Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: проблема сульфаниламидов

Ан. А. Александров

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

Все классические проявления ИБС – внезапная смерть, стенокардия и инфаркт миокарда вносят свой вклад в формирование повышенного риска ИБС при сахарном диабете (СД). У мужчин, страдающих СД, внезапная смерть развивается на 50%, а у женщин с диабетом на 300% чаще, чем у лиц соответствующего пола и возраста без диабета (IDF, 2001). При этом ИБС часто протекает без адекватной клинической картины стенокардии. Большое количество безболевых вариантов течения ИБС при диабете связывают с частым наличием диабетической автономной нейропатии. По своему прогностическому значению безболевые формы ИБС не отличаются от классических форм стенокардии. Клиническая манифестация ИБС обычно появляется уже при значительных поражениях коронарного русла, в связи с чем развитие тяжелых осложнений отмечается вскоре после постановки диагноза ИБС. После появления осложнений ИБС шансов остаться в живых у больных СД значительно меньше, чем у лиц без диабета. Смерть, как правило, наступает при явлениях недостаточности кровообращения, которая особенно быстро развивается у женщин [20, 29].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что 20% из всех больных с недостаточностью кровообращения составляют больные СД (ADA, 1999).

В клиниках, связанных с лечением недостаточности кровообращения, количество больных СД достигает 30% [37]. Эти больные относятся к наиболее тяжелой группе среди больных с недостаточностью кровообращения. Диабет способствует выраженному и быстрому снижению сократительной способности сердечной мышцы. Недостаточность кровообращения развивается у лиц с диабетом не только в связи с атеросклерозом коронарных сосудов, но и из-за развития специфического поражения миокарда, называемого «диабетической болезнью сердца», или «диабетической кардиопатией». Большое значение в развитии этого состояния имеет поражение микрососудистого миокардиального русла, приводящее к драматическому снижению коронарного резерва и генерализованному снижению миокардиальной сократимости.

Присоединение артериальной гипертонии снижает продолжительность жизни больных СД на одну треть. Повышение уровня АД отмечается не менее чем у 80% больных СД типа 2.

Агрессивное течение манифестированной ишемической болезни у больных СД заставляет с особым вниманием относиться к возможностям первичной профилактики ИБС, к попыткам предотвратить или задержать ее развитие. Особое значение приобретает борьба с факторами, определяющими риск развития ИБС у больных СД типа 2.

Увеличение смертности от ИБС при увеличении выраженности нарушений углеводного обмена отмечено с середины 80-х годов [10]. Во многих проспективных исследованиях было замечено, что у лиц с высоким уровнем тощаковой и постнагрузочной гликемии отмечается достоверно более высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [15, 29]. Асимптоматическая гипергликемия как фактор риска смерти от ИБС имеет особенно большое значение у женщин [36]. Убедительные эпидемиологические данные свидетельствуют о существовании достоверной связи между уровнем HbA1c и риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [16, 27]. При увеличении уровня гликозилированного гемоглобина на 1% риск развития сердечно-сосудистых заболеваний возрастает на 10% [5].

Компенсация углеводного обмена реально улучшает макрососудистый прогноз у больных СД типа 2. При адекватном применении основных видов сахароснижающей терапии (инсулин, сульфаниламиды, бигуаниды) частота развития инфаркта миокарда у больных СД типа 2 снижается на 16% (p=0,052) [42]. Данные этого исследования свидетельствуют о благоприятном воздействии сульфаниламидов на течение ИБС у больных сахарным диабетом.

Вопрос о безопасности применения сульфаниламидов у больных с заболеваниями сердца возник в начале 1970-х годов после публикации результатов исследования, проведенного в 12 университетских центрах США (UGDP) и посвященного оценке эффективности пероральных гипогликемических средств в предотвращении сосудистых осложнений СД. Действие этих лекарственных средств сравнивалось с эффектом инсулина или диеты. В качестве препарата сульфонилмочевины использовался толбутамид (UGDP, 1970). Обнаружено, что через 5-8 лет применения толбутамида у больных СД типа 2 увеличилась смертность от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с теми, кто лечился только диетой. Настораживало, что при этом общая смертность лиц, леченных толбутамидом, превышала соответствующий показатель лиц, получавших плацебо, хотя эти различия и не достигали статистической значимости. Было признано нецелесообразным

продолжать в подобных условиях дальнейшее исследование и оно было прекращено комитетом наблюдателей. Преждевременное окончание работы не позволило сделать однозначный вывод об увеличении общей смертности при приеме толбутамида.

Последующие ретроспективные исследования с использованием других средств сульфонилмочевины обнаружили либо статистически значимое увеличение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, либо тенденцию к подобному увеличению у больных СД типа 2 [19, 40, 45].

До сих пор на упаковочных вкладышах всех препаратов сульфонилмочевины печатается предостережение о возможном повышеннии риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний при их применении. С конца 80-х годов возникло предположение о том, что неблагоприятное воздействие этих препаратов на сердечно-сосудистый прогноз больных СД может быть связано с биохимическим механизмом, через который эти препараты воздействуют на выделение инсулина из поджелудочной железы. В 1983 г. были открыты АТФ-зависимые калиевые каналы и обнаружено свойство препаратов сульфонилмочевины по их блокированию. Оказалось, что, блокируя каналы, препараты сульфонилмочевины угнетают поступление калия в β-клетку, вызывая деполяризацию мембраны и приток кальция через вольтажзависимые каналы в мембране клетки. Кальций, связываясь с кальмодулином и действуя как второй посредник, запускает выход инсулина из β-клетки [8].

Подобные АТФ-зависимые калиевые каналы были обнаружены во многих тканях организма, включая сердце и сосуды.

Как оказалось, эти каналы играют значительную роль в физиологии сердечно-сосудистой системы. Обнаружено, что активизация, открытие этих каналов в миокарде уменьшают негативные последствия стенокардии [13, 14, 38]. В гладкомышечных клетках сосудов открытие АТФ-зависимых калиевых каналов снижает сосудистый тонус. В сосудах сердца это ведет к увеличению коронарного кровотока (рис. 1) [17, 30]. При этом



Рис. 1. К-АТФ-каналы и коронарный кровоток.

отмечается и снижение системного артериального давления [9]. Открытие АТФ-зависимых калиевых каналов сердечно-сосудистой системы сопровождается уменьшением пред- и постнагрузки и увеличением сердечного индекса, что свидетельствует об увеличении сократительной способности миокарда и способствует ликвидации недостаточности кровообращения (рис. 2) [6, 16, 30].



Рис. 2. Влияние открытия К-АТФ-каналов на показатели гемодинамики.

Особое внимание этим каналам стали уделять после того, как в 1986 г. был описан феномен метаболической адаптации миокарда к транзиторной ишемии [31]. Названный термином «прекондиционирование», этот феномен представляет собой защитный механизм метаболической адаптации миокарда, который включается во время одного или нескольких коротких эпизодов ишемии и предохраняет миокард от повреждения во время последующих приступов (рис. 3) [13].

Внимание к повторяющимся периодам ишемии с последующим частичным или полным восстановлением кровотока было привлечено наблюдениями клиницистов. Острый коронарный синдром – нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда – является классической ситуацией, для которой характерно

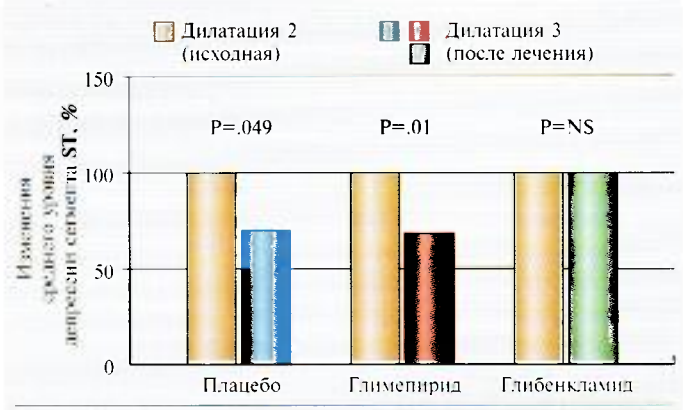


Рис. 3. Изменение средних значений депрессии сегмента ST. Глимепирид и плацебо демонстрируют типичные эффекты ишемического прекондиционирования (ИП) (34 % vs 35%), т.е. уменьшение средних значений депрессии сегмента ST после баллонной окклюзии. ИП уменьшается при приеме глибенкламида.

длительное существование в миокарде состояния ишемия/реперфузия. Подобные процессы в миокарде закономерно выходят на первый план на фоне проведения современной активной фибринолитической и антикоагулянтной терапии. Применение еще более эффективных методов лечения тяжелых форм ИБС, таких как сосудистая ангиопластика, значительно увеличивает количество ситуаций, при которых состояние механизмов ишемия/реперфузия в миокарде недвусмысленно определяет ближайший и отдаленный прогноз больных.

Ключевую роль в развитии метаболической адаптации миокарда к ишемии также играют АТФ-зависимые калиевые каналы, и процесс «прекондиционирования» в миокарде активизируется не при блокировании каналов, как при выделении инсулина в β-клетках, а, наоборот, при их открытии [32].

Во время проведения исследования UGDP (1970) не было известно об АТФ-зависимых калиевых каналах ни в β-клетках поджелудочной железы, ни в клетках миокарда и сосудов. Открытие существования этих каналов [33], их роли в гипогликемическом эффекте препаратов сульфонилмочевины и появление представлений о значении этих каналов в механизмах метаболической адаптации миокарда к ишемии – все это вновь подхлестнуло интерес к данным UGPD. Теперь эти результаты не кажутся случайными, относящимися только к одному толбутамиду. Это заставляет проводить поиск наиболее «безопасных» сульфаниламидов.

По воздействию на углеводный обмен глибенкламид является «золотым стандартом» препаратов сульфонилмочевины второго поколения. Доказано, что глибенкламид блокирует АТФ-зависимые калиевые каналы не только в β-клетках поджелудочной железы, но и в миокарде, что заставляет опасаться его потенциально неблагоприятного воздействия на процессы метаболической адаптации миокарда к ишемии [2].

Экспериментальные исследования подтвердили, что прием этого препарата снижает метаболические возможности ограничения зоны инфаркта миокарда [7, 43]. Обнаружено, что высокие дозы глибенкламида, введенные интракоронарно, могут снижать коронарный кровоток [21]. Считают, что достоверное уменьшение возможностей миокарда к метаболической адаптации под действием глибенкламида в большей степени связано с его воздействием на калиевые каналы миокарда, чем со снижением компенсаторного коллатерального кровообращения [3, 17, 39]. Клинически значимыми представляются данные о том, что при внутривенном или внутрикоронарном введении глибенкламида провоцируемая ишемия миокарда не находит адекватного отражения на ЭКГ [25, 26].

Замечен, однако, и антиаритмический эффект глибенкламида. Этот эффект, возможно, связан со стабилизацией потенциала действия мембран миокардиальных клеток, возникающей при блокировании калиевых каналов миокарда [7, 22, 28].

Концепция о том, что современные препараты сульфонилмочевины могут быть потенциально опасны, подпитывается данными, основанными на сравнении отдаленных результатов коронарного шунтирования и чрескожной коронарной ангиопластики у больных сахарным диабетом [34]. В этих исследованиях выживаемость больных после шунтирования была выше, чем после ангиопластики. Особенно отчетливо неблагоприятный эффект ангиопластики был заметен в группе лиц, леченных препаратами сульфонилмочевины [34]. Фактически два независимых друг от друга фактора определяли ухудшение прогноза при коронарной ангиопластике: неполноценная реваскуляризация миокарда и прием препаратов сульфонилмочевины.

Клинических доказательств различий среди препаратов сульфонилмочевины по их воздействию на сердечно-сосудистую систему пока не очень много. Одно из них было получено в исследовании по сравнению действия глибенкламида с эффектом препарата, принадлежащего к новой генерации сульфонилмочевинных препаратов, глимепиридом. Влияние этих препаратов на ишемию миокарда оценивалось с помощью интракоронарной ЭКГ во время проведения чрескожной внутрисосудистой коронарной ангиопластики у больных с тяжелым течением ишемической болезни сердца [24].

Было обнаружено, что при приеме глимепирида сохраняется способность метаболической адаптации миокарда к ишемии во время кратковременной оперативной баллонной окклюзии коронарных сосудов.

При использовании глибенкламида подобный защитный механизм миокарда во время ангиопластики переставал действовать (рис. 3, 4) [24].

Различия сравниваемых препаратов сульфонил-

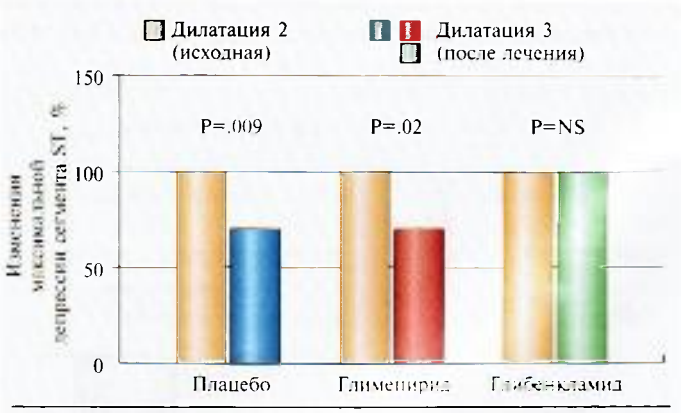


Рис. 4. Изменение максимальной депрессии сегмента ST.
Глимепирид снижал максимальную депрессию сегмента ST (показатель ишемии) во время баллонной окклюзии на 33% (плацебо на 40%), эффект глибенкламида был ничтожным.

мочевины в отношении ишемического миокарда до конца неясны. Возможно, они связаны с различной степенью сродства этих препаратов к рецепторам АТФ-зависимых калиевых каналов. Известно, что глимепирид значительно быстрее глибенкламида вступает в связь с рецептором K^+-каналов и быстрее из нее диссоциирует [24].

Недавно опубликованные данные Британского проспективного изучения диабета (UKPDS 33, 1998) вроде бы уменьшили опасения относительно возможных нежелательных кардиальных эффектов препаратов сульфонилмочевины. Как уже упоминалось, в нем не было обнаружено различий в результатах лечения при применении инсулина, сульфаниламидов или бигуанидов. Однако небольшое количество зафиксированных макрососудистых осложнений и весьма умеренное снижение уровня гликозилированного гемоглобина ограничивало реальные возможности обнаружения различий при отдельных видах лечения. В то же время выявить влияние различных видов лечения можно, в первую очередь, у больных с клинически манифестированным тяжелым течением ишемической болезни сердца [46]. Возможной причиной того, что UKPDS не выявило негативного воздействия производных сульфонилмочевины на сердечно-сосудистую систему, явилось то, что соматически тяжелые и пожилые пациенты не включались в данное исследование. Кроме того, необходимо отметить, что раздельного анализа влияния глибенкламида на больных ИБС и без ИБС проведено не было.

Исходя из сегодняшних знаний, можно считать, что производные сульфонилмочевины могут использоваться в лечении больных СД типа 2, не вызывая серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [35]. Необходимо, тем не менее, помнить, что существуют клинические данные, указывающие на предпочтительность применения некоторых препаратов сульфонилмочевины у лиц с наличием ишемической болезни сердца, особенно при ее осложненном течении.

Литература

1. American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; Juvenile Diabetes Foundation International; National Institute of Diabetes and Digestive and kidney Disease; American Heart Assotiation.//Circulation 1999; 100 : 1132-1133
2. Aschcroft FM, Gribble FM.//Diabetologia 1999; 42: 903-919.
3. Auchampach JA, maruyama M, Cavero I, Gross GJ. //Circulation 1992; 86: 311-319.
4. Balkou B, Shipley M, Jarrett RJ et al. //Diabetes Care 1998; 21; 360-7.
5. Barrett Connor EM.//Diabetes Care 1997;20:1620-3.
6. Baumbach A, Braun U, Doring G, Haase KK,Voelker W, Karsch Kr.//Cardiovascular Drugs Ther 1995; 9: 237-243.
7. Billman GE, Avendano CE, Halliwill JR, Burroughs JM.//Cardiovasc Pharmacol 1993; 21: 197-204.
8. Boyd AE III, Aguilar-Bryan L, Nelson DA.//Am J Med 1996.
9. Buoninconti R, Cagli V, Bossini A, DiVeroli C, DeCesaris R, Ranieri G, Rapelli A, Dessi' Fulgheri P.//Curr Ther Res 1993; 53: 638-647.
10. Butler WJ, Ostrander LD, Carman WJ, Lamphiear DE.//Am J Epidemol 1985; 121:541-7
11. Diabetes and Cardiovascular Disease. Time to act. International Diabetes Federation, 2001.
12. Engler RL, Yellon DM.//Circulation 1996; 94:2297-2301.
13. Escande D, Cavero I. //Trends Pharmacol Sci 1992; 13: 269-271.
14. Frampton J, Buckley MM, Fitton A.//Drugs 1992;44: 625-655.
15. Fuller JH,Shipley MJ,Rose G, Jarrett RJ,Keen H.//BMJ 1983; 287: 867-70.
16. Galie N et al.,//Fm J Cardiol 1990; 65: 343-348.
17. Gross GJ.//Current Patients Ltd. ISSN 0961-4680, 191, KCM-B82-KSM-B90.
18. Gross GJ, Auchampach JA.//Circ Res 1992; 70: 223-233.
19. Hariwer ADB, Clarke BF. //Br Med J 1976; 1:126-128.
20. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. //NEJM 1998; 339:229-234.
21. Immamura Y, Tomoike H, Narishige T, Takahashi T, Kasuya H, Takeshita A.//Am J Physiol 1992; 263: H399-H404.
22. Kantor PF, Coetzee WA, Carmeliet EE, Dennis SC, Opie LH.//Circ Res 1990; 66: 478-485.
23. Klein R.//Diabetes Care 1995;18: 258-68.
24. Klepzig H, Kober G, Matter C, Luus H, Schneider H, Boedeker KH, Kiowski W, Amann FW, Gruber D, Harris S, Burger W. //Eur Heart J 1999; 20:439-446.
25. Kondo T, Kubota I, Tachibana H, Yamaki M, Tomoike H.//Cardiovasc Res 1996; 31: 683-7.
26. Kubota I, Yamaki M, Shibata T, Ikeno E, Hosoya Y, Tomoike H.//Circulation 1993; 88 (part I): 1845-1851.
27. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M.//Diabetes 1994;43: 960-7.
28. Lomuscio A, Vergani D, Marano L, Castagnone M, Fiorentini C.//Cor Art Dis 1994; 5: 767-771.
29. Miettinen H, Lehto S, Salomaa VV et al.//Diabetes Care 1998; 21: 69-75.
30. Murakami M, et al. //Cardiovasc. Drug Ther. 1989; 3 (suppl.2): 614-619.
31. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. //Circulation 1986; 74: 1124-1136.
32. Nichols CG, Lederer WJ. //Am J Physiol 1991; 261:H1675- H1686.)
33. Noma A.//Nature 1983; 305:147-148.
34. O'Keefe JH, Blackstone EH, Sergeant P, McCallister BD. //Eur Heart J 1998; 19:1696-1703.
35. Освольд БУ, Йонсбю М, Грилл В.//Научный журнал Союза врачей Северной Европы 2000; 21: 2560-2564.
36. Pan WH, Cedres Lb, Lui K et al. //Am J Epidemiol 1986; 123: 504-516.
37. Pitt B, Segal R, martines FA et al.//Lancet 1997; 349: 747-75.
38. Purcell H, Fox K.//Br J Clin Pharmacol 1993; 47:1-5.
39. Schulz R, Rose J, Martin C, heusch G.//Circulation 1993; 88 (part 2): 1-102.
40. Soler NG, Bennett MA, Pentecost BL, Fitzgerald M. //Q J Med 1975; 17.
41. The Bypass Angioplasty Investigation (BARI).//Circulation 1997; 96: 1761-1769.
42. The University group Diabetes Program. Part II: Mortality results. Diabetes 1979; 19:787-830.
43. Toombs CF, Moore TL, Shebuski RJ. //Cardiovasc Res 1993; 27: 617-622.
44. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. //Lancet 1998;352:837-53.
45. Ulvenstam G, Alberg A, Bergstrand R, Johansson S, Wilhelmsen L.//Diabetes 1985; 34: 787-792.
46. Wukstrom G, Malmberg K, Ryden L.//Eur Heart J 1999; 20: 402-405.