

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ С ПОЗИЦИИ КАРДИОПРОТЕКТИВНОГО ПОДХОДА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПО ДАННЫМ ГЛЮКОКАРДИОМОНИТОРИРОВАНИЯ



© Н.А. Черникова, Л.Л. Камынина, А.С. Аметов, Д.А. Сычев

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. В настоящее время в управлении сахарным диабетом 2 типа (СД2) наметилась тенденция перехода от глюкозоцентричного подхода к кардиопротективному, что особенно актуально для наиболее многочисленной группы пациентов с СД2, принимающих препараты сульфонилмочевины (ПСМ). Между тем синхронное глюкокардио-мониторирование позволяет получить точную информацию о кардиометаболическом статусе пациента с СД2.

ЦЕЛЬ. Исследовать при проведении профессионального глюкокардио-мониторирования у пациентов с СД2, принимающих ПСМ, взаимосвязь между параметрами вариабельности гликемии, интегральными показателями гликемии и проаритмогенными сердечно-сосудистыми событиями, а также выявить отдаленные сердечно-сосудистые исходы.

МЕТОДЫ. В наблюдательное (рандомизированное по набору участников) контрольное исследование включены пациенты с СД2 с длительностью заболевания 9,8±6,6 года, принимающие ПСМ, которым выполнено профессиональное глюкокардио-мониторирование (одномоментное мониторирование, включающее непрерывное мониторирование уровня глюкозы крови и холтеровское мониторирование ЭКГ) в течение 5 дней; в дальнейшем в течение 5-летнего периода наблюдения были прослежены фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые исходы.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Из 283 пациентов с СД2 154 пациента основной группы принимали гликлазид (оригинальный препарат Диабетон МВ), 129 контрольной — глибенкламид. Показана взаимосвязь между повышением вариабельности гликемии и кардиологическими нарушениями — удлинением интервала Q–Tс, депрессией ST (dST), развитием желудочковых нарушений ритма (ЖНР). В основной и контрольной группах коэффициент вариации (CV) составил соответственно 23,0±8,1 и 30,1±10,7% (p<0,001), TIR-HYPO — 0,8±2,4 и 3,5±5,4% (p<0,001), число перепадов гликемии >4 ммоль/л/ч — 2,3±3,6 и 3,5±4,3 (p=0,010), минимальная гликемия — 4,6±1,0 и 3,9±1,4 ммоль/л (p=0,001). Выявлены следующие различия кардиологических параметров: Q–Tс — 412±24 и 423±28 мс (p=0,001), dST — 0,052 [0; 0,275] и 0,109 [0; 0,422] (доли, p=0,012), ЖНР — 2,2 [0; 5,9] и 3,5 [0; 8,3] (случаи/пациент, p=0,008). Долгосрочные исходы терапии гликлазидом и глибенкламидом (случаи/100 пациенто-лет): общая смертность — 0,12 [0; 1,74] и 0,76 [0; 4,62] (p=0,062), сердечно-сосудистая смертность — 0,12 [0; 1,74] и 0,62 [0; 4,08] (p=0,122), инфаркт миокарда — 1,56 [0; 6,94] и 2,00 [0; 8,02] (p=0,193), инсульт головного мозга — 0,78 [0; 4,66] и 0,76 [0; 4,62] (p=0,1699), ХСН — 0,52 [0; 3,72] и 1,24 [0; 6,06] (p=0,095), MACE — 2,46 [0; 10,1] и 2,62 [0; 9,38] (p=0,095), тяжелые гипогликемии на дому — 2,46 [0; 9,12] и 7,24 [0; 16,68] (p<0,001).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Показано, что прием гликлазида (оригинального препарата Диабетон МВ) характеризовался лучшим качеством гликемического контроля, меньшей вариабельностью гликемии, меньшей частотой развития ПСМ-ассоциированных гипогликемий, dST, ЖНР, меньшей длительностью интервала Q–Tс. Выполнение синхронного глюкокардио-мониторирования необходимо для минимизации сердечно-сосудистых осложнений СД2 и подбора персонализированной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; сердечно-сосудистые заболевания; исходы терапии; производные сульфонилмочевины; глибенкламид; гликлазид; непрерывное мониторирование гликемии; время в целевом диапазоне; холтер-мониторирование

THE CLINICAL ASPECTS OF THE SULPHONYLUREA COMPOUNDS FROM THE POSITION OF THE CARDIOPROTECTIVE APPROACH AT PATIENT WITH TYPE 2 DIABETES, USING GLUCOCARDIOMONITORING

© Natalia A. Chernikova, Liudmila L. Kamynina, Alexander S. Ametov, Dmitry A. Sychov

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

BACKGROUND: Now the trend of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) management from glucocentric to cardioprotective approach take place, and it especially relevant for the multiple group of patients with T2DM using Sulphonylurea (SU). Meanwhile the synchronized glucocardiomonitoring allowed to providing the accurate information about the cardiometabolic status of patients with T2DM.

AIMS: Using the professional glucocardiomonitoring for T2DM-SU patients to investigate the relation between the glycemic variability, integral glycemic parameters and proarrhythmogenic cardiovascular events and the long-term cardiovascular outcomes.



MATERIALS AND METHODS: In the observational (randomised for inclusion of patients) controlled trial the SU-patients with the T2DM duration $9,8 \pm 6,6$ years were included, whom the professional glucocardiomonitoring had been made during 5 days and then the fatal and non-fatal cardiovascular events had been investigated during 5 years.

RESULTS: From 283 patients with T2DM 154 patients (the basic group) used gliclazide (original drug Diabeton MB), 129 patients (the control group) used glibenclamide. The relation between the rising of the glycemic variability and cardiovascular events (the prolongation QT interval, the ST depression (dST), ventricular arrhythmias (VAs)) were demonstrated. At the basic and the control groups the coefficient of variation (CV) was $23,0 \pm 8,1$ and $30,1 \pm 10,7\%$ respectively ($p < 0,001$), TIR-HYPO — $0,8 \pm 2,4$ and $3,5 \pm 5,4\%$ ($p < 0,001$), the number of glycemia differences > 4 mmol/L/hr — $2,3 \pm 3,6$ and $3,5 \pm 4,3$ ($p = 0,010$), the minimal glycemia level — $4,6 \pm 1,0$ and $3,9 \pm 1,4$ mmol/L ($p = 0,001$). The followed differences of cardiovascular parameters were determined: QTc — 412 ± 24 and 423 ± 28 ms ($p = 0,001$), dST — $0,052$ [0; 0,275] and $0,109$ [0; 0,422] (ratio, $p = 0,012$), VAs — $2,2$ [0; 5,9] and $3,5$ [0; 8,3] (cases/pts, $p = 0,008$). The long-term cardiovascular outcomes from the gliclazide and glibenclamide therapy (cases/100 pts-years): the total and cardiovascular death — $0,12$ [0; 1,74] and $0,76$ [0; 4,62] ($p = 0,062$), cardiovascular death — $0,12$ [0; 1,74] and $0,62$ [0; 4,08] ($p = 0,122$), myocardial infarction — $1,56$ [0; 6,94] and $2,00$ [0; 8,02] ($p = 0,193$), stroke — $0,78$ [0; 4,66] and $0,76$ [0; 4,62] ($p = 0,169$), chronic heart failure — $0,52$ [0; 3,72] and $1,24$ [0; 6,06] ($p = 0,095$), MACE — $2,46$ [0; 10,1] и $2,62$ [0; 9,38] ($p = 0,095$), severe hypoglycemia at home — $2,46$ [0; 9,12] и $7,24$ [0; 16,68] ($p < 0,001$).

CONCLUSIONS: It was demonstrated that the gliclazide (original drug Diabeton MB) administration is characterized with the better quality of glycemia control, the lower glycemic variability, the lower frequency of the SU-associated hypoglycemia, dST, VAs, the lower prolongation QTc interval. The implementation of the synchronized glucocardiomonitoring is necessary for minimization of the cardiovascular T2DM-complications and for the choice of the personalized therapy.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; cardiovascular diseases; outcome assessment (health care); sulfonylurea compounds; glyburide; gliclazide; continuous glucose monitoring; time in range; electrocardiography; ambulatory

ОБОСНОВАНИЕ

Последовательность назначения сахароснижающих препаратов и интенсификация схемы терапии определяются канонами персонифицированной диабетологии. Реалии современного времени предоставляют эндокринологу лавину гайдлайнов и клинических рекомендаций, отражающих появление инновационных препаратов, продемонстрировавших безопасность в рандомизированных и наблюдательных исследованиях. Между тем во всех странах мира препараты сульфонилмочевины (ПСМ) остаются наиболее изученным и используемым классом сахароснижающих препаратов. Установлено, что среди ПСМ ощутимо выражен внутрикласовый эффект, определяемый фармакокинетикой и фармакодинамикой, степенью сохранности секреции инсулина, развитием резистентности, приверженностью к приему препаратов. Эффект ПСМ также определяется печеночным метаболизмом и может модулироваться при носительстве полиморфизмов генов, ответственных за печеночный метаболизм [1].

Между тем, недавно изданные гайдлайны [2–4] смещают назначение ПСМ на 2–3-ю линию сахароснижающей терапии, рассматривая в качестве препарата 1-й линии метформин. При этом Консенсус Европейского общества кардиологов рассматривает в качестве препаратов 1-й линии инкретины и глифлозины, смещая стартовое назначение метформина на второй план [5]. Однако, учитывая социально-экономический статус большинства пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), мировая тенденция использования ПСМ сохранится, и это предполагает необходимость переоценки роли и места ПСМ в современных реалиях перехода от глюкоцентрического и метаболического подходов к кардиобезопасному и ренопротективному.

Современная концепция использования ПСМ предполагает совершенствование их фармакологического высвобождения, направленного на минимизацию риска развития гипогликемий и ассоциированных с ними сер-

дечно-сосудистых осложнений (как острых, развившихся в момент гипогликемии, так и хронических, связанных с периодически повторяющимися эпизодами гипогликемий), а также предотвращение набора массы тела. Между тем совершенствуется методика регистрации гипо- и гипергликемических состояний, появляются новые индексы для оценки вариабельности гликемии, а также становится доступным в реальной клинической практике проведение глюкокардиомониторирования, представляющего сочетание профессионального мониторинга глюкозы с холтер-мониторированием, что позволяет четко определить кардиометаболический статус пациента с СД2, адекватность и опосредованный сердечно-сосудистый риск текущей схемы сахароснижающей терапии [6].

ЦЕЛЬ

Исследовать у пациентов с СД2 взаимосвязь между параметрами вариабельности гликемии, интегральными показателями гликемии и сердечно-сосудистыми событиями (эпизодами развития депрессии ST, длительностью интервала Q–Tc, развитием желудочковых нарушений ритма (ЖНР)) по результатам профессионального глюкокардиомониторирования и выявить отдаленные сердечно-сосудистые исходы в зависимости от схемы сахароснижающей терапии, включающей препараты ПСМ.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Дизайн исследования предполагал выполнение двух этапов.

1. Выполнение синхронного глюкокардиомониторирования в ретроспективном режиме и оценка показателей гликемического, липидного статуса, кардиологических показателей в зависимости от текущей сахароснижающей терапии.
2. Наблюдение за пациентами в течение 5-летнего периода и оценка долгосрочных исходов. Таким образом,

1-й этап исследования следует рассматривать как двойной ослепленный интервенционный по глюкокардиомониторированию и рандомизированный по включению в исследование, 2-й этап — ретроспективный наблюдательный контролируемый нерандомизированный неослепленный сплошной по отношению к проведенному глюкокардиомониторированию. Пациенты основной группы принимали гликлазид (оригинальный препарат Диабетон МВ), контрольной — глибенкламид (активный препарат сравнения). Дизайн исследования графически представлен на рис. 1.

Критерии соответствия

Критерии включения: СД2, наличие в схеме текущей сахароснижающей терапии ПСМ (гликлазид, глибенкламид), отсутствие коррекции схемы сахароснижающей, гиполипидемической, антиагрегантной терапии в течение 3 мес перед исследованием, функциональная независимость, возможность наблюдения в течение 5-летнего периода, подписание информированного согласия.

Критерии невключения: коррекция схемы сахароснижающей, гиполипидемической, антиагрегантной терапии в течение 3 мес перед включением в исследование, эндокринные заболевания (тиреоидная дисфункция, гиперпролактинемия, гиперкортицизм, недостаточность надпочечников), инфекционные, онкологические, психические заболевания, перенесенные в течение предшествующего исследованию полугодия острый инфаркт миокарда (ОИМ) и/или инсульт головного мозга, функциональная зависимость, невозможность наблюдения в течение 5-летнего периода, отсутствие информированного согласия.

Критерии исключения: смерть пациента

Нормальный диапазон гликемии по данным глюкокардиомониторирования соответствовал интервалу 3,9–10,0 ммоль/л.

Условия проведения

В исследовании приняли участие пациенты, проживающие в различных регионах РФ, курировавшиеся в эндокринологическом отделении ФБУ «ЦКБ Гражданской авиации» (Москва). Ведомственная принадлежность в учреждении федерального значения не оказывала влияние на набор пациентов с СД2, принимающих ПСМ.

Продолжительность исследования

Исследование было проведено с 2013 по 2019 г. Продолжительность синхронного непрерывного мониторинга гликемии (НМГ) и холтер-мониторирования составила 5 дней. Наблюдение за пациентами и оценка клинических исходов проводились в течение 5 лет.

Описание медицинского вмешательства

Пациентам выполнено синхронное глюкокардиомониторирование продолжительностью 5 дней, оценена в зависимости от используемого ПСМ взаимосвязь между интегральными показателями гликемии, вариабельностью гликемии и кардиальными параметрами, а также определены клинические исходы в последующий пятилетний период.

Основной исход исследования

В качестве основных показателей исследования при проведении синхронного глюкокардиомониторирования рассмотрены показатели вариабельности гликемии — коэффициент вариации (CV), стандартное отклонение (SD), время нахождения в гипо-, нормо- и гипергликемическом диапазоне (TIR-HYPO, TIR-NORMO и TIR-HYPER), определяющие размах гликемии, средний уровень минимальной и максимальной гликемии (MinGI и MaxGI соответственно), количество перепадов гликемии с темпом изменения >4 ммоль/л/ч, а также гликемические интегральные показатели — уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) до проведения исследования и НМГ-параметр — средний уровень гликемии (AvGI). В качестве кардиологических параметров синхронного глюкокардиомониторирования

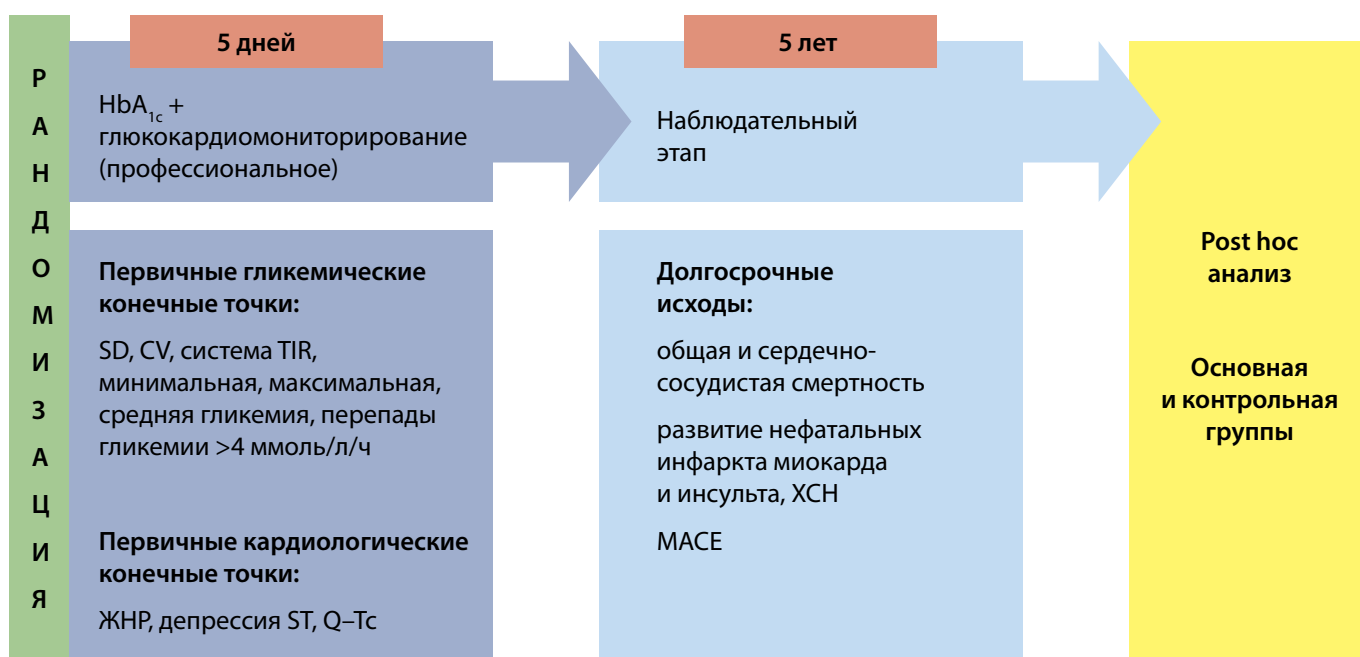


Рис. 1. Схема проведения исследования.

были оценены длительность скорректированного интервала Q–Tс, развитие депрессии сегмента ST и желудочковых нарушений ритма (ЖНР), к которым относились экстремальные желудочковые и наджелудочковые тахикардии, эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии.

Дополнительные исходы исследования

В качестве дополнительных исходов оценивались общая и сердечно-сосудистая смертность, развитие случаев нефатальных ОИМ, инсульта, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и классический комбинированный показатель МАСЕ, характеризующий сердечно-сосудистую безопасность, а также случаи развития тяжелых (<3,0 ммоль/л) гипогликемий на дому.

Анализ в подгруппах

Результаты глюкокардиомониторирования и определение 5-летнего исхода стратифицированы в зависимости от используемого препарата ПСМ: пациенты основной группы принимали гликлазид (оригинальный препарат Диабетон МВ), контрольной — глибенкламид.

Методы регистрации исходов

Синхронное глюкокардиомониторирование выполнено в течение 5 дней с помощью системы мониторинга глюкозы iPro2 (ММТ-7745), iPro2 (Medtronic, США) и холтер-регистратора EVENT-рекордера DR200/E (NorthEast Monitoring, США). Перед проведением НМГ у пациентов определен уровень HbA_{1c} методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в соответствии стандартом NGSP (анализатор гемоглобина DS5 VARIANT®II TURBO, BIO-RAD, США). Наблюдение за пациентами в течение 5 лет проводилось на консультативных приемах, при повторных госпитализациях, а также с помощью Интернет- и мобильной связи.

Этическая экспертиза

Протокол исследования утвержден, проведение исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований РМАНПО (Протокол № 14 от 12.12.2017).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не оценивался. Оценка результатов исследования осуществлена с помощью программы Statistica 9.0 (TIBCO, США). При статистическом анализе использована корреляция Пирсона. Проводилась проверка выборки на нормальность распределения по критерию согласия К. Пирсона. Достоверность различий оценивалась как статистически значимая при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включены 284 пациента, принимающих ПСМ. Основные клинико-лабораторные показатели при включении в исследование у пациентов основной и контрольной групп были сопоставимыми. Описание исходных характеристик пациентов, включенных в исследование, представлено в таблице 1.

Основные результаты исследования

Показано, что на момент включения в исследование качество гликемического контроля, оцениваемое по уровню лабораторного уровня HbA_{1c}, оказалось сопоставимым. У пациентов основной группы, принимающих гликлазид, уровень HbA_{1c} составил $8,1 \pm 1,5\%$ в сравнении с $8,6 \pm 1,5\%$, отмечаемым в контрольной группе приема глибенкламида ($p = 0,006$). Результаты глюкокардиомониторирования в зависимости от ПСМ, включенного в схему текущей сахароснижающей терапии, представлены

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

Показатель	Основная группа «Гликлазид» (n=154)	Контрольная группа «Глибенкламид» (n=130)	p
Пол: женщины/мужчины, n	82/72	83/47	0,072
Возраст, лет	64,1±8,4	63,9±8,4	0,851
Вес, кг	91,5±16,5	88,0±17,5	0,083
ИМТ, кг/м ²	32,3±5,1	31,8±6,0	0,415
Длительность СД2, лет	10,2±8,7	9,3±2,5	0,243
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	79,9±17,9	81,1±17,5	0,565
С-реактивный белок, нг/мл	2,48±1,12	2,50±1,13	0,867
САД, мм рт.ст.	130,6±10,6	132,3±13,0	0,231
ДАД, мм рт.ст.	79,0±7,6	78,7±8,1	0,738
ЧСС, уд/мин	74,6±10,8	73,9±10,1	0,848
Общий холестерин, ммоль/л	5,10±1,45	5,42±1,31	0,054
Триглицериды, ммоль/л	2,03±1,35	2,32±1,48	0,087

ИМТ — индекс массы тела; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

в таблице 2 и на рисунке 2. Коэффициент Пирсона между гликемическими и кардиальными показателями глюкокардиомониторирования на фоне приема гликлазида и глибенкламида представлен в таблице 3.

Дополнительные результаты исследования

Оценка исходов, развившихся в 5-летний период после проведения НМГ, представлена в таблице 4. При сопоставлении корреляционных связей было показано, что общая смертность в выборке пациентов с СД2 определялась сердечно-сосудистой смертностью ($\sigma=1,0$ и $0,891$ при приеме гликлазида и глибенкламида соответственно). При этом наибольший вклад в величину показателя MACE при приеме гликлазида вносили случаи нефатального ин-

сульта головного мозга ($\sigma=0,573$), а при приеме глибенкламида — сердечно-сосудистая смертность, обусловленная развитием ОИМ и инсульта головного мозга ($\sigma=0,349$). Выявлена сильная положительная связь между ХСН и ОИМ в течение 5 лет наблюдения ($\sigma=0,932$ и $0,859$ соответственно при приеме гликлазида и глибенкламида). Развитие гипогликемий на дому не выявило сильных ассоциаций и ассоциаций средней силы с рассматриваемыми в исследовании долгосрочными исходами.

Нежелательные явления

В качестве нежелательных явлений в ходе исследования рассматривалось развитие гипогликемий, ассоциированных с приемом ПСМ.

Таблица 2. Результаты гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, принимающих гликлазид и глибенкламид, по данным глюкокардиомониторирования

Показатель	Основная группа «Гликлазид» (n=154)	Контрольная группа «Глибенкламид» (n=129)	p
TIR-HYPER, %	23,7±23,2	29,6±27,4	0,061
TIR-NORMO, %	75,5±23,3	67,2±24,1	0,003
TIR-HYPO, %	0,8±2,4	3,5±5,4	<0,001
SD, ммоль/л	1,8±0,7	2,5±0,8	<0,001
Коэффициент вариации, CV, %	23,0±8,1	30,1±10,7	<0,001
Перепад гликемии > 4 ммоль/л/ч	2,3±3,6	3,5±4,3	0,010
Средняя гликемия, ммоль/л	8,0±1,7	8,3±2,0	0,088
Минимальная гликемия, ммоль/л	4,6±1,0	3,9±1,4	0,001
Максимальная гликемия, ммоль/л	12,7±3,0	14,5±3,8	<0,001

TIR-NORMO — нормогликемический диапазон; TIR HYPER — гипергликемический диапазон; TIR HYPO — гипогликемический диапазон; SD — стандартное отклонение.

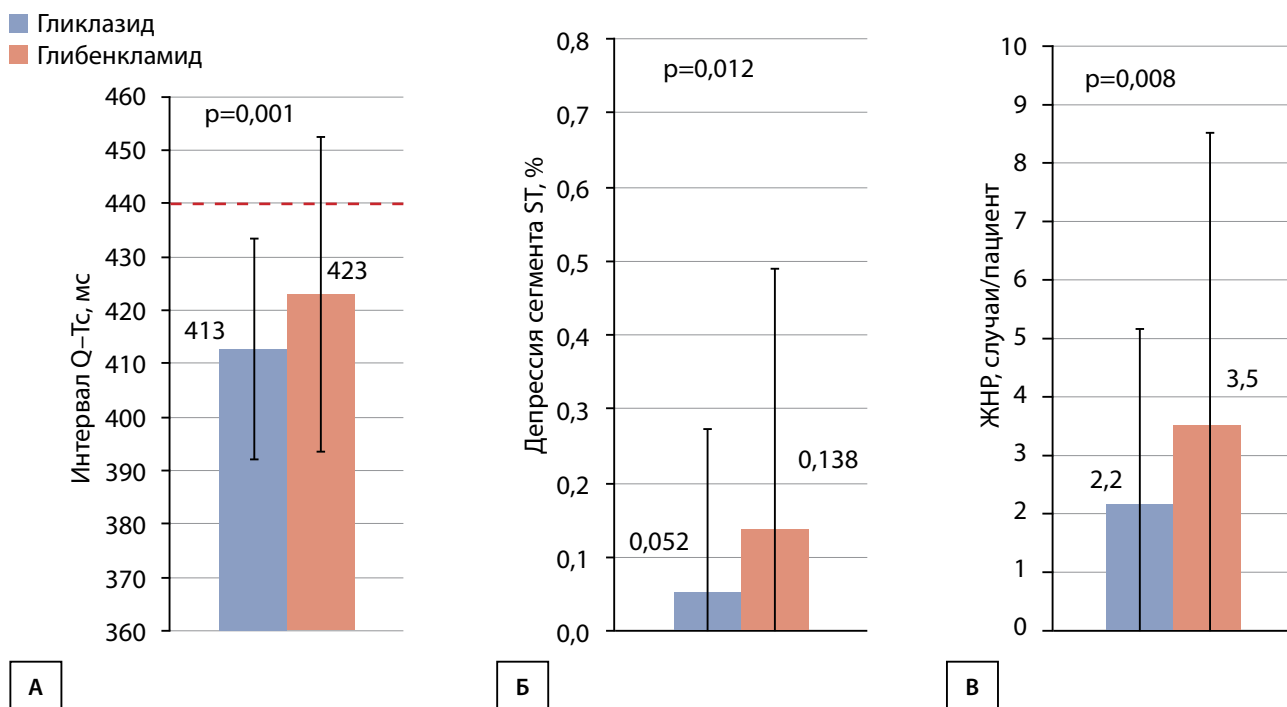


Рис. 2. Кардиологические показатели глюкокардиомониторирования (длительность интервала Q–Tc (а), частота депрессии сегмента ST (б) и желудочковых аритмий (в)) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в основной и контрольной группах.

Таблица 3. Коррелятивные зависимости между кардиологическими параметрами и параметрами вариабельности гликемии в основной (а) и контрольной (б) группах приема препаратов сульфонилмочевины. Зеленые ячейки — коррелятивные связи средней силы, лиловые ячейки — сильные корреляции

Параметры	ЭС	Q-Tc	dST	TIR- HYPЕР	TIR- NORMO	TIR- HYPО	SD	ПП≥4	AVGI	Min GI	Max GI	CV
а) Основная группа «Гликлазид»												
HbA _{1c} , %	0,487	0,094	-0,051	0,605	-0,593	-0,100	0,476	0,561	0,493	0,221	0,523	0,243
Экстрасистолы, кол-во/пациент		0,239	0,109	1,000	-0,611	0,275	0,501	0,712	0,386	0,032	0,505	-0,611
Длительность интервала Q-Tc, мс			0,141	0,083	-0,118	0,323	0,207	0,182	0,067	-0,211	0,109	-0,118
Депрессия сегмента ST, доля				0,052	-0,075	0,226	0,138	0,123	-0,006	-0,012	0,001	-0,075
TIR-HYPЕР, %					-0,994	-0,051	0,549	0,581	0,774	0,286	0,727	0,178
TIR-NORMO, %						-0,051	-0,568	-0,593	-0,758	-0,246	-0,717	-0,210
TIR-HYPО, %							0,196	0,117	-0,134	-0,399	-0,096	0,298
SD, ммоль/л								0,584	0,518	-0,149	0,604	0,831
Перепады гликемии > 4 ммоль/л/ч									0,488	0,013	0,639	0,364
Средняя гликемия, ммоль/л										0,339	0,794	-0,017
Минимальная гликемия, ммоль/л											0,146	-0,340
Максимальная гликемия, ммоль/л												0,184
б) Контрольная группа «Глибенкламид»												
HbA _{1c} , %	0,437	0,145	0,071	-0,029	-0,424	-0,094	0,159	0,211	0,475	0,319	0,335	-0,096
Экстрасистолы, кол-во/пациент		0,175	0,172	1,000	-0,405	0,206	0,266	0,686	0,225	0,064	0,400	0,160
Длительность интервала Q-Tc, мс			0,318	0,066	-0,161	0,392	0,240	0,147	-0,038	-0,414	0,164	0,226
Депрессия сегмента ST, доля				0,016	-0,132	0,454	0,104	0,071	-0,108	-0,326	0,080	0,129
TIR-HYPЕР, %					-0,971	-0,219	0,443	0,440	0,708	0,399	0,606	-0,032
TIR-NORMO, %						-0,008	-0,492	-0,493	-0,638	-0,280	-0,614	-0,069
TIR-HYPО, %							0,180	0,162	-0,343	-0,545	-0,009	0,424
SD, ммоль/л								0,458	0,370	-0,135	0,637	0,736
Перепады гликемии > 4 ммоль/л/ч									0,398	0,083	0,565	0,221
Средняя гликемия, ммоль/л										0,589	0,752	-0,248
Минимальная гликемия, ммоль/л											0,246	-0,440
Максимальная гликемия, ммоль/л												0,167

Примечания: ЭС — экстрасистолы, ПП — перепады гликемии > 4 ммоль/л/ч; TIR-NORMO — нормогликемический диапазон; TIR-HYPЕР — гипергликемический диапазон; TIR-HYPО — гипогликемический диапазон; TIR-HYPО — гипогликемический диапазон; Min GI — средний уровень минимальной гликемии; Max GI — средний уровень максимальной гликемии; CV — коэффициент вариации

Таблица 4. Исходы, развившиеся в пятилетний период после непрерывного мониторингования гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, принимающих гликлазид и глибенкламид (по данным глюкокардиомониторирования)

Показатель	Основная группа «Гликлазид»	Контрольная группа «Глибенкламид»	P
Общая смертность, случаи/100 пациенто-лет	0,12 [0; 1,74]	0,76 [0; 4,62]	0,062
Сердечно-сосудистая смертность, случаи/100 пациенто-лет	0,12 [0; 1,74]	0,62 [0; 4,08]	0,122
Инфаркт миокарда за последние 5 лет, случаи/100 пациенто-лет	1,56 [0; 6,94]	2,00 [0; 8,02]	0,193
Инсульт головного мозга за последние 5 лет, случаи/100 пациенто-лет	0,78 [0; 4,66]	0,76 [0; 4,62]	0,169
ХСН, случаи/100 пациенто-лет	0,52 [0; 3,72]	1,24 [0; 6,06]	0,139
МАСЕ, случаи/100 пациенто-лет	2,46 [0; 10,1]	2,62 [0; 9,38]	0,095
Тяжелые гипогликемии на дому, случаи/100 пациенто-лет	2,46 [0; 9,06]	7,24 [0; 16,88]	<0,001

ОБСУЖДЕНИЕ

Представлено уникальное исследование, направленное на достижение оптимизации управления СД2 с позиции реализации кардиопротекции при приеме ПСМ — наиболее часто используемого в реальной клинической практике класса сахароснижающих препаратов. При проведении глюкокардиомониторирования показано преимущество приема гликлазида (оригинального препарата Диабетон МВ), позволившего улучшить гликемический контроль и минимизировать сердечно-сосудистые осложнения в сравнении с традиционно эталонным ПСМ — глибенкламидом. Прослежены отдаленные сердечно-сосудистые исходы терапии ПСМ, наиболее благоприятные при использовании гликлазида в сравнении с глибенкламидом.

Следует отметить, что успехи в управлении СД2 в реальной клинической практике после появления профессионального НМГ стали революционными. Между тем выполнение НМГ предполагало «изолированную» оценку только гликемического контроля, что отражало превалирование глюкозоцентричного подхода [7]. Однако с выбором наиболее оптимальной методики анализа данных НМГ было связано создание мощной методологической базы для расчета показателей variability гликемии, совершенствование которой продолжается [8]. Эмпирически показано, что variability гликемии коррелирует с присоединением и прогрессированием осложнений СД2, прежде всего — сердечно-сосудистых. Однако внутренняя связь между variability гликемии и развитием осложнений СД2 не была детализирована.

В представленном исследовании продемонстрировано более выраженное снижение variability гликемии при использовании гликлазида в сравнении с глибенкламидом. Variability гликемии как критерий качества гликемического контроля была оценена по показателю variability гликемии CV и системе TIR. Показано, что у пациентов основной группы, принимающих гликлазид, показатель CV с учетом доверительного ин-

тервала не превысил отрезную точку 36% [9]. При этом в контрольной группе средний показатель CV с учетом доверительного интервала превысил целевые значения, что свидетельствовало об ухудшении гликемического контроля. У пациентов основной группы отмечено достижение целевого времени нахождения в диапазоне нормогликемии >70%, установленного Международным консенсусом «International Consensus on Time in Range» [10]. При этом у пациентов контрольной группы целевое значение TIR-NORMO не находилось в целевом диапазоне (табл. 2). В представленном наблюдательном исследовании с точки зрения глюкокардиомониторирования показана эффективность приема гликлазида. Это согласуется с данными международных наблюдательных исследований, одним из которых является недавно завершённое международное наблюдательное исследование EASYDia, оценившее влияние титрации дозы гликлазида медленного высвобождения на эффективность терапии СД2 [11].

Методика глюкокардиомониторирования позволила детализировать глубинную ассоциацию между повышением variability гликемии и развитием сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании установлено, что развитие гипогликемий при приеме ПСМ вызывает удлинение интервала Q–Tс и депрессию интервала S–T. Развитие ЖНР ассоциируется с синхронно зарегистрированными по данным гликемического профиля эпизодами гипогликемии и высокой гипергликемии. Обнаружено, что прием гликлазида в сравнении с глипепридом характеризуется меньшей частотой развития гипогликемий и соответственно — менее выраженным удлинением интервала Q–Tс и меньшей частотой развития депрессии S–T. При проведении метаанализа 229 рандомизированных контрольных исследований, в которых приняли участие 121 914 пациентов с СД2, A. Maloney и соавт. [12] выявлены меньшая частота развития гипогликемий и снижение относительного риска в 3 раза при приеме гликлазида в сравнении с глибенкламидом.

Важно отметить, что развитие гипогликемий следует рассматривать как точку, находящуюся на пересечении

гликемического контроля и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД2 [13]. Выход из целевого диапазона TIR-NORMO и повышение вариабельности гликемии сопровождаются развитием кардиологических эпизодов, частота которых различается при приеме различных представителей класса ПСМ. Между тем гипогликемии традиционно рассматриваются как класс-специфический эффект ПСМ. Повторяющиеся гипогликемии определяют закономерное присоединение сердечно-сосудистых осложнений.

Показано, что нарушение процесса ишемического прекондиционирования обусловлено закрытием АТФ-зависимых калиевых каналов в миокарде под действием ПСМ, рассматриваемых в качестве их ингибиторов [14]. β -клетки и кардиомиоциты имеют одинаковые Kir6.2-субъединицы и различные рецепторы к сульфонилмочевине — SUR1 и SUR2A соответственно. Следует отметить, что гликлазид характеризуется большей селективностью в отношении панкреатического рецептора SUR1, взаимодействуя с ним более предпочтительно, чем с SUR2A рецепторами кардиомиоцитов. В отношении воздействия на панкреатические и миокардиальные АТФ-зависимые калиевые каналы гликлазид является в 10 раз более селективным в сравнении с глибенкламидом [15]. Таким образом, гликлазид не только не оказывает негативного влияния на сердечно-сосудистый риск, а наоборот, обеспечивает профилактику макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт). Последнее обстоятельство обусловлено блокированием под действием гликлазида АТФ-зависимых кальциевых каналов (также регулируемых SUR1), экспрессия которых усиливается при повреждении головного мозга.

Тяжелые гипогликемии ассоциированы с развитием тяжелых сердечно-сосудистых и неврологических осложнений, повышением смертности и летальности. Гипогликемии характеризуются проаритмогенным действием, пролонгируя интервал Q–Tс и увеличивая нагрузку кальцием. Удлинение интервала Q–Tс обуславливает процесс реполяризации и является «ключевым» фактором риска развития аритмии. Отмечается нарушение автономной регуляции сердца, гиперкатехоламинемия и гипокалиемия. Частота развития тяжелых гипогликемий при приеме различных представителей ПСМ определяет долгосрочные исходы их использования [16].

Установлено, что интегральный показатель HbA_{1c} в большинстве рассмотренных наблюдений менее точно прогнозирует развитие гипогликемий в сравнении с параметрами вариабельности гликемии. Для более точного прогнозирования развития гипогликемий предпочтительно использование параметров вариабельности гликемии. Продемонстрирована коррелятивная связь средней силы между уровнем HbA_{1c} и временем нахождением в диапазоне как гипо-, так и гипергликемий. Между тем более низкий уровень HbA_{1c} ассоциируется с большей частотой развития гипогликемий.

В данном исследовании была отмечена сопоставимая невысокая частота развития нефатальных инсультов головного мозга при использовании гликлазида и глибенкламида, что является отражением продолжающейся дискуссии о положительном влиянии введения малых доз глибенкламида на нейропротекцию, сопоставимом с назначением глюкокортикостероидов [17]. В настоящее

время выявляются все новые факторы, влияющие на вариабельность гликемии. Так, появились данные о вовлечении в процесс гликолиза и гидролиза гликлазида кишечной микрофлоры, индивидуальность взаимодействия которой с пробиотиками, например, дезоксихоловой кислотой, определяет индивидуальность действия ПСМ и нивелирование высокой вариабельности гликемии [18]. Установлено также, что представители класса ПСМ, за исключением гликлазида, оказывают влияние на рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами γ PRRAs, способствуя набору массы тела [19].

Сердечно-сосудистые исходы терапии ПСМ, прослеженные в течение 5 лет, оказались более благоприятными при приеме гликлазида в сравнении с глибенкламидом. В основной группе пациентов сердечно-сосудистая смертность, определяющая уровень общей смертности, была в 6 раз ниже в сравнении с контрольной группой приема глибенкламида. В основной группе отмечена характерная тенденция к снижению случаев ХСН и развития инфаркта миокарда, при этом в группе гликлазида случаи инфаркта миокарда оказались нефатальными. Важно отметить, что при включении в схему сахароснижающей терапии гликлазида тяжелые гипогликемии на дому у пациентов с СД2 развивались в 3 раза реже, снижая риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 3). Таким образом, было подтверждено отмеченное ранее в наблюдательных исследованиях статистически значимое снижение риска развития гипогликемий при приеме гликлазида. Например, в когортном исследовании Clinical Practice Research Datalink (CPRD), включившем 121 869 британских пациентов с СД2, принимающих пероральную сахароснижающую терапию, из которых 13 379 принимали ПСМ, в том числе 11 283 — гликлазид (электронные карты базы данных Clinical Practice Research Datalink), скорректированное отношение шансов развития первого инфаркта миокарда на фоне приема глибенкламида составило 1,71 [0,70–4,17] при рассмотрении гликлазида в качестве активного препарата сравнения [20].

Ограничения исследования

Ограничениями исследования явились невключение пациентов с длительностью установления диагноза СД2 менее 1 года, а также наблюдение за пациентами и оценка сердечно-сосудистых исходов терапии ПСМ в течение 5 лет, а не более длительного периода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение многих десятилетий предшествовавшего использования в диабетологии ПСМ была предоставлена многогранная оценка эффективности и безопасности использования различных представителей класса. Одним из основных нежелательных явлений при этом является развитие ПСМ-ассоциированных гипогликемий, рассматриваемых как триггерное звено патогенетической цепи присоединения сердечно-сосудистых осложнений СД2. Использование профессионального глюкокардиомониторирования позволило синхронизировать параметры вариабельности гликемии и сердечно-сосудистые показатели, выявить корреляции между ними и охарактеризовать факторы, определяющие сердечно-сосудистую

безопасность у пациентов с СД2. Показано, что современные представители секретогогов, в частности гликлазид, характеризуются снижением частоты развития ПСМ-ассоциированных гипогликемий, патогенетически обуславливающих присоединение сердечно-сосудистых осложнений СД2. Так, при использовании гликлазида (оригинальный препарат Диабетон МВ) выявлено статистически значимое снижение вариабельности гликемии в сравнении с глибенкламидом, а именно — снижение стандартного отклонения SD и коэффициента вариации CV, уменьшение времени нахождения в диапазоне гипогликемий, меньший минимальный и максимальный уровень гликемии, меньшее число перепадов гликемии, превышающих 4 ммоль/л/ч. При этом показатели вариабельности гликемии коррелировали с сердечно-сосудистыми показателями. Прием гликлазида (оригинального препарата Диабетон МВ) ассоциировался с более безопасным кардиологическим профилем — отмечены меньшая продолжительность интервала Q–Tс, снижение частоты развития депрессии сегмента ST, а также снижение частоты развития ЖНР. При оценке долгосрочных кардиологических исходов в пятилетний период наблюдения показано, что наибольший вклад в величину общей смертности вносит сердечно-сосудистая смертность. При приеме гликлазида (оригинального препарата Диабетона МВ) в сравнении с глибенкламидом выявлено снижение случаев фатальных инфарктов миокарда и ин-

сультов, меньшая частота развития ХСН, снижение МАСЕ. Необходимо рекомендовать более широкое использование профессионального глюкокардиомониторирования в реальной клинической практике для персонализации индивидуальных целей сахароснижающей терапии и выбора оптимальной схемы сахароснижающей терапии с учетом кардиопревентивного подхода, направленного на минимизацию вариабельности гликемии, частоты гипогликемий и сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ.

Источник финансирования. Исследование было выполнено частично в рамках стационарного обследования пациентов и частично за счет личных средств автора.

Конфликт интересов. Аметов А.С., Черникова Н.А. участвуют в научных докладах компании «Сервье» в рамках договора. Камынина Л.Л., Сычев Д.А. декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Черникова Н.А. — сбор данных, анализ результатов, написание текста; Камынина Л.Л. — анализ результатов, написание текста; Аметов А.С. — концепция, редактирование и финальное утверждение рукописи; Сычев Д.А. — концепция, редактирование и финальное утверждение рукописи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мирзаев К.Б., Федоринов Д.С., Иващенко Д.В., Сычев Д.А. Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома P450 и мембранных транспортеров в российской популяции // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2019. — Т. 15. — №3. — С. 393-406. [Mirzaev KB, Fedorinov DS, Ivashchenko DV, Sychev DA. Multi-Ethnic Analysis of Cardiac Pharmacogenetic Markers of Cytochrome P450 and Membrane Transporters Genes in the Russian Population. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019; 15(3):393-406. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-3-393-406>
2. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes Management Algorithm — 2019 Executive Summary. *Endocr Pract*. 2019; 25(1):69-100. doi: <https://doi.org/10.4158/CS-2018-0535>
3. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018; 41(12):2669-2701. doi: <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №51. — С.1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2019; 22(S1):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
5. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020; 41(2):255-323. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
6. Аметов А.С., Парнес Е.А., Черникова Н.А., Ермакова Е.А. Сердечно-сосудистые риски при сахарном диабете // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. — 2013. — №2. — С. 17-26. [Ametov AS, Parnes EYa, Chernikova NA, Ermakova EA. Cardiovascular risks in diabetes. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2013; 2:38-43. (In Russ.)].
7. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Нажмуудинова П.К. Клинические аспекты применения непрерывного мониторинга гликемии в диабетологии // *РМЖ*. — 2013. — Т. 21. — №28 — С. 1401-1404. [Ametov AS, Kamynina LL, Nazchmudinova PK. Clinical aspects of Use of Continuous Glucose Monitoring in Diabetology. *RMJ*. 2013; 21(28):1401-1404. (In Russ.)].
8. Черникова Н.А., Камынина Л.Л., Аметов А.С. Современная парадигма оценки интегральных показателей и вариабельности гликемии: роль в управлении сахарным диабетом 2 типа // *Медицинский совет*. — 2019. — №4. — С. 38-43. [Chernikova NA, Kamynina LL, Ametov AS. The modern paradigm for assessment of the integral parameters and the glycemic variability - the role for the type 2 diabetes mellitus management. *Med Counc*. 2019; 4:38-43. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-38-43>
9. Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017; 40(12):1631-1640. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1600>
10. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019; 42(8):1593-1603. doi: <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>
11. Трубицына Н.П., Шестакова М.В. Обзор результатов международного наблюдательного исследования EASYDia. Влияние титрации дозы Диабетона МВ на эффективность терапии сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №2. — С. 159-164. [Trubitsyna NP, Shestakova MV. Review of the results of the EASYDia international observational study. The effect of dose titration of Diabeton MV on the effectiveness of treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2019; 22(2):159-164. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10185>
12. Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. A Model-Based Meta-Analysis of 24 Antihyperglycemic Drugs for Type 2 Diabetes: Comparison of Treatment Effects at Therapeutic Doses. *Clin Pharmacol Ther*. 2019; 105(5):1213-1223. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.1307>
13. Silbert R, Salcido-Montenegro A, Rodriguez-Gutierrez R, et al. Hypoglycemia Among Patients with Type 2 Diabetes: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention Strategies. *Curr Diab Rep*. 2018; 18(8):53. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1018-0>

14. Rahmi Garcia RM, Rezende PC, Hueb W. Impact of hypoglycemic agents on myocardial ischemic preconditioning. *World J Diabetes*. 2014; 5(3):258-266. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i3.258>
15. Leonard CE, Hennessy S, Han X, et al. Pro- and Antiarrhythmic Actions of Sulfonylureas: Mechanistic and Clinical Evidence. *Trends Endocrinol Metab*. 2017; 28(8):561-586. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.04.003>
16. Douros A, Yin H, Yu OHY, Filion KB, et al. Pharmacologic Differences of Sulfonylureas and the Risk of Adverse Cardiovascular and Hypoglycemic Events. *Diabetes Care*. 2017; 40(11):1506-1513. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-0595>
17. Hussien NR, Al-Naimi MS, Rasheed HA, et al. Sulfonylurea and neuroprotection: The bright side of the moon. *J Adv Pharm Technol Res*. 2018; 9(4):120-123. doi: https://doi.org/10.4103/japtr.JAPTR_317_18
18. Đanić M, Stanimirov B, Pavlović N, et al. Transport and Biotransformation of Gliclazide and the Effect of Deoxycholic Acid in a Probiotic Bacteria Model. *Front Pharmacol*. 2019; 10:1083. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01083>
19. Banerjee D, Bharaj HS, Banerjee M. PPARγ Agonistic Activity of Sulphonylureas. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019; 19(4):467-471. doi: <https://doi.org/10.2174/1871530319666190103125534>
20. van Dalem J, Brouwers MCGJ, Stehouwer CDA, et al. Risk of a first-ever acute myocardial infarction and all-cause mortality with sulphonylurea treatment: A population-based cohort study. *Diabetes, Obes Metab*. 2018; 20(4):1056-1060. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13168>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Черникова Наталья Альбертовна**, к.м.н., доцент [**Natalia A. Chernikova**, MD, PhD, associate professor]; адрес: Россия, 125315, Москва, ул. Часовая, д. 20 [address: 20, Chasovaya Street, 125315 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0562-8396>; eLibrary SPIN: 5043-5759; e-mail: nachendo@gmail.com

Камынина Людмила Леонидовна, к.м.н. [Liudmila L. Kamynina, MD, PhD];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1217-545X>; eLibrary SPIN: 4567-9989; e-mail: petrology@yandex.ru

Аметов Александр Сергеевич, д.м.н., профессор [Alexander S. Ametov, MD, PhD, Professor];

телефон: +7 (495) 531-30-40 доб: 1252; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7936-7619>; eLibrary SPIN: 9511-1413; e-mail: endocrin@mtu-net.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н., профессор, профессор РАН, академик РАН [Dmitry A. Sychov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; eLibrary SPIN: 4525-7556; e-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ

Черникова Н.А., Камынина Л.Л., Аметов А.С., Сычев Д.А. Клинические аспекты использования препаратов сульфонил-мочевины с позиции кардиопротективного подхода у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по данным глюкокардио-мониторирования // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №4. — С. 378-387. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12902>

TO CITE THIS ARTICLE:

Chernikova NA, Kamynina LL, Ametov AS, Sychov DA. The clinical aspects of the sulphonylurea compounds from the position of the cardioprotective approach at patient with type 2 diabetes, using glucocardiomonitoring. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(4):378-387. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12902>