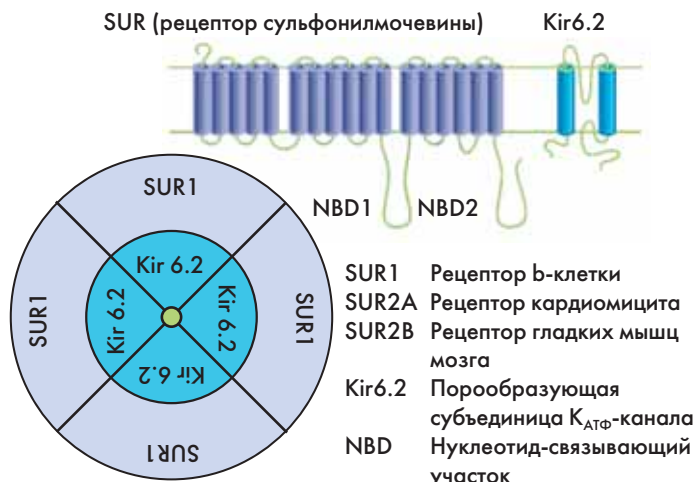


Рис. 4. Стереохимическая структура K_{ATP} -канала плазматической мембраны (адаптировано из ссылки 23).

и, в большей степени, на Амарил: в 3,1 и 4,4 раза соответственно [28]. Вместе с тем, не выявлено непосредственного влияния глимепирида на число и аффинность инсулиновых рецепторов и аутофосфорилирование белков ИРС [37]. Возникает вопрос: каким же образом глимепирид индуцирует фосфорилирование ИРС, приводя к каскаду реакций инсулинового сигнала? Исследовательская группа Müller G. выявила в мембране адипоцитов крыс белок кавеолин – 29 kDa, который фосфорилировался по тирозину в 4,2 раза выше, по сравнению с базальным уровнем, в ответ на глимепирид [28]. Фосфорилирование кавеолина приводит к активации нереперторной тирозинкиназы, которая высвобождается из связи с кавеолином и запускает фосфорилирование ИРС, что и обеспечивает, по всей видимости, экстрапанкреатический инсулинонезависимый эффект глимепирида (рис. 3).

Таким образом, глимепирид, очевидно, оказывает инсулиноподобное действие, в основном, за счет связывания с мембранным белком кавеолином и, в меньшей степени, за счет связывания с SUR (учитывая минимальное влияние диазоксидна на подавление его экстрапанкреатического эффекта), тогда как другие ПСМ проявляют свое внепанкреатическое действие за счет связывания с SUR, закрывая K_{ATP} -каналы и повышая уровень внутриклеточного Ca^{2+} , в соответствии со степенью сродства к рецептору.

K_{ATP} -каналы присутствуют на плазматических мембранах многих тканей, таких как жировая ткань, гладкая и скелетная мускулатура, мозговые и миокардиальные клетки. Естественно предположить возможность негативного влияния вызываемого ПСМ закрытия K_{ATP} -каналов и повышения концентрации внутриклеточного Са на состояние миокарда, особенно в условиях ишемии. Многие авторы изучали роль K_{ATP} -каналов в ходе адаптации сердечной мышцы к ишемии [38, 39]. При высокой концентрации АТФ в сердечных миоцитах, K_{ATP} -каналы закрыты. Они открываются в различных ситуациях: уменьшение концентрации АТФ, накопление лактата, активация рецептора аденозина А1. В условиях гипоксии или ишемии миокарда снижение

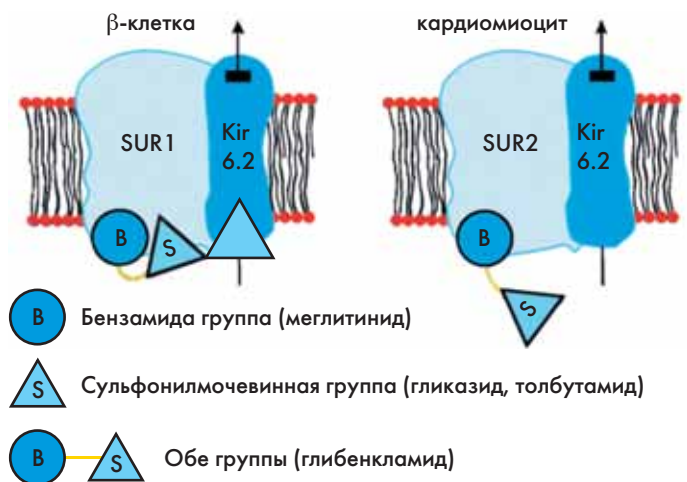


Рис. 5. Модель взаимодействия производных сульфонилмочевины с K_{ATP} -каналами на β -клетке и кардиомиците (адаптировано из ссылки 23).

внутриклеточного содержания АТФ приводит к открытию K_{ATP} -каналов. Выход ионов K^+ из клеток миокарда инициирует реполяризацию клеточной мембраны, предотвращая вход ионов Ca^{++} , укорачивая потенциал действия и амплитуду сокращений кардиомиоцита, что эффективно снижает потребность миокарда в кислороде и риск последующего его повреждения. Открытие K_{ATP} -каналов индуцирует феномен так называемого **ишемического preconditionирования (ИПК)**, который представляет собой механизм эндогенной защиты миокарда от ишемического повреждения. Явление было впервые описано более двадцати лет назад, когда было обнаружено, что воздействие на миокард кратким эпизодом ишемии миокарда значительно уменьшало воздействие последующей длительной ишемии [40], приводя к значительному снижению размеров формирующегося острого инфаркта миокарда. Центральная роль K_{ATP} -каналов в феномене ИПК была подтверждена исследованиями на линии мышей, с отсутствием гена Kir6.2, у которых невозможно было индуцировать ИПК [41]. Кроме того, открытие K^+ -каналов снижает сосудистую резистентность, повышает коронарный кровоток и снабжение миокарда кислородом [42]. Таким образом, K_{ATP} -каналы играют протективную роль в отношении повреждения миокарда при ишемии, и вероятность негативного влияния ПСМ на состояние миокарда достаточно велика. Результаты современных исследований по изучению регуляции секреции инсулина [43] представляют K_{ATP} -канал как композицию двух типов субъединиц – порообразующей субъединицы Kir6.x и регуляторной субъединицы, способной связывать сульфомочевину, и потому названной рецептором сульфонилмочевины – SUR. Эти субъединицы стереохимически объединены в соотношении **4:4**, образуя октаэдрический комплекс из 4 порообразующих субъединиц (Kir6.2) и 4 регуляторных SUR субъединиц (рис. 4). Описано 2 гена, кодирующих порообразующие субъединицы Kir6.1 и Kir6.2, равно как и 2 гена, кодирующих SUR1 и SUR2. Электрофизиологические исследования показали, что различные комбинации Kir.X и SUR

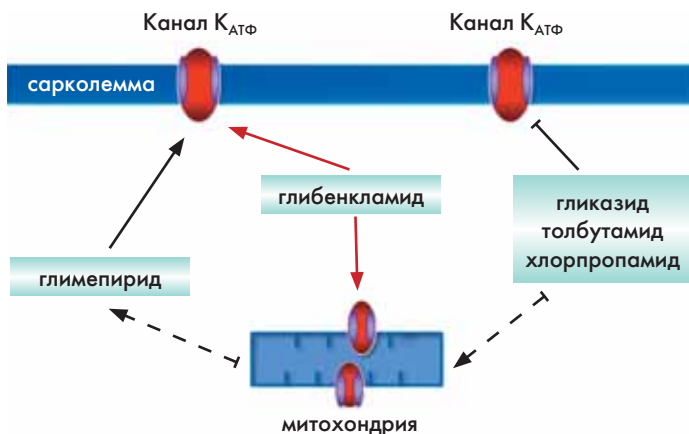


Рис. 6. Препараты сульфонилмочевины и клеточные K_{ATP} -каналы (адаптировано из ссылки 54).

присутствуют в разных тканях. Kir 6.2 экспрессируются в β -клетках, сердце, мозге и скелетной мускулатуре, а Kir 6.1 формируют пору K_{ATP} -канала в гладкой мускулатуре, хотя существуют данные, что в гладкой мускулатуре могут присутствовать и Kir 6.2, и Kir 6.1 субъединицы, формируя пору K_{ATP} -канала с различными свойствами. SUR 1 образуют регулируемую субъединицу в β -клетках и некоторых видах нейронов, SUR 2A – в сердечной и скелетной мускулатуре, SUR 2B – в гладкой мускулатуре.

SUR 1 и SUR 2 субъединицы канала имеют бензамид-связывающие места, но только SUR 1, входящий в структуру K^+_{ATP} -канала β -клетки, способен связывать сульфонилмочевинную группировку (рис. 5). Логичным выводом из этих открытий следует, что препараты, имеющие в своей структуре бензамидную группировку, помимо сульфонилмочевинной, будут связываться с SUR K^+_{ATP} -канала не только на β -клетке, но и на кардиомиоците и гладкомышечной клетке сосудистой стенки; и напротив, препараты, не имеющие в своей структуре бензамидной группировки, не способны связываться с SUR 2A K^+_{ATP} -канала, локализованного в этих тканях (рис. 5). С этим фактом можно связать и минимальный экстрапанкреатический эффект ПСМ, схожих по структуре с толбутамидом, и возможный кардиотоксический эффект, обусловленный снижением ИПК на фоне ПСМ, содержащих бензамидную либо бензамидоподобную группировку (глибенкламид и глимепирид), которые при этом являются самыми эффективными препаратами этой группы, обладающими как панкреатическим, так и экстрапанкреатическим действием.

Клинические данные относительно ССО на фоне приема ПСМ чрезвычайно противоречивы: в Шведском исследовании 910 пациентов, наблюдавшихся более 6 лет после инфаркта миокарда, летальность на ПСМ была значительно ниже, чем на комбинации ПСМ с метформинном [44], тогда как в Канадском исследовании 8866 пациентов, наблюдавшихся более 5 лет, напротив – достоверно выше [45]. В популяционном Датском исследовании при изучении безопасности применения ПСМ на выживаемость после ИМ не было выявлено достоверных различий между различными ПСМ у 3930 пациентов с СД2 [46]. Напротив, в известном Флорентийском

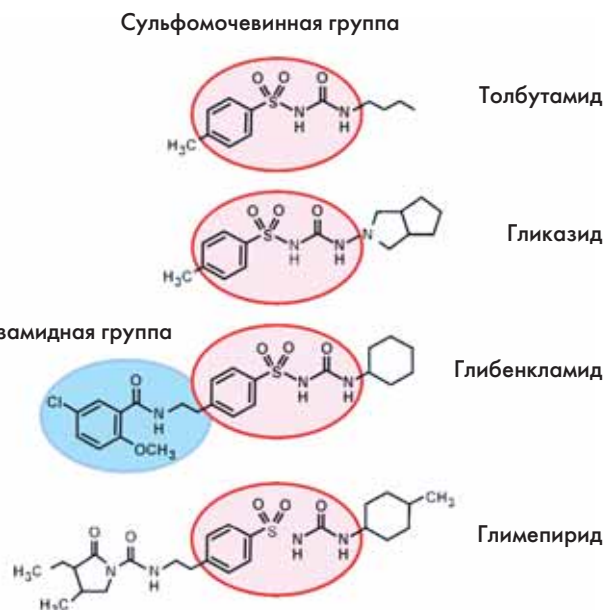


Рис. 7. Химическая структура препаратов сульфонилмочевины.

исследовании [47] отмечена более высокая летальность на фоне лечения метформинном в комбинации с глибенкламидом, по сравнению с гликлазидом и глимепиридом (8,7, 2,1, 0,4% соответственно, $p < 0,0001$). Серией экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo* показано, что Гм в сравнении с глибенкламидом не подавляет ИПК, несмотря на наличие бензамидоподобной группировки в его структуре и более выраженный экстрапанкреатический эффект [48–51]. Объяснением этого факта могут быть данные, свидетельствующие о неспособности глимепирида, ввиду особенностей его структуры, к закрытию митохондриальных K^+_{ATP} -каналов [50], играющих определяющую роль в феномене ИПК [52].

Роль K^+_{ATP} -каналов в развитии постишемических желудочковых аритмий – возможный кардиопротективный эффект ПСМ

Наиболее частой причиной внезапной смерти, а также летальных исходов в острой стадии инфаркта миокарда являются аритмии [53], возникающие вследствие ишемии в результате активации K^+_{ATP} -каналов, что приводит к потере ионов калия ишемизированными клетками миокарда и изменению электрофизиологического потенциала, результатом чего является развитие летальных кардиальных аритмий [54]. Таким образом, протективная роль K_{ATP} -каналов, обеспечивающих ИПК в условиях кратковременной ишемии, оказывается потенциально опасной в плане инициации желудочковых аритмий при развитии инфаркта миокарда. Как показали исследования последних лет, K^+_{ATP} -каналы присутствуют не только на плазматической мембране кардиальных клеток, но также и на внутренних, митохондриальных мембранах кардиоцитов, и хотя роль этих различных каналов в феномене ИПК не до конца выяснена, принято считать, что открытие митохон-

дриальных K^+ _{АТФ}-каналов играет кардиопротективную роль [55], тогда как активация K^+ _{АТФ}-каналов сарколеммы может быть проаритмогенной [56]. Препараты сульфонилмочевины, такие как глибенкламид и глимепирид, обладают сродством к SUR2A K^+ _{АТФ}-каналов сарколеммы, благодаря чему закрывают калиевую пору канала, демонстрируя антиаритмическую активность, как в эксперименте, так и в клинических исследованиях [57–60]. Вместе с тем, выживаемость пациентов после перенесенного инфаркта миокарда оказалась хуже в группе больных, получавших глибенкламид по сравнению с глимепиридом в известном Флорентийском исследовании [47] при комбинированной терапии с метформином. Результаты исследования Zeller M. и соавт. [61] свидетельствуют также о меньшей частоте развития аритмий после ОИМ у пациентов, получавших глимепирид по сравнению с глибенкламидом. Логично предположить, что более выраженный кардиопротективный эффект глимепирида связан, с одной стороны, с отсутствием у него способности к блокаде митохондриального K^+ _{АТФ}-канала, благодаря чему не подавляется феномен ИПК, а с другой – возможностью закрытия K^+ _{АТФ}-канала на сарколемме кардиомиоцита, благодаря чему предотвращается чрезмерная потеря калия и риск развития постишемической тахикардии (рис. 6).

Заключение

Вопрос эффективности и безопасности лечения СД2 является наиболее актуальным в свете профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Анализ современной литературы позволяет сделать вывод о том, что одним из наиболее эффективных и безопасных современных сахароснижающих препаратов является глимепирид, обеспечивающий не только оптимальную сахароснижающую активность с минимальным риском гипогликемий, но и обладающий явной антиаритмической активностью без ущерба для механизма ИПК – эндогенной защиты миокарда от ишемии. Сопоставляя все эти положительные эффекты препарата с его химической структурой, где вместо бензамидной боковой цепи присутствует бензамидоподобная структура (рис. 7) можно предполагать, что именно эта его особенность обеспечивает различную селективность к наружным (мембранным) и внутренним (митохондриальным) K^+ _{АТФ}-каналам, благодаря чему, сохраняя ИПК, препарат обеспечивает еще и антиаритмический эффект, сохраняя при этом способность к стимуляции быстрой, кратковременной и эффективной секреции инсулина без риска развития гипогликемических состояний, являющихся самих по себе предикторами ССО.

Список литературы

1. World Health Organisation: "The World Health Report 1998. Life in 21st Century – a Vision for ALL" Geneva: World Health Organisation; 1998.
2. Сунцов ЮИ. Современные сахароснижающие препараты, используемые в России при лечении сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет. 2012;(1):6–10.
3. Hsueh WA, Law RE. Cardiovascular risk continuum: Implications of insulin resistance and diabetes. Am J Med. 1998 Jul 6;105(1A):4S–14S.
4. O'Brien RC, Luo M. The effects of gliclazide and other sulfonylureas on low-density lipoprotein oxidation in vitro. Metabolism. 1997 Dec;46(12 Suppl 1):22–25.
5. Доборджинидзе ЛМ, Грацианский НА. Роль статинов в коррекции диабетической дислипидемии. Сахарный диабет. 2001; (2): 41–47.
6. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. Diabetes Care. 1999 Feb;22(2):233–240.
7. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):837–853.
8. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with NIDDM: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract. 1995 May;28(2):103–117.
9. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 Jun 12;358(24):2560–2572. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>
10. Gaede P, Valentine WJ, Palmer AJ, Tucker DM, Lammert M, Parving HH, Pedersen O. Cost-effectiveness of intensified versus conventional multifactorial intervention in type 2 diabetes: results and projections from the Steno-2 study. Diabetes Care. 2008 Aug;31(8):1510–1515. doi: <http://dx.doi.org/10.2337/dc07-2452>
11. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, Klimt CR. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. Diabetes. 1970;19:Suppl:789–830.
12. Seltzer HS. A summary of criticisms of the findings and conclusions of the University Group Diabetes Program (UGDP). Diabetes. 1972 Sep;21(9):976–979.
13. Feinglos MN, Bethel MA. Therapy of type 2 diabetes, cardiovascular death, and the UGDP. Am Heart J. 1999 Nov;138(5 Pt 1):S346–352.
14. Soler NG, Bennett MA, Pentecost BL, Fitzgerald MG, Malins JM. Myocardial infarction in diabetics. Q J Med. 1975 Jan;44(173):125–132.
15. Kereiakes DJ. Myocardial infarction in the diabetic patient. Clin Cardiol. 1985 Aug;8(8):446–450.
16. Soler NG, Pentecost BL, Bennett MA, Fitzgerald MG, Lamb P, Malins JM. Coronary care for myocardial infarction. Lancet. 1974 Mar 23;1(7856):475–477.
17. Yudkin JS, Oswald GA. Determinants of hospital admission and case fatality in diabetic patients with myocardial infarction. Diabetes Care. 1988 Apr;11(4):351–358.

18. Króleski AS, Czyzyk A, Janeczko D, Kopczyński J. The fates of diabetic patients—Warsaw epidemiological study II. Mortality from coronary heart disease among diabetics in relation to methods of hypoglycemic treatment. *Acta Med Pol.* 1977;18(3):213–230.
19. Richter B, Berger M. Randomized controlled trials remain fundamental to clinical decision making in Type II diabetes mellitus: A comment to the debate on randomized controlled trials. *Diabetologia.* 2000 Feb;43(2):254–258.
20. Connaughton M, Webber J. Diabetes and coronary artery disease: Time to stop taking the tablets? *Heart.* 1998 Aug;80(2):108–109.
21. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2012 Jun;55(6):1577–1596. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2534-0>
22. International Diabetes Federation treatment algorithm for people with type 2 diabetes. Available from: http://www.idf.org/Global_guideline. Accessed on March 29, 2012.
23. Ashcroft FM, Gribble FM. ATP-sensitive K⁺ channels and insulin secretion: their role in health and disease. *Diabetologia.* 1999 Aug;42(8):903–919.
24. Kitsios K, Tsapas A, Karagianni P. Glycemia and cardiovascular risk: challenging evidence based medicine *Hippokratia.* 2011 Jul;15(3):199–204.
25. Fisman EZ, Motro M, Tenenbaum A, Leor J, Boyko V, Mandelzweig L, Sherer Y, Adler Y, Behar S. Is hypoglycaemia a marker for increased long term mortality risk in patients with coronary artery disease? An 8-year follow-up. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004 Apr;11(2):135–143.
26. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Jun 12;358(24):2545–2559. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>
27. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009 Jan 8;360(2):129–139. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0808431>
28. Müller G. The molecular mechanism of the insulin-mimetic/sensitizing activity of the antidiabetic sulfonylurea drug amaryl. *Mol Med.* 2000 Nov;6(11):907–933.
29. Holsteinm A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glibenclamide versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev.* 2001 Nov–Dec;17(6):467–473.
30. Lebovitz HE. Oral hypoglycemic agents. In: Rifkin H, Porte D. (eds.) *Ellenberg and Rifkin's Diabetes mellitus. Theory and Practice.* New York: Elsevier; 1990. p. 554–574.
31. Müller G, Wied S, Wetekam EM, Crecelius A, Unkelbach A, Pünter J. Stimulation of glucose utilization in 3T3 adipocytes and rat diaphragm in vitro by the sulfonylureas, glibenclamide and glibenclamide, is correlated with modulations of the cAMP regulatory cascade. *Biochem Pharmacol.* 1994 Aug 30;48(5):985–996.
32. Davidson MB, Molnar G, Furman A, Yamaguchi D. Glyburide-stimulated glucose transport in cultured muscle cells via protein kinase C-mediated pathway requiring new protein synthesis. *Diabetes.* 1991 Nov;40(11):1531–1538.
33. Rogers BJ, Standaert ML, Pollet RJ. Direct effects of sulfonylurea agents on glucose transport BC3H-1 myocyte. *Diabetes.* 1987 Nov;36(11):1292–1296.
34. Bak JF, Schmitz O, Sorensen NS, Pedersen O. Post-receptor effects of sulfonylurea on skeletal muscle glycogen synthase activity in type II diabetic patients. *Diabetes.* 1989 Nov;38(11):1343–1350.
35. Pulido N, Casla A, Suarez A, Casanova B, Arrieta FJ, Rovira A. Sulphonylurea stimulates glucose uptake in rats through an ATP-sensitive K⁺ channel dependent mechanism. *Diabetologia.* 1996 Jan;39(1):22–27.
36. Nystrom FH, Quon MJ. Insulin signalling: Metabolic pathways and mechanisms for specificity. *Cell Signal.* 1999 Aug;11(8):563–574.
37. Takada Y, Takata Y, Iwanishi M, Imamura T, Sawa T, Morioka H, Ishihara H, Ishiki M, Usui I, Temaru R, Urakaze M, Satoh Y, Inami T, Tsuda S, Kobayashi M. Effect of glibenclamide (HOE490) on insulin receptors of skeletal muscles from genetically diabetic KK-Ay mouse. *Eur J Pharmacol.* 1996 Jul 18;308(2):205–210.
38. Terzic A, Jahangir A, Kurachi Y. Cardiac ATP-sensitive K⁺ channels: regulation by intracellular nucleotides and potassium opening drugs. *Am J Physiol.* 1995 Sep;269(3 Pt 1):C525–545.
39. Noma A. ATP-regulated K⁺ channel in cardiac muscle. *Nature.* 1983 Sep 8–14;305(5930):147–148.
40. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986 Nov;74(5):1124–1136.
41. Suzuki M, Sasaki N, Miki T, Sakamoto N, Ohmoto-Sekine Y, Tamagawa M, Seino S, Marbán E, Nakaya H. Role of sarcolemmal K(ATP) channels in cardioprotection against ischemia/reperfusion injury in mice. *J Clin Invest.* 2002 Feb;109(4):509–516.
42. Tomai F, Danesi A, Ghini AS, Crea F, Perino M, Gaspardone A, Ruggeri G, Chiariello L, Giofrè PA. Effects of KATP channel blockade by glibenclamide on warm-up phenomenon. *Eur Heart J.* 1999 Feb;20(3):196–202.
43. Ashcroft FM, Gribble FM. ATP-sensitive K⁺ channels and insulin secretion: their role in health and disease. *Diabetologia.* 1999 Aug;42(8):903–919.
44. Olsson J, Lindberg G, Gottsäter M, Lindwall K, Sjöstrand A, Tisell A, Melander A. Increased mortality in Type II diabetic patients using sulphonylurea and metformin in combination: a population-based observational study. *Diabetologia.* 2000 May;43(5):558–560.
45. Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH, Toth EL. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002 Dec;25(12):2244–2248.
46. Horsdal HT, Johnsen SP, Søndergaard F, Jacobsen J, Thomsen RW, Schmitz O, Sørensen HT, Rungby J. Sulfonylureas and prognosis after myocardial infarction in patients with diabetes: a population-based follow-up study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2009 Sep;25(6):515–522. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.971>
47. Monami M, Luzzi C, Lamanna C, Chiasserini V, Addante F, Desideri CM, Masotti 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 Nov–Dec;22(6):477–482.

48. Ye Y, Perez-Polo JR, Aguilar D, Birnbaum Y. The potential effects of anti-diabetic medications on myocardial ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol*. 2011 Nov;106(6):925–952. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00395-011-0216-6>
49. Klepzig H, Kober G, Matter C, Luus H, Schneider H, Boedeker KH, Kiowski W, Amann FW, Gruber D, Harris S, Burger W. Sulfonylureas and ischaemic preconditioning; a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide. *Eur Heart J*. 1999 Mar;20(6):439–446.
50. Mocanu MM, Maddock HL, Baxter GF, Lawrence CL, Standen NB, Yellon DM. Glimepiride, a novel sulfonylurea, does not abolish myocardial protection afforded by either ischemic preconditioning or diazoxide. *Circulation*. 2001 Jun 26;103(25):3111–3116.
51. Geisen K, Vegh A, Krause E, Papp JG. Cardiovascular effects of conventional sulfonylureas and glimepiride. *Horm Metab Res*. 1996 Sep;28(9):496–507.
52. Tanno M, Miura T, Tsuchida A, Miki T, Nishino Y, Ohnuma Y, Shimamoto K. Contribution of both the sarcolemmal KATP and mitochondrial KATP channels to infarct size limitation by KATP channel openers: differences from preconditioning in the role of sarcolemmal KATP channels. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2001 Sep;364(3):226–232.
53. Rubart M, Zipes DP. Mechanism of sudden cardiac death. *J Clin Invest*. 2005 Sep;115(9):2305–2315.
54. Billman GE. The cardiac sarcolemmal ATP-sensitive potassium channel as a novel target for anti-arrhythmic therapy. *Pharmacol Ther*. 2008 Oct;120(1):54–70. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.07.004>
55. Sato T, Marbán E. The role of mitochondrial KATP channels in cardioprotection. *Basic Res Cardiol*. 2000 Aug;95(4):285–289.
56. Fischbach PS, White A, Barrett TD, Lucchesi BR. Risk of ventricular proarrhythmia with selective opening of the myocardial sarcolemmal versus mitochondrial ATP-gated potassium channel. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004 May;309(2):554–559.
57. Tweedie D, Henderson C, Kane K. Glibenclamide, but not class III drugs, prevents ischaemic shortening of the refractory period in guinea-pig hearts. *Eur J Pharmacol*. 1993 Aug 24;240(2–3):251–257.
58. Davis TM, Parsons RW, Broadhurst RJ, Hobbs MS, Jamrozik K. Arrhythmias and mortality after myocardial infarction in diabetic patients. Relationship to diabetes treatment. *Diabetes Care*. 1998 Apr;21(4):637–640.
59. El-Reyani NE, Bozdogan O, Baczkó I, Leprán I, Papp JG. Comparison of the efficacy of glibenclamide and glimepiride in reperfusion-induced arrhythmias in rats. *Eur J Pharmacol*. 1999 Jan 22;365(2–3):187–192.
60. Arruda-Olson AM, Patch RK 3rd, Leibson CL, Vella A, Frye RL, Weston SA, Killian JM, Roger VL. Effect of Second-Generation Sulfonylureas on Survival in Patients With Diabetes Mellitus After Myocardial Infarction. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(1):28–33. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)60804-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196(11)60804-5)
61. Zeller M, Danchin N, Simon D, Vahanian A, Lorgis L, Cottin Y, Berland J, Gueret P, Wyart P, Deturck R, Tabone X, Machecourt J, Leclercq F, Drouet E, Mulak G, Bataille V, Cambou JP, Ferrieres J, Simon T; French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction investigators. Impact of type of preadmission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Nov;95(11):4993–5002. doi: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-0449>

Недосугова Людмила Викторовна

д.м.н., проф. кафедры эндокринологии факультета послевузовского профессионального образования врачей, ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва

E-mail: profmila@rambler.ru