

ПРЕПАРАТЫ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ – “МНОГО ШУМА ИЗ НИЧЕГО”?

Л.В. Недосугова

Кафедра эндокринологии ФППОВ ММА им. И. М. Сеченова, Москва

Сердечно-сосудистые осложнения – основная причина смерти при сахарном диабете типа 2. Доказана важность жесткого гликемического контроля в предотвращении этих осложнений. Однако с применением некоторых пероральных сахароснижающих препаратов, в частности сульфонилмочевин (ПСМ), связывают усугубление сердечно-сосудистого риска, что может объясняться закрытием АТФ-зависимых калиевых каналов под их влиянием. Если в поджелудочной железе этот механизм приводит к стимуляции секреции инсулина, то в сердце он подавляет феномен ишемического preconditionирования – эндогенный кардиопротективный механизм, защищающий миокард от фатального инфаркта. Однако эффекты ПСМ на К_{АТФ}-каналы в экспериментальных исследованиях противоречивы и их клиническое значение не ясно. Несмотря на структурные различия ПСМ, их разную способность связываться с рецептором К_{АТФ}-канала в сердце, в настоящий момент отсутствует клиническая доказательная база, позволяющая утверждать преимущества кардиопротективного эффекта того или иного препарата этой группы. В предлагаемом обзоре рассматриваются вопросы молекулярной и клеточной фармакодинамики ПСМ и обсуждаются данные об их влиянии на сердце у больных сахарным диабетом с особым акцентом на глибенкламид – наиболее широко применяемый ПСМ, обладающий максимальным сродством к рецептору К_{АТФ}-канала в сердце.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, производные сульфонилмочевин, глибенкламид, АТФ-зависимые калиевые каналы, ишемическое preconditionирование

Рост распространенности сахарного диабета типа 2 (СД2) в мире приобрел характер “неинфекционной эпидемии”, и по прогнозам экспертов ВОЗ, число больных СД2 к 2025 г. должно достичь 380 млн человек [1]. Прогрессирование при СД макро- (поражение коронарных, церебральных и периферических сосудов) и микроваскулярных (диабетическая ретинопатия, нефро- и нейропатия) осложнений выводит его на 3-е место по причинам летальности после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Смертность от сердечно-сосудистых болезней лиц с СД2 в 3 раза выше, чем у населения в целом [2]. При этом в 80 % случаев причиной смерти являются атеросклеротические макроваскулярные осложнения [3]. В целом от заболеваний, обусловленных атеросклерозом, умирает больше больных СД, чем от всех других причин вместе взятых [4]. Причиной такого выраженного поражения сосудистого русла в настоящее время считают гипергликемию. Мета-анализ 20 различных исследований, включивших 95 783 пациента, наблюдаемых в течение 12 лет, позволил сделать вывод о том, что глюкоза является таким же фактором риска для разви-

тия атеросклероза и острой сердечно-сосудистой летальности, как и уровень общего холестерина, а также артериального давления [5].

Ставшие классикой результаты исследования UKPDS [6] и Kumamoto [7], показавшие роль гликемического контроля в снижении риска прогрессирования диабетических сосудистых осложнений, подтвержденные серией недавних крупных рандомизированных исследований, таких как ADOPT [8], ADVANCE [9], PROACTIVE [10], в комбинации с недавно опубликованными данными длительного (10-летнего) наблюдения за пациентами, участвовавшими в исследованиях DCCT/EDIC [11], UKPDS [12] и Steno-2 study [13], послужили основанием для создания международного консенсуса по лечению СД2, в котором уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) < 6,5 % признан в качестве конечной цели в лечении этого заболевания.

Современные рекомендации по более агрессивному подходу к достижению целевого уровня гликемического контроля были, тем не менее, пересмотрены в связи с увеличением риска острой сердечно-сосудистой летальности при попытке добиться целевого уровня HbA_{1c} < 6,5 % при проведении иссле-

дований RECORD [14], ACCORD [15] и VADT [16].

Таким образом, вопрос об эффективности и безопасности гликемического контроля по сей день остается спорным. Более 35 лет назад были опубликованы результаты Университетской группы по изучению диабета (UGDP), которые показали возрастание сердечно-сосудистой летальности у больных СД2, получавших толбутамид – препарат сульфонилмочевин (ПСМ) I поколения, по сравнению с пациентами, получавшими инсулинотерапию либо плацебо [17]. Результаты вызвали оживленную дискуссию и были поставлены под сомнение, поскольку сама методология исследования не выдерживала критики: не было строгой рандомизации, не отслеживалась приверженность пациентов лечению, в исследование включались также больные, не страдавшие СД2 [18, 19]. Вскоре появились публикации, показавшие идентичные результаты: меньшую выживаемость после инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов, получавших сахароснижающую пероральную терапию по сравнению с диетой [20, 21] или инсулинотерапией [22]. Напротив, другие исследования не выявили какой-либо связи между типом антидиабетического лечения и

выживаемостью после ИМ [23], в т. ч. при длительном наблюдении [24], 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 противоречивых факторов.

Этот вопрос оказался закрытым только после публикации результатов UKPDS [6], показавших отсутствие какой-либо заметной разницы в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности между группами больных, получавших лечение инсулином, глибенкламидом (ГБ) или хлорпропамидом, примерно через 10 лет лечения. Открытие гетерогенности рецепторов к ПСМ (SUR), обнаружение SUR2A и SUR2B в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки, а также данные о неоднородности взаимодействия различных ПСМ с этими рецепторами в сердце и их влияния на сосудистое русло в экспериментальных моделях, вновь сделали актуальным обсуждение вопроса о потенциальной кардиотоксичности ПСМ или некоторых из них. В последнее время появилось огромное количество публикаций на эту тему с разными выводами: некоторые предлагают запретить потенциально опасные ПСМ у больных СД, страдающих коронарной болезнью сердца [25, 26], тогда как в других указывается на отсутствие достаточных оснований для исключения этих препаратов из арсенала сахароснижающих средств.

Механизм действия ПСМ

Хорошо известно, что ПСМ могут оказывать сахароснижающий эффект только при сохраненной способности инсулярного аппарата к секреции гормона. ПСМ оказывают стимулирующий эффект на секрецию инсулина за счет связывания со специфическими рецепторами плазматической мембраны β -клетки, интегрированными в структуру АТФ-зависимых K^+ -каналов плазматических мембран [27]. Роль Катф-каналов в процессе регуляции инсулиновой секреции является ключевой. При поступлении

Рис. 1. Механизм действия ПСМ на β -клетку

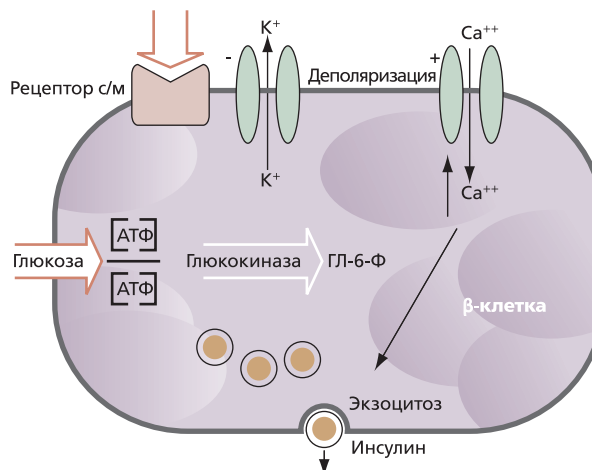
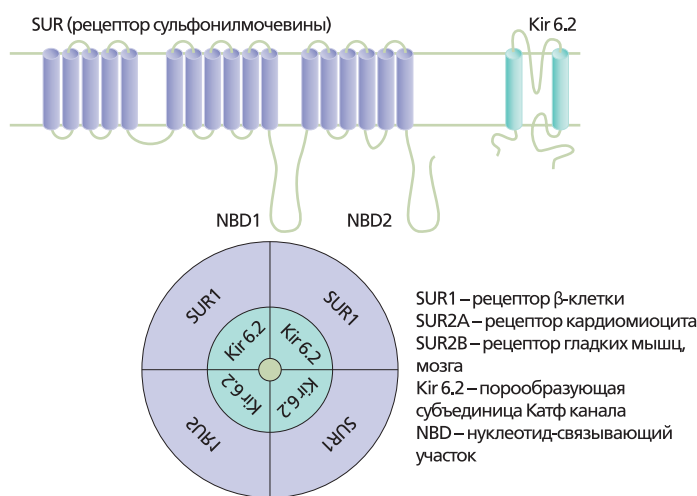


Рис. 2. Стереохимическая структура Катф-канала плазматической мембраны



FM. Ashcroft, FM. Gribble Diabetologia 1999 42: 903-919.

в β -клетку глюкозы и при ее окислении повышается концентрация АТФ, что сопровождается закрытием Катф-каналов, которое ведет к изменению мембранного потенциала. Деполаризация мембраны сопровождается открытием вольтаж-зависимых Ca^{++} -каналов и входением ионов Ca^{++} в клетку. В результате повышается концентрация внутриклеточного Ca^{++} , являющегося сократительным микроэлементом, благодаря чему происходит сокращение внутриклеточных миофибрилл и стимулируется секреция инсулина путем экзоцитоза. При взаимодействии ПСМ с рецепторами β -клетки происходит закрытие Катф-каналов и инициируется вся цепь вышеописанных событий, заканчивающаяся секрецией синте-

зированного ранее и накопленного в β -клетке инсулина (рис. 1). Благодаря тому что ПСМ повышают чувствительность β -клеток к глюкозозависимому инсулиноотропному полипептиду (ГИП), стимуляция секреции инсулина происходит в соответствии с уровнем глюкозы, вследствие чего восстанавливается нормальная кривая инсулиновой секреции, в частности 1-я фаза, необходимая для снижения постпрандиальной гликемии.

Чтобы ответить на вопрос, почему различные ПСМ имеют различную сахароснижающую активность, рассмотрим более детально структуру Катф-каналов и сопоставим ее с химической структурой ПСМ. Результаты современных исследований по изуче-

Рис. 3. Химическая структура ПСМ и секретогенов

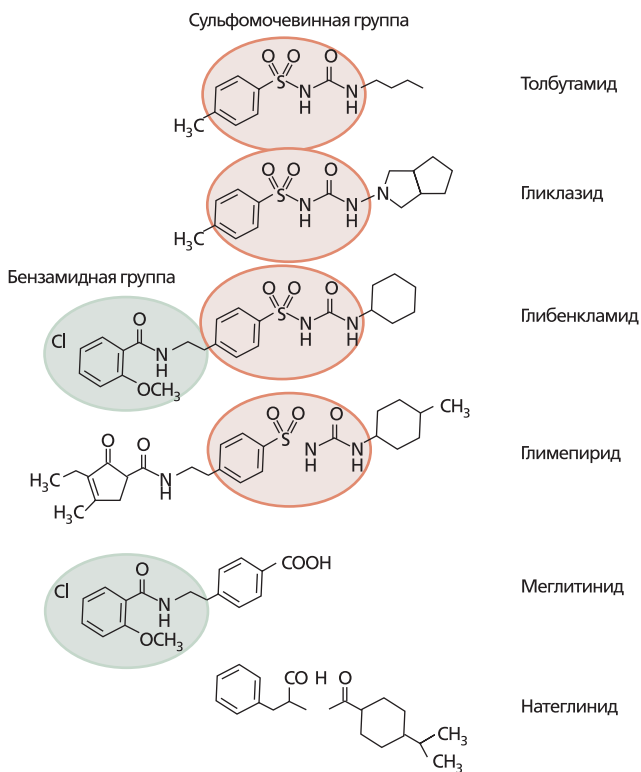
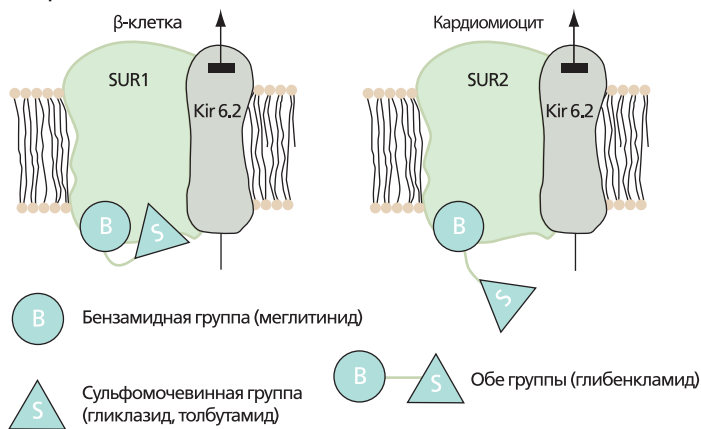


Рис. 4. Модель взаимодействия ПСМ с Катф-каналами на β -клетке и кардиомиоците



F.M. Ashcroft, F.M. Gribble Diabetologia 1999 42: 903-913.

нию регуляции секреции инсулина [27] представляют Катф-канал как композицию двух типов субъединиц – порообразующей Kir6.x и регуляторной, способной связывать СМ и потому названной рецептором СМ – SUR. Эти субъединицы стереохимически объединены в соотношении 4 : 4, образуя октаметрический комплекс из четырех пороформирующих субъединиц (Kir6.2) и четырех регуляторных SUR-

субъединиц (рис. 2). Описано два гена, кодирующих Kir6.1 и Kir6.2, равно как и два гена, кодирующих SUR1 и SUR2. Электрофизиологические исследования показали, что различные комбинации Kir.x и SUR присутствуют в разных тканях. Kir6.2 экспрессируются в β -клетках, сердце, мозге и скелетной мускулатуре, а Kir6.1 формируют пору Катф-канала в гладкой мускулатуре, хотя существуют данные, что здесь могут присутство-

вать и Kir6.2-, и Kir6.1-субъединицы, формируя пору Катф-канала с различными свойствами. SUR1 образуют регулируемую субъединицу в β -клетках и некоторых видах нейронов, SUR2A – в сердечной и скелетной мускулатуре, SUR2B – в гладкой мускулатуре. Порообразующая Kir6.2-субъединица состоит из двух трансмембранных доменов, связанных между собой, а регулирующая SUR-субъединица – из 17 трансмембранных доменов, объединенных в три группы, и двух внутриклеточных нуклеотид-связывающих доменов (рис. 2). Поскольку до сих пор не найдено АТФ-связывающих участков на Kir6.2-субъединице, считается, что именно SUR-субъединица, в частности ее нуклеотид-связывающие домены, ответственна за метаболическую регуляцию Катф-канала. Именно благодаря связыванию аденозина SUR при повышении концентрации АТФ в клетке происходит инактивация Катф-канала и пора закрывается, что обуславливает деполаризацию мембраны. И напротив, при снижении концентрации АТФ происходят открытие Катф-канала и реполяризация мембраны.

Каким же образом ПСМ ингибируют Катф-канал? Как показали исследования последних лет, SUR1-субъединица Катф-канала β -клетки связывает с высокой константой сродства ПСМ, однако эта константа различна для разных представителей этой группы. Самой слабой константой обладает препарат I поколения – толбутамид, самой высокой – ГБ; по-видимому, этим фактом и объясняются различия в сахароснижающей активности препаратов, поскольку, чем выше сродство ПСМ к рецептору, тем длительнее его ингибирующее влияние на Катф-канал и тем сильнее будет стимулироваться секреция инсулина за счет поступления в β -клетки ионов Ca^{++} . Вместе с тем показано, что помимо СМ SUR1 связывает еще и производные бензойной кислоты, а также фенилаланина (меглитиниды), в своей структуре содержащие т. н. бензамидную группировку (рис. 3). Последняя связывается с SUR с более низкой константой сродства, вот почему новая группа сахароснижающих препаратов, т. н. секретогенов, стимулирует секре-

цию инсулина значительно слабее и эффект их действия заканчивается быстрее. С другой стороны, с учетом особенностей химической структуры ГБ, содержащего и сульфонилмочевинную, и бензамидную группировки, становится ясно, почему до сего времени он остается “золотым стандартом”, с которым сравнивают активность любого нового сахароснижающего препарата: соединяясь с двумя связывающими местами на SUR1, ГБ наиболее быстро и мощно способствует закрытию КатФ-канала, стимулируя деполяризацию мембраны β-клетки, повышение внутриклеточного Ca⁺⁺ и секрецию инсулина.

Роль КатФ-каналов в сердце: экспериментальные данные

КатФ-каналы присутствуют на плазматических мембранах многих тканей, таких как гладкая и скелетная мускулатура, мозговые и миокардиальные клетки. Естественно предположить возможность негативного влияния вызываемого ПСМ закрытия КатФ-каналов и повышения концентрации внутриклеточного каль-

ция на состояние миокарда, особенно в условиях ишемии.

Многие авторы изучали роль КатФ-каналов в ходе адаптации сердечной мышцы к ишемии [28, 29]. При высокой концентрации АТФ в сердечных миоцитах КатФ-каналы закрыты. Они открываются в различных ситуациях: уменьшение концентрации АТФ, накопление лактата, активация рецептора аденозина А1. В условиях гипоксии или ишемии миокарда снижение внутриклеточного содержания АТФ приводит к открытию КатФ-каналов. Выход ионов К⁺ из клеток миокарда инициирует реполяризацию клеточной мембраны, предотвращая вхождение ионов Са⁺⁺, укорачивая потенциал действия и амплитуду сокращений миокардиоцита, что эффективно снижает потребность миокарда в кислороде и риск последующего его повреждения. Открытие КатФ-каналов индуцирует феномен т. н. ишемического preconditionирования (ИПК), которое представляет собой механизм эндогенной защиты миокарда от ишемического повреждения. Впервые явление было описано более 20 лет назад,

когда было обнаружено, что воздействие краткого эпизода ишемии на миокард значительно уменьшало влияние последующей длительной ишемии [30], приводя к значительному снижению размеров формирующегося острого ИМ.

Центральная роль КатФ-каналов в феномене ИПК подтверждена исследованиями на линии мышей с отсутствием гена Kir6.2, у которых невозможно было индуцировать ИПК [31]. Кроме того, открытие К⁺-каналов снижает сосудистое сопротивление, повышает коронарный кровоток и снабжение миокарда кислородом [32]. Таким образом, КатФ-каналы играют протективную роль в отношении повреждения миокарда при ишемии и вероятность негативного влияния ПСМ на состояние миокарда достаточно велика. Последние достижения в изучении структуры КатФ-каналов свидетельствуют, что и SUR1- и SUR2-субъединицы канала имеют бензамид-связывающие места, но только SUR1, входящий в структуру КатФ-канала β-клетки, способен связывать группировку СМ (рис. 4). Из этого логично следует, что препараты,

Манинил®
глибенкламид 1,75/3,5

Золотой стандарт в лечении сахарного диабета 2-го типа

- Уникальная микронизированная форма
- Возможность индивидуального подбора дозы
- Оптимальный сахароснижающий эффект
- Длительный опыт применения

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Синофор
Манинил
Глибомет
КПД
курс против диабета

имеющие в своей структуре помимо СМ бензамидную группировку, будут связываться с SUR КатФ-канала не только на β -клетке, но и на кардиомиоците, а также на гладкомышечной клетке сосудистой стенки; и напротив, препараты, лишенные бензамидной группировки, не способны связываться с SUR2A КатФ-канала, локализованного в этих тканях (рис. 4).

Таким образом, исследователи вновь вернулись к тому, что ПСМ, в частности ГБ, содержащие бензамидную группировку, могут обладать кардиотоксическим эффектом, способствуя сокращению миокарда за счет стимулированного ими вхождения Ca^{++} внутрь кардиомиоцита и вызывая тем самым ишемию, хотя сходство препарата к SUR2A в 10 раз ниже, чем к SUR1 [33], а продолжительность его связывания с рецептором в сердце значительно короче.

С начала 1990-х гг. опубликовано более 200 исследований, посвященных изучению влияния ГБ – наиболее широко применяющегося представителя II поколения ПСМ – на сердце у животных. Прицельно изучались эффекты ГБ на сосудистый тонус, миокард, его антиаритмическое действие.

Влияние ГБ на миокард в условиях ишемии

Были проведены многочисленные исследования *in vitro* с использованием изолированного сердца или на животных с открытым сердцем, в которых рассматривался вопрос о способности ГБ увеличивать степень поражения кардиопротективных механизмов, вступающих в действие во время ишемии.

По данным одних авторов, у животных, подвергшихся острой ишемии сердца с последующей реперфузией, введение ГБ увеличивало размер ИМ и сократительную дисфункцию миокарда [34–41]. Другим авторам не удалось обнаружить влияние ГБ на размер ИМ и функциональное восстановление миокарда после фазы ишемии и реперфузии [42, 38, 43, 44–48]. Эти расхождения объясняются методологическими различиями. Наибольшее увеличение размера ИМ отмечено при использовании высоких доз ГБ (3 мг/кг), тогда как низкие дозы

(0,3 мг/кг), идентичные терапевтическим при применении в клинике, не оказывали негативного действия [38].

Отмечены и другие противоречия. Так, некоторые авторы сообщили об увеличении размера ИМ при применении ГБ в дозе 0,15 мг/кг [37], тогда как другими никакого эффекта при его высоких концентрациях (100 мкмоль/л) не отмечено [49]. Потеря способности к ИПК является неизбежной на изолированном сердце. Поэтому возможно, что негативное влияние ГБ может быть связано не столько с подавлением ИПК, сколько с прямым токсическим действием препарата.

Влияние ГБ на ИПК

Многочисленные исследования на животных показали, что ГБ блокирует ИПК через закрытие КатФ-канала в миокарде. У кроликов с ИПК, индуцированном предварительной ишемией в течение 5 минут после 10-минутной реперфузии, зона ИМ уменьшилась на 63 % по сравнению с контрольной группой. У кроликов, получавших ГБ, зона ИМ по размеру была аналогичной таковой в контрольной группе. Таким образом, сокращение в размере зоны ИМ, обусловленное ИПК, нивелировалось у кроликов, получавших ГБ [38]. Этот эффект был подтвержден и на других видах животных: у собак [50], поросят [45]. Вместе с тем у крыс не всегда наблюдали торможение ИПК и блокирование КатФ-канала на фоне ГБ [46, 51]. У кроликов тормозящее действие ГБ на ИПК зависит от используемого анестетика: оно отмечено при применении кетамина и ксилазина, но отсутствовало при использовании пентобарбитала [52]. Эти данные подчеркивают сложность механизмов ИПК. Их экстраполяция на ситуации, связанные с хроническим применением ПСМ, отнюдь не очевидна. Так же не очевидно, что ПСМ влияют на ИПК в ситуации развивающегося ИМ. Только в одном исследовании была проведена оценка сердечного ответа при острой ишемии во время длительного лечения ПСМ крыс со стрептозотоциновым диабетом. Базовые и постишемические функции миокарда у них, как это ни парадоксально, улучшились [53].

Влияние ГБ на аритмию при ишемии миокарда

Желудочковая аритмия – основная причина смерти в острой фазе ИМ. Механизмы этого явления связаны с выходом калия от внутриклеточной среды через открытые КатФ-каналы, что ведет к сокращению длительности потенциала действия, делая сердце более чувствительным аритмогенным стимулам. ИПК, защищающее сердце от ишемии, может, очевидно, увеличивать риск аритмии. Многими авторами показано, что некоторые вещества, которые открывают КатФ-каналы, увеличивают частоту желудочковых аритмий [54–57], в то время как другие, напротив, снижают ее [58]. Это свидетельствует о комплексном патогенезе аритмии во время миокардиальной ишемии с вовлечением различных механизмов.

Антиаритмические свойства ПСМ, включая ГБ, в ситуации острой ишемии миокарда оценивались во многих экспериментальных моделях [39, 57–60]. Большинство этих исследований показало уменьшение частоты случаев желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков. Известно, что в дополнение к благоприятным эффектам на размер ИМ и функцию миокарда ИПК уменьшает риск серьезных желудочковых аритмий во время ишемии и реперфузии [61]. ГБ не блокирует антиаритмический эффект ИПК, как этого можно было бы ожидать. Очевидно, что механизмы, посредством которых снижается выраженность аритмий и уменьшается размер ИМ, различны по своей природе.

В целом в экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo* влияние ГБ на сердце может быть одновременно и повреждающим, и защитным. При ишемии миокарда ГБ может увеличить зону ИМ, сосудистое сопротивление и блокировать защитный эффект ИПК. Вместе с тем в ситуации острой ишемии препарат обладает антиаритмическими свойствами, что было показано в нескольких исследованиях на животных с СД.

Данные, касающиеся влияния других ПСМ на сердечно-сосудистую систему животных, очень скудны. По сравнению с ГБ гликлазид практически не связывается с SUR2A и SUR2B в культуре *Xenopus oocytes* [62], однако демонстрирует проаритмогенный эффект у крыс [63], а так-

же уменьшает коронарный кровоток и увеличивает сосудистое сопротивление у собак после внутрикоронарного введения [64]. Следовательно, гликлазид, по-видимому, не влияет на феномен ИПК, но может оказывать проаритмогенный эффект у животных.

Эффекты ПСМ у больных с ишемией миокарда

В перекрестном исследовании, включившем 19 больных СД2, показано улучшение функции левого желудочка (по данным Эхо-КГ) при лечении ГБ по сравнению с инсулином [65]. В другой работе при эхокардиографическом обследовании 99 пациентов, получавших ГБ в течение года, исследователи не отметили существенного влияния препарата на массу, фракцию выброса и диастолический объем левого желудочка [66]. При проведении ангиографического исследования показано, что ГБ подавлял защитный эффект ИПК, если он имел место, но не вызывал ухудшения в отсутствие ИПК [67]. В этом исследовании ИПК у пациентов в возрасте старше 65 лет не отмечено.

ГБ не изменяет работу сердца при проведении нагрузочных ЭКГ-тестов [68]. В таких исследованиях ИПК можно вызвать с помощью двух отдельных нагрузочных тестов с интервалом в 15 минут. В разных исследованиях эффекты ГБ различались: в некоторых работах препарат ингибировал ИПК [32, 69, 70], в других — не оказывал подобного действия [71, 72]. Отметим, что только в двух исследованиях участвовали пациенты с СД2, тогда как в остальных работах влияние ГБ на ИПК оценивалось при остром введении препарата у пациентов, не страдающих диабетом. Толерантность к физической нагрузке у больных СД, получавших ГБ, по сравнению с другими ПСМ нарушена не была [70].

Как указывалось выше, одной из основных причин гибели больных в остром периоде ИМ является развитие желудочковой аритмии и фибрилляции за счет снижения концентрации внутриклеточного K^+ при ишемии. В этом отношении ГБ обладает наиболее выраженным антиаритмическим эффектом по сравнению с другими ПСМ, включая гликлазид как наиболее аритмогенный препарат и глимепирид, который прак-

тически не связывается в миокарде [73, 74]. Антиаритмический эффект ГБ обусловлен его способностью закрывать Катф-каналы и предотвращать чрезмерную потерю K^+ клетками миокарда при выраженной ишемии.

По данным Lomuscio А. и соавт. [89], оценивавших риск развития фибрилляции желудочков у 232 больных СД2 в острой стадии ИМ, наименьшая их частота (1,9 %) отмечена в группе пациентов, получавших ГБ до ИМ, тогда как в группе больных, получавших другую терапию, она составила 7,9 %. Подтверждением этого являются результаты ретроспективного анализа летальности при остром ИМ, проведенного в Австралии на основании оценки 56 715 историй болезни [75]. Уровень летальности составил 12 % у пациентов без СД и 28,1 % больных диабетом ($p < 0,001$). Частота развития фибрилляции желудочков, послужившей причиной смерти у больных СД2, получавших ГБ, была аналогичной таковой у пациентов без диабета (11,8 и 11,0 % соответственно) и меньше, чем у пациентов, принимавших гликлазид (18 %; $p < 0,05$), а также инсулин (22,8 %; $p < 0,05$).

Таким образом, многочисленные экспериментальные данные по влиянию ГБ на сердечно-сосудистую систему чрезвычайно противоречивы, что неудивительно, поскольку используемые в эксперименте дозы, как правило, значительно превышают концентрацию препарата в плазме пациентов с СД2, постоянно получающих его. Кроме того, нельзя исключать и того, что гипергликемия сама по себе может предотвращать феномен ИПК [76, 77], а ГБ, как уже упоминалось, не влияет на сердечный ответ в отсутствие ИПК [67]. Поэтому экстраполяция данных о негативном влиянии ГБ на сердечно-сосудистую систему, полученных в эксперименте, а также при обследовании лиц без диабета при остром введении ГБ на пациентов с СД, длительно получающих препарат, является необоснованным.

ПСМ и клинические исходы

Проведенные на сегодня клинические исследования по оценке сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД2 по-прежнему не дают четкого ответа на вопрос: безопасно ли применение ПСМ

в этой когорте, с учетом того факта, что сердечно-сосудистая летальность при СД2 в 3 раза превышает таковую в общей популяции? Данные немногочисленных нерандомизированных ретроспективных исследований чрезвычайно противоречивы: в шведском исследовании, включившем 910 пациентов, наблюдавшихся более 6 лет после ИМ, летальность на фоне ПСМ была значительно ниже, чем при применении комбинации ПСМ с метформином [78], тогда как в канадском исследовании среди 8866 больных, наблюдавшихся после ИМ более 5 лет, напротив, достоверно выше [79]. В популяционном датском исследовании при изучении влияния применения ПСМ на выживаемость после ИМ достоверных различий между разными препаратами этой группы у 3930 пациентов с СД2 выявлено не было [80].

Предшествующее развитию ИМ лечение ПСМ не ассоциировалось с увеличением острой (внутрибольничной) летальности после ИМ [81]. Последняя была даже ниже на фоне ПСМ по сравнению с другими методами лечения (10,2 против 16,9 %; $p = 0,035$) в исследовании, включившем 487 пациентов с СД2 [82]. В другом исследовании с участием 245 пациентов с СД2, госпитализированных с острым ИМ, показано, что на фоне предшествующего приема ГБ размер миокардиального некроза не увеличивался [83]. Кроме того, исследование, включившее 245 больных СД2, подвергшихся тромболизису в острой стадии ИМ, отрицательного влияния ПСМ на летальность по сравнению с другими методами лечения не выявило [84].

Многофакторный анализ этих данных показал, что только предшествующее ИМ применение инсулина ассоциировалось со значительно худшим прогнозом выживаемости в остром периоде ИМ и в течение первого года после него. При этом следует учитывать, что применение инсулина необходимо рассматривать как маркер более длительного течения СД2, а большая продолжительность диабета связана с увеличением летальности. Точно так же лечение ПСМ не влияло на тяжесть и прогноз острого ишемического инсульта у 146 госпитализированных пациентов с СД2 [85].

На сегодняшний день проведено только два проспективных рандомизированных исследования с целью определения взаимосвязи между применением ПСМ и сердечно-сосудистой летальностью — UGDP study [17] и UKPDS [6]. Как уже упоминалось, в первом из них выявлено повышение летальности на фоне применения ПСМ толбутамида, средство которого к SUR2A рецептору Катф-каналов оказалось минимальным. В отличие от UGDP в исследовании UKPDS не было выявлено никаких различий в частоте развития ИМ и общей летальности в группах “интенсифицированной терапии”. В конце 10-летнего периода наблюдения перенесенный ИМ имел место только у 90 из 615 пациентов, получавших ГБ (14,6 %), и 100 из 619 (16,2 %), лечившихся хлорпропамидом, т. е. ИМ развился у 190 из 1234 пациентов (15,4 %), принимавших ПСМ. Среди 911 больных, получавших инсулинотерапию, ИМ развился у 149 (16,4 %; $p = 0,66$). Иными словами, никаких негативных тенденций в отношении ПСМ отмечено не было, хотя, по данным исследования DIGAMI-1, инсулинотерапия на треть сокращала число случаев смерти от ИМ у больных СД2 по сравнению с пациентами, получавшими ПСМ [86]. Следует, однако, отметить, что недавно опубликованные результаты исследования DIGAMI-2 не подтвердили протективного эффекта инсулинотерапии в отношении летальности в ранние сроки и в течение трех

лет наблюдения после ИМ. Более того, риск повторного ИМ или инсульта увеличивался на фоне инсулина и не менялся на фоне ПСМ [87]. Сходные результаты были получены в популяционном исследовании, проведенном в Миннесоте (США), при наблюдении за 2189 пациентами, перенесшими ИМ, 386 из которых страдали СД2 и получали либо ПСМ II поколения, либо инсулинотерапию [88].

Недавно завершенные исследования ADOPT, ACCORD, ADVANCE и VADT не ставили своей целью выявить влияние вида получаемого лечения на сердечно-сосудистые исходы, а оценивали значение для гликемического контроля. Тем не менее при анализе полученных результатов не только не было отмечено негативного воздействия ПСМ на кардио-васкулярный прогноз, но, напротив, в исследовании ADOPT показано достоверное снижение кардио-васкулярного риска на фоне применения ГБ в сравнении с росиглитазоном и метформинном.

Заключение

Некоторые ПСМ в ряде экспериментальных исследований на животных и у людей оказывали фармакологическое действие на сердце, влияя на феномен ИПК. В настоящее время нет никаких доказательств, что при хроническом применении ПСМ эти эффекты имеют какие-либо клинические последствия. В частности, в исследовании UKPDS

не продемонстрировано неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов ГБ или хлорпропамида в течение 11 лет рандомизированного наблюдения. Вместе с тем исследования на людях предполагают, что феномен ИПК ослаблен или отсутствует у пациентов с СД или сердечной недостаточностью [77].

В отсутствие увеличения риска сердечно-сосудистых осложнений, связанного с применением ПСМ, продемонстрированного в специально разработанном и проведенном клиническом исследовании, можно заключить, что феномен ИПК с точки зрения применения препаратов этой группы имеет ограниченное клиническое значение. Также нет никаких свидетельств, будто какой-либо отдельный ПСМ превосходить любой другой при длительном применении в отношении сердечно-сосудистых эффектов. В рамках этой группы лекарств ГБ — наиболее широко используемый во всем мире ПСМ в силу его мощного сахароснижающего эффекта. По-видимому, обоснованно отменять ГБ пациентам с острым коронарным синдромом, а также до и после коронарной ангиографии. Однако в настоящее время не вызывает сомнений, что глибенкламид является эффективным сахароснижающим препаратом, выдержавшим десятилетия успешного клинического применения и продемонстрировавшим положительное влияние на сердечно-сосудистый прогноз.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organisation: “World Health Report 1998. Life in 21st Century – a Vision for ALL” Geneva: World Health Organisation, 1998.
2. Hsueh WA, Law RE. “Cardiovascular risk continuum: Implications of insulin resistance and diabetes”. *Am J Med* 1998; 105:4–14.
3. O'Brien RC, Luo M. The effects of gliclazide and other sulfonylureas on low-density lipoprotein oxidation in vitro. *Methabolism* 1997;46(1):22–25.
4. Доборджинидзе Л.М., Грацианский Н.А. Роль статинов в коррекции диабетической дислипидемии // Сах. диабет. 2001. 2. С. 41–47.
5. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, et al: 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;22:233–240.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) *Lancet*.1998; 352:837–53.
7. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. 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;28:103–17.
8. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, et al (A Diabetes Outcome Progression Trial [ADOPT] Study Group). Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care* 2008; 31:845–51.
9. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al (ADVANCE Collaborative Group). Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–72.
10. Wilcox R, Kupfer S, Erdmann E. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events (PROactive 10) *Am Heart J* 2008;155:712–17.

11. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al (Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications [DCCT/ EDIC] Study Research Group). Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353:2643–53.
12. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–89.
13. Gaede P, Valentine WJ, Palmer AJ, et al. Costeffectiveness of intensified versus conventional multifactorial intervention in type 2 diabetes: results and projections from the Steno-2 study. *Diabetes Care* 2008;31:1510–15.
14. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al (RECORD Study Team). Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes in Oral Agent Combination Therapy for Type 2 Diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, openlabel trial. *Lancet* 2009;373:2125–35.
15. Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, et al (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group). Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545–59.
16. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al (VADT Investigators). Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes [published correction appears in *N Engl J Med*. 2009;361:1024–25, 1028]. *N Engl J Med* 2009;360:129–39.
17. 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;19:789–830.
18. Seltzer HS. A summary of criticisms of the findings and conclusions of the University Group Diabetes Program (UGDP). *Diabetes* 1972;21:976–79.
19. Feinglos MN, Bethel MA. Therapy of type 2 diabetes, cardiovascular death, and the UGDP. *Am Heart J* 1999;138:346–52.
20. Soler NG, Bennett MA, Pentecost BL, et al. Myocardial infarction in diabetics. *QJ Med*, 1975;44:125–32.
21. Kereiakes DJ. Myocardial infarction in the diabetic patient. *Clin Cardiol* 1985, 8, 446–50.
22. Soler N, Bennett M, Lamb B, Pentecost B, FitzGerald M, Malins J. Coronary care for myocardial infarction. *Lancet* 1974; 1:475–77.
23. Yudkin JS, Oswald GA. Determinants of hospital admission and case fatality in diabetic patients with myocardial infarction. *Diabetes Care* 1988;11:351–58.
24. Krolewski AS, Czyzyk A, Janeczko D, et al. The fates of diabetic patients—Warsaw epidemiological study II. Mortality from coronary heart disease among diabetics in relation to methods of hypoglycemic treatment. *Acta Medica Polona* 1977;18:213–30.
25. 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;43:254–58.
26. Connaughton M, Webber J. Diabetes and coronary artery disease: Time to stop taking the tablets? *Heart* 1998;80:108–9.
27. Ashcroft FM, Gribble FM/ ATP-sensitive K⁺ channels and insulin secretion: their role in health and disease. *Diabetologia* 1999;2(8):903–19.
28. Terzic A, Jahangir A, Kurachi Y. Cardiac ATP-sensitive K⁺ channels: regulation by intracellular nucleotides and potassium opening drugs. *Am J Physiol* 1995; 38:525–45.
29. Noma A. ATP-regulated K⁺ channel in cardiac muscle. *Nature* 1983;305:147–49.
30. Murray C, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay in lethal injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124–36.
31. Suzuki M, Sasaki N, Miki T, et al. Role of sarcolemmal K(ATP) channels in cardioprotection against ischemia/reperfusion injury in mice. *J Clin Invest* 2002; 109:509–16.
32. Tomai F. et al. Effects of KATP channel blockade by glibenclamide on warm-up phenomenon. *European Heart Journal* 1999; 20:196–202.
33. Inagaki N, Gonoi T, Clement JP, et al. A family of sulfonylurea receptors determines the pharmacological properties of ATP-sensitive K⁺ channels. *Neuron*, 1996; 16:1011–17.
34. Cole WC, McPherson CD, Sontag D. ATP-regulated K⁺ channels protect the myocardium against ischemia/reperfusion damage. *Circ Res* 1991;69:571–81.
35. McPherson CD, Pierce GN, Cole WC. Ischemic cardioprotection by ATP-sensitive K⁺ channels involves high-energy phosphate preservation. *Am J Physiol* 1993; 265:1809–18.
36. Yao Z, Gross GJ. Acetylcholine mimics ischemic preconditioning via a glibenclamide-sensitive mechanism in dogs. *Am J Physiol* 1993;264:2221–25.
37. Thornton JD, Thornton CS, Sterling DL, Downey JM. Blockade of ATP-sensitive potassium channels increases infarct size but does not prevent preconditioning in rabbit hearts. *Circ Res*, 1993;72:44–9.
38. Toombs CF, Moore TL, Shebuski RJ. Limitation of infarct size in the rabbit by ischaemic preconditioning is reversible with glibenclamide. *Cardiovasc Res* 1993;27:617–22.
39. Billman GE, Avendano CE, Halliwill JR, Burroughs JM. The effects of the ATP-dependent potassium channel antagonist, gliburide, on coronary blood flow and susceptibility to ventricular fibrillation in unanesthetized dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;21:197–204.
40. Mitani A, Kinoshita K, Fukamachi K, et al. Effects of glibenclamide and nicorandil on cardiac function during ischemia and reperfusion in isolated perfused rat hearts. *Am J Physiol*, 1991;261:1864–71.
41. Auchampach JA, Maruyama M, Cavero I, Gross GJ. The new K⁺ channel opener Aprikalim (RP 52891) reduces experimental infarct size in dogs in the absence of hemodynamic changes. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;259:961–67.
42. Caulfield M, O'Brien K. Cardiovascular safety of oral antidiabetic agents: the insulin secretagogues. *Clin Diabetes* 2002; 20:81–4.
43. Iwamoto T, Miura T, Urabe K, Itoya M, Shimamoto K, Iimura O. Effect of nicorandil on post-ischaemic contractile dysfunction in the heart: roles of its ATP-sensitive K⁺ channel opening property and nitrate property. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1993; 20:595–602.
44. Auchampach JA, Cavero I, Gross GJ. Nicorandil attenuates myocardial dysfunction associated with transient ischemia by opening ATPdependent potassium channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20:765–71.
45. Schulz R, Rose J, Heusch G. Involvement of activation of ATPdependent potassium channels in ischemic preconditioning in swine. *Am J Physiol* 1994;267: 1341–52.
46. Fralix TA, Steenbergen C, London RE, et al. Glibenclamide does not abolish the protective

- effect of preconditioning on stunning in the isolated perfused rat heart. *Cardiovasc Res* 1993;27:630–37.
47. Offstad J, Kirkeboen KA, Ilebekk A, Downing SE. ATP gated potassium channels in acute myocardial hibernation and reperfusion. *Cardiovasc Res* 1994;28:872–80.
 48. Grover GJ, Dzwonczyk S, Sleph PG, Sargent CA. The ATP-sensitive potassium channel blocker glibenclamide (glyburide) does not abolish preconditioning in isolated ischemic rat hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;265:559–64.
 49. Chi L, Black SC, Kuo PI, Fagbemi SO, Lucchesi BR. Actions of pinacidil at a reduced potassium concentration: a direct cardiac effect possibly involving the ATP-dependent potassium channel. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;21:179–90.
 50. Gross GJ, Auchampach JA. Blockade of ATP-sensitive potassium channels prevents myocardial preconditioning in dogs. *Circ Res* 1992;70:223–33.
 51. Lu H, Remeysen P, De Clerck F. The protection by ischemic preconditioning against myocardial ischemia- and reperfusion-induced arrhythmias is not mediated by ATP-sensitive potassium channels in rats. *Coron Artery Dis* 1993;4:649–57.
 52. Walsh RS, Tsuchida A, Daly JJ, et al. Ketamine-xylazine anaesthesia permits a KATP channel antagonist to attenuate preconditioning in rabbit myocardium. *Cardiovasc Res* 1994;28:1337–41.
 53. Shimabukuro M, Nagamine F, Murakami K, et al. Chronic gliclazide treatment affects basal and post-ischemic cardiac function in diabetic rats. *Gen Pharmacol* 1994;25:697–704.
 54. D'Alonzo AJ, Darbenzio RB, Parham CS, et al. Effects of intracoronary cromakalim on postischemic contractile function and action potential duration. *Cardiovasc Res* 1992;26:1046–53.
 55. Galinanes M, Shattock MJ, Hearse DJ. Effects of potassium channel modulation during global ischemia in isolated rat heart with and without cardioplegia. *Cardiovasc Res* 1992;26:1063–68.
 56. Wolleben CD, Sanguinetti MC, Siegl PK. Influence of ATP-sensitive potassium channel modulators on ischemia-induced fibrillation in isolated rat hearts. *J Mol Cell Cardiol* 1989;21:783–88.
 57. Chi L, Black SC, Kuo PI, et al. Actions of pinacidil at a reduced potassium concentration: a direct cardiac effect possibly involving the ATP-dependent potassium channel. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;21:179–90.
 58. D'Alonzo AJ, Darbenzio RB, Hess TA, et al. Effect of potassium on the action of the KATP modulators cromakalim, pinacidil, or glibenclamide on arrhythmias in isolated perfused rat heart subjected to regional ischemia. *Cardiovasc Res* 1994;28:881–87.
 59. Brill A, Laville MP, Gout B. Effects of glibenclamide on ventricular arrhythmias and cardiac function in ischemia and reperfusion in isolated rat heart. *Cardiovasc Res* 1992;26:1069–76.
 60. Kantor PF, Coetzee WA, Carmeliet EE, et al. Reduction of ischemic K⁺ loss and arrhythmias in rat hearts. Effect of glibenclamide, a sulfonylurea. *Circ Res* 1990;66:478–85.
 61. Vegh A, Papp JG, Szekeres L, et al. Are ATP sensitive potassium channels involved in the pronounced antiarrhythmic effects of preconditioning? *Cardiovasc Res* 1993;27:638–43.
 62. Reimann F, Ashcroft FM, Gribble FM. Structural basis for the interference between nicorandil and sulfonylurea action. *Diabetes* 2001;50:2253–59.
 63. Ballagi-Pordany G, Koszeghy A, Koltai MZ, et al. Divergent cardiac effects of the first and second generation hypoglycemic sulfonylurea compounds. *Diabetes Res Clin Pract* 1990;8:109–14.
 64. Geisen K, Vegh A, Krause E, et al. Cardiovascular effects of conventional sulfonylureas and glimepiride. *Horm Metab Res* 1996;28:496–507.
 65. Scognamiglio R, Avogaro A, Vigili de Kreutzenberg S, et al. Effects of treatment with sulfonylurea drugs or insulin on ischemia-induced myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:808–12.
 66. St John Sutton M, Rendell M, Dandona P, et al. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2058–64.
 67. Lee TM, Su SF, Chou TF, et al. Loss of preconditioning by attenuated activation of myocardial ATP-sensitive potassium channels in elderly patients undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 2002;105:334–40.
 68. Larsen JJ, Dela F, Madsbad S, et al. Interaction of sulfonylureas and exercise on glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:1647–54.
 69. Ovunc K. Effects of glibenclamide, a K(ATP) channel blocker, on warmup phenomenon in type II diabetic patients with chronic stable angina pectoris. *Clin Cardiol* 2000;23:535–39.
 70. Ferreira BM, Moffa PJ, Falcao A, et al. The effects of glibenclamide, a K(ATP) channel blocker, on the warm-up phenomenon. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005;10:356–62.
 71. Correa SD, Schaefer S. Blockade of K(ATP) channels with glibenclamide does not abolish preconditioning during demand ischemia. *Am J Cardiol* 1997;79:75–8.
 72. Bogaty P, Kingma JG Jr, Robitaille NM, et al. Attenuation of myocardial ischemia with repeated exercise in subjects with chronic stable angina: relation to myocardial contractility, intensity of exercise and the adenosine triphosphate-sensitive potassium channel. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1665–71.
 73. Pogatsa G, Koltai MZ, Ballagi-Pordany G. Influence of hypoglycaemic sulphonylurea compounds on the incidence of ventricular ectopic beats in NIDDM patients treated with digitalis. *Curr Ther Res* 1993;53:329–339.
 74. Bijlstra PJ, et al. Selective interaction of sulphonylurea derivatives with vascular and pancreatic KATP channels in man. *Diabetologia* 1995;38(1):A43.
 75. Davis TM, et al. Arrhythmias and mortality after myocardial infarction in diabetic patients. Relationship to diabetes treatment. *Diabetes Care* 1998;21(4):637–40.
 76. Kersten JR, Schmelting TJ, Orth KG, et al. Acute hyperglycemia abolishes ischemic preconditioning in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1998;275:721–25.
 77. Kersten JR, Toller WG, Gross ER, et al. Diabetes abolishes ischemic preconditioning: role of glucose, insulin, and osmolality. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278:1218–24.
 78. Olsson J, Lindberg G, Gottsater M, et al. Increased mortality in Type II diabetic patients using sulphonylurea and metformin in combination: a population-based observational study. *Diabetologia* 2000;43:558–60.
 79. Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH, et al. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes*

- Care 2002;25:2244–48.
80. Horsdal HT, Johnsen SP, Sondergaard F, et al. Rungby Sulfonylureas and prognosis after myocardial infarction in patients with diabetes: a population-based follow-up study. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25(6):515–22.
81. Munch-Ellingsen J, Bugge E, Ytrehus K. Blockade of the KATP-channel by glibenclamide aggravates ischaemic injury, and counteracts ischaemic preconditioning. *Basic Res Cardiol* 1996; 91:382–88.
82. Danchin N, Charpentier G, Ledru F, et al. Role of previous treatment with sulfonylureas in diabetic patients with acute myocardial infarction: results from a nationwide French registry. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:143–49.
83. Klamann A, Sarfert P, Launhardt V, et al. Myocardial infarction in diabetic vs non-diabetic subjects. Survival and infarct size following therapy with sulfonylureas (glibenclamide). *EurHeart J* 2000; 21:220–29.
84. Halkin A, Roth A, Jonas M, et al. Sulfonylureas are not associated with increased mortality in diabetics treated with thrombolysis for acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2001;12:177–84.
85. Weih M, Amberger N, Wegener S, et al. Sulfonylurea drugs do not influence initial stroke severity and in-hospital outcome in stroke patients with diabetes. *Stroke* 2001;32:2029–32.
86. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patient with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997; 314:1512–15.
87. Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, et al. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *European Heart Journal* 2008; 29:166–76.
88. Arruda-Olson AM, Patch RK, Leibson CL, et al. Effect of Second-Generation Sulfonylureas on Survival in Patients With Diabetes Mellitus After Myocardial Infarction *Mayo Clin Proc* 2009;84(1):28–33.
89. Lomuscio A, Vergani D, Marano L, et al. Effects of glibenclamide on ventricular fibrillation in non-insulin-dependent diabetics with acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 1994;5(9):767–71.

Информация об авторе:

Недосугова Людмила Викторовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ФППОВ ФГУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова.
E-mail: rogulin@rambler.ru