

# Частота гипогликемий и сердечно-сосудистых нарушений на фоне терапии препаратами сульфонилмочевины по сравнению с другими секретогогами: систематический обзор

Зилов А.В., Моргунова Т.Б., Терехова А.Л.

ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва  
(ректор — член-корр. РАМН, В.П. Глыбочко)

В представленном систематическом обзоре проанализирована распространенность гипогликемических состояний и сердечно-сосудистых нарушений при терапии препаратами сульфонилмочевины (ПСМ) и глинидами. Проведен поиск среди более 1400 работ, опубликованных за период с января 1984 года по январь 2009 года. Поиск литературы осуществлялся в базах Кокрановской библиотеки, MEDLINE, clinicaltrials.gov, controlled-trials.com. Дополнительно были просмотрены ссылки в найденных статьях и обзорах литературы с последующим анализом отобранных публикаций. В представленных рандомизированных клинических исследованиях по сравнению монотерапии микронизированным глибенкламидом и другими секретогогами не было получено убедительных данных о существенном повышении риска сердечно-сосудистых нарушений или распространенности гипогликемий.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, производные сульфонилмочевины, гипогликемии, сердечно-сосудистые нарушения

## The frequency of hypoglycemia and cardiovascular disorders during therapy with sulfonylureas compared with other secretagogues: a systematic review

Zilov A.V., Morgunova T.B., Terekhova A.L.  
I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

In this systematic review the analysis of hypoglycemia and cardio-vascular events was analyzed due to therapy by SU and other secretagenes. According to more than 1400 publications from 1984 to 2009 there is no clear data of increasing hypoglycemia and cardio-vascular events by using micronised glibenclamide (gliburide) in comparison to other medications.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, sulfonylureas, hypoglycemia, cardio-vascular events

В настоящее время в мире насчитывается около 285 млн больных сахарным диабетом (СД), число этих пациентов постоянно растет и к 2030 г. ожидаемое число больных диабетом, по мнению экспертов, достигнет 438 млн человек. На долю СД 2 типа (СД2) приходится не менее 90% всех случаев, а его фактическая распространенность в 2-3 раза превышает регистрируемую. Медико-социальная значимость СД определяется ранней инвалидизацией, снижением качества жизни больных, высокой смертностью, прежде всего от сердечно-сосудистых осложнений.

На сегодняшний день в лечении пациентов с СД2 используют различные пероральные сахароснижающие препараты (ПССП), среди них существенную роль играют препараты, стимулирующие секрецию инсулина (производные сульфонилмочевины и глиниды). Глибенкламид относится к классу производных сульфонилмочевины (ПСМ), механизм действия которых, как известно, обеспечивается взаимодействием препарата со специфическими рецепторами плазматической мембраны  $\beta$ -клеток, интегрированными в структуру АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов. При взаимодействии с препаратом эти каналы закрываются, что ведет к прекращению трансмембранного потока ионов калия и деполяризации мембраны. В результате активируются потенциал-зависимые кальциевые каналы, поступление  $Ca^{2+}$  внутрь клеток увеличивается, благодаря чему происходит сокращение внутриклеточных миофибрилл и стимулируется секреция инсулина путем экзоцитоза. Глибенкламид характеризуется самой сильной аффинностью к АТФ-зависимым  $K^+$ -каналам и, следовательно, самым выраженным сахароснижающим эффектом. Однако, по мнению ряда авторов, эти терапевтические эффекты ассоциированы с более высокой частотой гипогликемий по сравнению с другими ПССП.

Еще один вопрос, обсуждаемый в настоящее время в литературе, — риск сердечно-сосудистых нарушений на фоне терапии

ПСМ. Основанием для этого послужил ряд работ, опубликованных с 60-х годов прошлого столетия, в которых приводились данные о росте сердечно-сосудистой смертности, обусловленном применением ПСМ. В дальнейшем было проведено достаточно большое количество исследований, посвященных изучению этой проблемы. На наш взгляд, последние годы не подтвердили гипотезу о том, что терапия глибенкламидом сопровождается повышением риска кардиоваскулярных событий и смерти у пациентов с СД2.

Целью данного обзора служит изучение риска развития гипогликемий и сердечно-сосудистых нарушений на фоне терапии глибенкламидом по сравнению с другими ПСМ и глинидами.

### Методы поиска и отбора литературы

Проведен поиск среди работ, опубликованных за период с января 1984 по январь 2009 года. Поиск литературы осуществлялся в базах Кокрановской библиотеки, MEDLINE, clinicaltrials.gov, controlled-trials.com. Дополнительно были просмотрены ссылки в найденных статьях и обзорах литературы. В анализ включались рандомизированные клинические исследования (РКИ), отвечающие следующим критериям:

- а) обследуемая группа — пациенты с СД2;
- б) цель — сравнительный анализ монотерапии глибенкламидом и другими ПССП (другими ПСМ или глинидами);
- в) конечные точки исследования — гипогликемии (легкие и/или тяжелые) или сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, инсульт, ампутация, развитие сердечной недостаточности или смерть в результате сердечно-сосудистых заболеваний);
- г) проспективные исследования продолжительностью более 1 месяца;
- д) группа пациентов — не менее 20;
- е) язык публикации — английский.

Таблица 1

Основные характеристики выбранных исследований					
Исследование	Выборка	Период наблюдения	Дозы препарата исследования и сравнения	Целевой уровень гликированного гемоглобина, ГПН	Диагностика гипогликемии
Baba., 1983	277 чел.	24 недели	Глибенкламид (макс 10 мг) Гликлазид (макс 100 мг)	Нет данных	Симптомы
Dills D., 1996	577 чел., 30-80 лет	52 недели	Глибенкламид (макс 20 мг) Глимепирид (макс 16 мг)	90-150 мг/дл ГПН; прекращение – при ГПН>225 мг/дл	Симптомы
Draeger K.E., 1996	1044 чел., 26-81 год	12 месяцев	Глибенкламид (макс 20 мг) Глимепирид (макс 8 мг)	ГПН≤150 мг/дл	Симптомы и/или ГПН≤70 мг/дл или гликемия 150 мг/дл
Harrower A.D., 1994	170 чел.	5 лет	Глибенкламид Гликлазид	Нет данных	Симптомы
Landgraf R., 1999	195 чел, возраст, среднее 61-63 г.	14 недель	Глибенкламид (макс 10,5 мг) Репаглинид (макс 12 мг)	ГПН 6,2-7,8 ммоль/л	Симптомы
Mafauzy M., 2002	235 чел., 35-70 лет	14 недель	Глибенкламид (макс 25 мг) Репаглинид (макс 12 мг)	ГПН <8 ммоль/л	Симптомы или гликемия <2,8 ммоль/л
Marbury T., 1999	576 чел., 35-75 лет	12 месяцев	Глибенкламид (макс 15 мг) Репаглинид (макс 12 мг)	ГПН 80-140 мг/дл	Симптомы или гипогликемия, подтвержденная измерением
Hollander P., 2001	152 чел., 32-75 лет	8 недель	Глибенкламид (макс 10 мг) Натеглинид (макс 120 мг) Плацебо	Нет данных	Симптомы или гипогликемия, подтвержденная измерением
Rosenstock J., 1993	145 чел., 65-77 лет	4 месяца	Глибенкламид (макс 20 мг) Глипизид (макс 8 мг)	ГПН≤8,9 ммоль/л	Гликемия натощак <3,3 ммоль/л или симптомы и гликемия <2,8 ммоль/л
UKPDS 13, 1995	918 чел. 25-65 лет	3 года	Глибенкламид (макс 10мг) Хлорпропамид (макс 500 мг)	ГПН <6 ммоль/л	Симптомы
Wolffenbittel B.H., 1999	424 пациента, возраст 40-75 лет	12 месяцев	Глибенкламид до 10,5 мг/день Репаглинид (макс 12 мг)	ГПН 4,4-6,8 ммоль/л ГП постпрандиально 4,4-8,0 ммоль/л	Симптомы или гипогликемия, подтвержденная измерением

Макс - максимальная доза; ГПН - глюкоза плазмы натощак

Таблица 2

Распространенность гипогликемических эпизодов в зависимости от вида терапии				
Исследование	Частота гипогликемий (п пациентов, перенесших гипогликемию / общее число пациентов, %)			Относительный риск
Baba., 1983	Глибенкламид	20/131	15,3	OR = 2,23 95% ДИ 1,08 – 4,59
	Гликлазид	10/146	6,8	
Dills D., 1996	Глибенкламид	48/288*	16,6	OR = 1,42 95% ДИ 0,94 – 2,13
	Глимепирид	34/289	11,8	
Draeger K.E., 1996	Глибенкламид	74/520*	14,2	OR = 1,24 95% ДИ 0,9 – 1,7
	Глимепирид	60/524	11,4	
Harrower, 1994	Глибенкламид	7/84	8,3	OR = 3,58 95% ДИ 0,77 – 16,76
	Гликлазид	2/86	2,3	
Landgraf R., 1999	Глибенкламид	9/101*	8,9	OR = 0,93 95% ДИ 0,39 – 2,24
	Репаглинид	9/94	9,6	
Marbury T., 1999	Глибенкламид	37/193	19,2	OR = 1,24 95% ДИ 0,86 – 1,8
	Репаглинид	59/383	15,4	
Mafauzy M., 2002	Глибенкламид	19/119*	16	OR = 1,23 95% ДИ 0,66 – 2,31
	Репаглинид	15/116	13	
Rosenstock J., 1993	Глибенкламид	3/70	4,3	OR = 2,96 95% ДИ 0,32 – 27,7
	Глипизид	1/69	1,4	
UKPDS 13, 1995	Глибенкламид	131/472	27,7	OR = 2,06 95% ДИ 1,56 – 2,72
	Хлорпропамид	60/446	13,4	
Wolffenbittel B.H., 1999	Глибенкламид	26/286	9,1	OR = 0,97 95% ДИ 0,51 – 1,83
	Репаглинид	13/139	9,3	

В анализе отобранных РКИ приводится значение относительного риска (ОР) – отношение риска возникновения неблагоприятного состояния в одной группе к риску этого состояния в другой группе.

## Результаты

В результате поиска по электронным базам было отобрано 1487 статей, 680 из них были выделены для дальнейшего анализа. После просмотра ссылок отобранных статей

к списку было добавлено еще 48 работ. При подробном изучении 728 исследований было отобрано 164 для последующего изучения. В дальнейшем из анализа были исключены исследования не рандомизированные клинические продолжительность менее 1 месяца с группой пациентов менее 20 человек с применением комбинированной терапии, заболевание – не СД2. По окончании поиска было отобрано 14 РКИ. Общее число пациентов, включенных в исследование, – 5947 человек, период наблюдения – от 1 месяца до 10 лет.

## Гипогликемии

### Описание исследований

Общее число пациентов в отобранных для анализа исследованиях составило 4713 человек, длительность наблюдения — от 8 недель до 5 лет. В ряде исследований был указан целевой уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Возникновение гипогликемии характеризовалось только появлением симптомов [1, 5, 7, 8] или при появлении симптомов проводилось определение уровня гликемии в капиллярной крови (при этом уровень гликемии в разных работах составлял от 2,8 до 3,3 ммоль/л) [2, 4, 6]. Тяжелыми считались гипогликемии, для купирования которых требовалась помощь других людей.

### Сравнение частоты гипогликемий

В отобранных исследованиях оценивалась частота эпизодов гипогликемией у пациентов, получавших монотерапию глибенкламидом, по сравнению с монотерапией другими секретагогами (хлорпропамидом, глипизидом, глимепиридом, репаглинидом, натеглинидом). Подробное описание исследований приведено в таблицах 1 и 2.

Полученные результаты в отношении частоты гипогликемий достаточно неоднородны. Прежде всего, следует отметить, что в 9 исследованиях назначался немикронизированный глибенкламид (по 5 мг) [1, 2, 4, 5, 7, 8, 9, 10], в 2 исследованиях — микро-низированная форма препарата в дозировке от 1,75 мг [1, 6].

Во всех исследованиях уровень гликемии и/или гликированного гемоглобина на фоне подобранной монотерапии двумя препаратами был сходным.

В 3 из 11 отобранных исследований было показано, что на фоне терапии глибенкламидом гипогликемии возникали статистически значимо чаще по сравнению с монотерапией другими ПСМ [5, 7, 9]. В исследовании, проведенном Vaba S. с соавт. и UKPDS 13, относительный риск развития гипогликемий на фоне терапии глибенкламидом был выше по сравнению с терапией гликлазидом (ОР=2,23 95% ДИ 1,08 – 4,59) [7] и хлорпропамидом (ОР=2,06 95% ДИ 1,56 – 2,72) [5]. По данным работы, проведенной Hollander P. с соавт., в группе пациентов, получавших глибенкламид, эпизодов гипогликемией было статистически значимо больше, чем в группе терапии натеглинидом и плацебо (52, 12 и 2 эпизода, соответственно,  $p < 0,05$ ). Следует отметить, однако, что в данных исследованиях использовался немикронизированный глибенкламид в максимальной и субмаксимальной дозах. В этих трех исследованиях назначался глибенкламид 5 мг в максимальной дозе 10 мг в сутки.

По результатам еще 8 проспективных исследований, статистически значимых отличий по частоте гипогликемий между глибенкламидом и другими секретагогами отмечено не было. В 5 исследованиях назначался немикронизированный глибенкламид, препаратами сравнения были глимепирид [1, 2], гликлазид [8], глипизид [4] и репаглинид [1, 3, 11]. Относительный риск развития гипогликемий в этих исследованиях был не выше на фоне терапии глибенкламидом по сравнению с другими ПССП (таблица 2).

В двух исследованиях микро-низированный глибенкламид сравнивали с репаглинидом [1, 6]. Относительный риск гипогликемий был не выше в группе глибенкламида по сравнению с репаглинидом и составил 0,93 (95% ДИ 0,39 – 2,24) и 0,97 (95% ДИ 0,51 – 1,83) соответственно.

Случаи возникновения тяжелых гипогликемий описаны в двух из 11 исследований [1, 2] — статистически значимых отличий между терапией глибенкламидом и другими ПССП отмечено не было. В одном из исследований тяжелые гипогликемии возникли у 3 из 254 пациентов, получавших терапию глибенкламидом, и у 1 из 524, получавших глимепирид (ОР 3,03 95% ДИ 0,31 – 28,97) [2]. В другом РКИ по сравнению

монотерапии глибенкламидом и репаглинидом было отмечено 2 случая тяжелой гипогликемии, по одному в каждой из групп терапии (ОР 1,98 95% ДИ 0,12 – 31,56) [1].

## Риск сердечно-сосудистых событий

### Описание исследований

Риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений изучался в 3 РКИ [1, 2, 10, 11]. Общее число пациентов в отобранных исследованиях составило 2822 человека, длительность наблюдения — 1-10 лет.

### Сравнение частоты сердечно-сосудистых событий

В отобранных исследованиях оценивалась частота развития сердечно-сосудистых событий на терапии глибенкламидом по сравнению с хлорпропамидом [10, 11], репаглинидом [1] и глимепиридом [2]. Статистически значимых отличий между терапией глибенкламидом и другими секретагогами отмечено не было (ОР 0,84 95% ДИ 0,56 – 1,26) [1, 2, 10, 11].

Еще в одном исследовании, проведенном Wolfenbittel B. с соавт., при сравнении частоты возникновения сердечно-сосудистых событий в группах пациентов, получавших репаглинид и глибенкламид, статистически значимых отличий также выявлено не было, однако авторы не приводят точные данные о частоте возникновения сердечно-сосудистых событий на каждом из вариантов терапии, что не позволяет проанализировать эти данные [6].

## Обсуждение

### Риск гипогликемий

ПСМ используются в клинической практике с середины 50-х годов. Применяемые на протяжении довольно длительного времени ПСМ первой генерации (хлорпропамид, карбутамид, толбутамид, толазамид) практически повсеместно уступили место препаратам второй генерации (глибенкламид, глимепирид, гликлазид, гликвидон, глипизид), что связано с большей эффективностью и безопасностью препаратов нового поколения. Кроме того, были синтезированы и довольно широко применяются на сегодняшний день новая группа ПССП — глиниды, механизм действия которых схож с таковым у ПСМ. Нередко эти два класса препаратов (ПСМ и глиниды) объединяют в единый класс препаратов — секретагоги. Хорошо известно, что ПСМ обладают разной аффинностью к рецепторам  $\beta$ -клеток, биодоступностью и скоростью всасывания и, как следствие, различной сахароснижающей активностью, продолжительностью действия и безопасностью.

Уже отмечалось, что среди всех препаратов из группы ПСМ глибенкламид является одним из наиболее часто применяемых. Глибенкламид характеризуется выраженным сахароснижающим эффектом. Это обусловлено наличием как активных метаболитов препарата, так и его высокой аффинностью к рецепторам. По мнению ряда авторов, из-за перечисленных свойств терапия этим препаратом по сравнению с другими ПССП ассоциирована с более высокой частотой гипогликемий [9].

В представленной работе нами была проанализирована частота эпизодов гипогликемий у пациентов, получавших монотерапию глибенкламидом по сравнению с монотерапией другими секретагогами (хлорпропамидом, глипизидом, глимепиридом, гликлазидом, репаглинидом, натеглинидом) в РКИ.

Поскольку при поиске литературы отбирались статьи с 1984 по 2009 годы, то в анализ практически не вошли работы по сравнению безопасности применения глибенкламида с ПСМ первой генерации. Учитывая тот факт, что на сегодняшний день ПСМ первой генерации практически не используются в лечении пациентов с СД2, то с практической точки зрения анализ данных работ в настоящее время нецелесообразен.

В 3 из 11 отобранных исследований было показано, что частота гипогликемий на фоне терапии глибенкламидом выше по сравнению с другими ПССП [7, 9, 10, 11]. В этих работах использовался немикронизированный глибенкламид.

Еще в 8 проспективных исследованиях статистически значимых отличий по частоте гипогликемий между глибенкламидом и другими серкетагогами отмечено не было. Препаратами сравнения служили глимепирид, гликлазид, глипизид и репаглинид. По данным ряда проведенных исследований, гипогликемии возникали несколько чаще на фоне терапии глибенкламидом по сравнению с другими препаратами. Так, по результатам Draeger К.Е. с соавт., частота гипогликемий в группе терапии глибенкламидом составила 14%, в то время как при применении глимепирида 11%, однако эти отличия не были статистически значимыми [2].

Хорошо известно, что на фоне терапии традиционным глибенкламидом отмечается достаточно медленное наступление сахароснижающего эффекта. Это связано с медленной абсорбцией препарата, что повышает вероятность возникновения гипогликемий в постабсорбционном периоде, особенно при использовании больших доз препарата (10 мг и более), пропуске приемов пищи или интенсивной физической нагрузке. Определенный интерес в этой связи представляют результаты исследования Damsbo P. с соавт. [12]. В проведенном двойном слепом РКИ с участием 83 пациентов с удовлетворительной компенсацией СД оценивалась динамика уровня гликемии на фоне терапии глибенкламидом и репаглинидом при приеме пищи 2 раза (т.е. без приема пищи в дневное время) или 3 раза в день. При измерении гликемии в течение дня в период с 13 до 18 часов на терапии глибенкламидом отмечались статистически значимо более низкие показатели гликемии при двукратном приеме пищи по сравнению с трехкратным. В группе пациентов, получавших репаглинид, значимых отличий между двумя гликемическими профилями выявлено не было. Кроме того, в группе терапии глибенкламидом было зарегистрировано 6 эпизодов гипогликемии при двукратном приеме пищи, и один эпизод – при трехкратном; все эпизоды возникали в дневные часы. В группе терапии репаглинидом гипогликемические реакции зарегистрировано не было. Таким образом, в данном исследовании был продемонстрирован повышенный риск возникновения гипогликемии в дневные часы у пациентов, получающих глибенкламид при пропуске приема пищи (обеда) [12]. Также в исследовании, проведенном Mafauzy M. с соавт., было показано, что при пропуске приема пищи в дневное время в группе терапии глибенкламидом уровень гликемии менее 4,5 ммоль/л регистрировался статистически значимо чаще, чем в группе пациентов, принимавших репаглинид [1].

Следует отметить, что в этих исследованиях использовался немикронизированный глибенкламид, который действительно обладает небезопасным фармакокинетическим профилем, что проявляется достижением  $S_{max}$  его в плазме, а соответственно, максимальной секреции инсулина в интервале от 1,5 до 4 часов с момента приема таблетки. Таким образом, объяснимо повышается риск отсроченной, возникающей через 4-6 часов после приема препарата, гипогликемии.

Микронизированная форма глибенкламида начинает действовать быстро –  $S_{max}$  препарата в плазме достигается уже через 30 мин. после его приема, что более физиологично соответствует постпрандиальному подъему гликемии, восстанавливает столь значимую острую фазу инсулинового ответа и, с другой стороны, позволяет значительно снизить риск отсроченной гипогликемии.

В проведенном нами анализе в 2 из 11 исследований назначался микронизированный глибенкламид, препаратом сравнения был репаглинид [1, 6]. В этих работах гипогликемии на фоне терапии глибенкламидом возникали не чаще, чем в группе пациентов, принимавших репаглинид. Получен-

ные результаты позволяют сделать вывод о том, что наиболее целесообразным является использование микронизированной формы препарата, что способствует снижению риска возникновения гипогликемий.

Как известно, почти у 20% пациентов, получающих ПСМ, в течение 6 месяцев развивается хотя бы одна легкая гипогликемия, вместе с тем встречаемость тяжелых гипогликемий составляет примерно 0,2 случая на 1000 пациенто-лет [1]. В проведенном нами анализе тяжелые гипогликемии описаны в двух из 11 исследований [Marbury, Draeger]. В обеих работах статистически значимых отличий по частоте возникновения тяжелых гипогликемий между терапией глибенкламидом и препаратом сравнения выявлено не было.

Вместе с тем безусловный интерес представляют результаты проспективного популяционного исследования, проведенного Holstein A. с соавт. [10, 13]. В своей работе на протяжении 4 лет авторы оценивали частоту возникновения эпизодов тяжелых гипогликемий у пациентов с СД2. У 30768 пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи Клиники Липп-Детмолда (Германия), определяли уровень гликемии. Тяжелые гипогликемии были зарегистрированы у 145 пациентов с СД2, из них 45 человек получали препараты ПСМ. Из 45 пациентов 4 получали монотерапию глимепиридом, 28 – монотерапию глибенкламидом, 7 – глибенкламид и метформин, 2 – глимепирид и метформин, один пациент получал глимепирид и глибенкламид. Средний возраст в данной группе составил 79 лет, и у всех пациентов были серьезные сопутствующие заболевания: хроническая почечная недостаточность (ХПН), сердечная недостаточность, злокачественные новообразования и деменция. Уровень гликированного гемоглобина в данной группе составил 5,4%, что свидетельствует о компенсации заболевания у большинства пациентов. Частота тяжелых гипогликемий на фоне терапии глимепиридом составила 0,86/1000 человеко-лет, на терапии глибенкламидом – 5,6/1000 человеко-лет. Эта работа еще раз подтвердила, что возраст более 65-70 лет в сочетании с ХПН и когнитивными нарушениями как сами по себе является факторами риска развития гипогликемий, так и могут требовать менее «жестких» целевых показателей гликемии. В то же время на основании полученных результатов авторы сделали вывод о меньшей частоте возникновения тяжелых гипогликемий на фоне монотерапии глимепиридом по сравнению с глибенкламидом.

Таким образом, на основании проделанной работы следует, что частота гипогликемий в группах больных на терапии немикронизированным глибенкламидом выше, чем при приеме других ПСМ. Пришедший в клиническую практику во второй половине 90-х гг. прошлого века микронизированный глибенкламид показал свою высокую безопасность (низкий риск гипогликемий), в том числе и в сравнении с секретогогами-прозводными аминокислот (репаглинид). Подводя итог, следует еще раз отметить общие правила безопасности при назначении ПСМ больным СД2:

- соблюдение рекомендаций по стартовым дозам и их постепенной титрации;
- обязательное соблюдение пищевых рекомендаций, в том числе и минимализация пропусков пищи;
- наличие ХПН, когнитивных нарушений, низкая комплаентность и, как правило, пожилой возраст ассоциированы с высокой вероятностью гипогликемий на фоне любых ПСМ;
- нет принципиального отличия в частоте гипогликемий на фоне приема микронизированного глибенкламида от других секретогогов, особенно с учетом соблюдения правил безопасности;

#### Риск сердечно-сосудистых событий

Анализируя частоту развития сердечно-сосудистых событий, в отобранных исследованиях сравнивалась монотерапия

глибенкламидом и другими секреторагами: хлопропамидом [10], репаглинидом [1], глимепиридом [2]. Статистически значимых отличий между глибенкламидом и другими секреторагами отмечено не было (ОР 0,84 95% ДИ 0,56 – 1,26) [1, 2, 10].

Еще в одном исследовании, проведенном Wolfenbittel В. с соавт., при сравнении частоты возникновения сердечно-сосудистых событий в группах пациентов, получавших репаглинид и глибенкламид, статистически значимых отличий также выявлено не было [6].

Таким образом, в представленных РКИ по сравнению монотерапии глибенкламидом и другими секреторагами не было

получено убедительных данных о повышении риска сердечно-сосудистых нарушений на фоне терапии глибенкламидом.

Подводя итог проделанной работе, следует подчеркнуть несколько возможных выводов:

- терапия любым ПСМ или другим «классическим» секреторагом сопровождается риском гипогликемий, в том числе и фатальных;
- появление в клинической практике, в том числе и в нашей стране, микронизированных форм глибенкламида, уменьшает риск развития гипогликемий и делает терапию не только эффективной по достижению целевых уровней гликемии, но и достаточно безопасной.

## Литература

1. Bloomgarden Z.T. New and traditional treatment of glycemia in NIDDM // *Diabetes Care*. – 1996. – Mar; 19(3). – P. 295–299
2. Draeger K.E., Wernicke-Panten K., Lomp H.J. et al. Long-term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic agent glimepiride (Amaryl): a double-blind comparison with glibenclamide // *Horm Metab Res*. – 1996. – Sep;28(9). – P. 419–425.
3. Damsbo P., Clauson P., Marbury T.C., Windfeld K. A double-blind randomized comparison of meal-related glycemic control by repaglinide and glyburide in well-controlled type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. – 1999. – May;22(5). – P. 789–794.
4. Rosenstock J., Corrao P.J., Goldberg R.B., Kilo C. Diabetes control in the elderly: a randomized, comparative study of glyburide versus glipizide in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Clin Ther*. – 1993. – Nov–Dec 15(6). – P. 1031–1040.
5. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years // *B.M.J.* – 1995. – Jan 14;310(6972). – P. 83–8.
6. Wolfenbittel B.H., Landgraf R. A 1-year multicenter randomized double-blind comparison of repaglinide and glyburide for the treatment of type 2 diabetes. Dutch and German Repaglinide Study Group // *Diabetes Care*. – 1999. – Mar;22(3). – P. 463–467.
7. Baba S., Nakagawa S., Takebe K., Goto Y., Maezawa H., Takeda R., Sakamoto N., Fukui I. Comparison of gliclazide and glibenclamide treatment in non-insulin-dependent diabetes // *Tohoku J. Exp. Med.* – 1983. – Dec;141 Suppl. – P. 693–706.
8. Harrower Andrew D.B. Comparative tolerability of sulfonylureas in diabetes mellitus // *Drug Safety*. – 2000. – Apr 22(4). – P. 313–320
9. Gangji A.S., Cukierman T., Gerstein H.C., Goldsmith C.H., Clase C.M. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. // *Diabetes Care*. – 2007. – Feb;30(2). – P. 389–394.
10. Fowler M.J. Diabetes treatment, part 2: oral agents for glycemic management // *Clinical Diabetes*. – 2007. – 25(4). – P. 131–134.
11. Mooradian A.D. Drug therapy of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly // *Drugs*. – 1996. – Jun;51(6). – P. 931–41
12. Steven E. Kahn, M.B., Ch.B., Steven M. Haffner, M.D., Mark A. Heise, Ph.D., William H. Herman, M.D., M.P.H., Rury R. Holman, F.R.C.P., Nigel P. Jones, M.A., Barbara G. Kravitz, M.S., John M. Lachin, Sc.D., M. Colleen O'Neill, B.Sc., Bernard Zinman Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy // *NEJM*. – Volume 355. – P. 2427–2443.
13. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH: Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide // *Diabetes Metab Res Rev*. – 2001. – Nov–Dec;17(6). – 467–473.

**Зилов Алексей Вадимович**

к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва  
**E-mail: azilov@hotmail.com**

Моргунова Татьяна Борисовна

к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии, ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва

Терехова Анна Леонтьевна

аспирант кафедры эндокринологии, ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва