

15. Bakurskaya ES, Dubrovin GM. Sposob izgotovleniya individual'noj ortopedicheskoy stel'ki pri plosko-val'gusnoj nefiksirovannoj deformacii stop [A method of manufacturing an individual orthopedic insole for flat-valgus unfixed deformation of the feet]. Zayavka na patent № 2017112463 RF, MKP A 61 F 5/14 A 43 B 7/22 – № 2651701 [Patent

application № 2017112463 RF, MKP A 61 F 5/14 A 43 B 7/22 – № 2651701]. 2018; 12: 7 p.

16. Farzin Halabchi, Reza Mazaheri, Maryam Mirshahi, Ladan Abbasian. Pediatric Flexible Flatfoot; Clinical Aspects and Algorithmic. Iranian Journal of Pediatrics. 2013; 23 (3): 247–260.

© Л.А. Иванова, Х.Ю. Сокуева, И.В. Король, 2019

УДК [616.379-008.64:616.127-005.8]-085.252.349.7-06

DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(3).33-39

ВЛИЯНИЕ ВТОРОГО ЗАВТРАКА НА ЧАСТОТУ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА И ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ЗУБЦОМ Q, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРЕПАРАТЫ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

ИВАНОВА ЛЮДМИЛА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID: 0000-0001-5302-3802; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7 (988)242-13-90, e-mail: endocringmu@mail.ru

СОКУЕВА ХЕДА ЮСУПОВНА, аспирант кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7 (928)738-38-82, e-mail: s.khaidi@yandex.ru

КОРОЛЬ ИННА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID: 0000-0002-3909-9007; канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7 (918)414-44-19, e-mail: innakorol1@mail.ru

Реферат. Цель исследования – определить частоту гипогликемических состояний у больных сахарным диабетом II типа и острым инфарктом миокарда с зубцом Q, получающих препараты сульфонилмочевины, и возможность снижения их количества путем добавления второго завтрака. **Материал и методы.** В исследовании было включено 90 пациентов [средний возраст (55±3,7) года] с сахарным диабетом II типа и острым инфарктом миокарда с зубцом Q. Пациенты были распределены на 3 группы: пациенты 1-й группы (n=30) получали гликлазид (средняя суточная доза – 60 мг), 2-й группы (n=30) – микронизированный глибенкламид (средняя суточная доза – 3,5 мг), 3-й группы (n=30) – глимепирид (средняя суточная доза – 3 мг). На первом этапе исследования диета включала 3 основных приема пищи, а на втором этапе через 2 ч после утреннего приема препаратов сульфонилмочевины добавили второй завтрак. Всем пациентам на обоих этапах проводились лабораторные исследования, электрокардиография, эхокардиография. **Результаты и их обсуждение.** Выявлено, что частота гипогликемических состояний существенно выше у пациентов, находящихся на трехразовом питании без перекусов. Гипогликемии возникали через 2–2,5 ч после утреннего приема препаратов сульфонилмочевины. Наибольшая частота гипогликемий наблюдалась в группе больных, получающих глибенкламид. После добавления второго завтрака гипогликемии купировались. **Выводы.** Снизить частоту гипогликемических состояний у больных сахарным диабетом II типа и острым инфарктом миокарда с зубцом Q, получающих препараты сульфонилмочевины, возможно путем добавления второго завтрака, содержащего 12–15 г углеводов, в максимальный пик действия препарата.

Ключевые слова: препараты сульфонилмочевины, сахарный диабет, гипогликемические состояния.

Для ссылки: Иванова, Л.А. Влияние второго завтрака на частоту гипогликемических состояний у больных сахарным диабетом II типа и острым инфарктом миокарда с зубцом Q, получающих препараты сульфонилмочевины / Л.А. Иванова, Х.Ю. Сокуева, И.В. Король // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 3. – С. 33–39. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(3).33-39.

THE IMPACT OF THE SECOND BREAKFAST ON THE FREQUENCY OF HYPOGLYCEMIC STATES IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES MELLITUS AND ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH Q-WAVE, RECEIVING SULPHONYLUREA MEDICATIONS

IVANOVA LYUDMILA A., ORCID: 0000-0001-5302-3802; D. Med. Sci., professor, Head of the Department of endocrinology of faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7 (988)242-13-90, e-mail: endocringmu@mail.ru

SOKUEVA KHEDA YU., postgraduate student of the Department of endocrinology of faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7 (928)738-38-82, e-mail: s.khaidi@yandex.ru

KOROL INNA V., ORCID: 0000-0002-3909-9007; C. Med. Sci., associate professor of the Department of endocrinology of faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7 (918)414-44-19, e-mail: innakorol1@mail.ru

Abstract. Aim. The aim of the study was to determine the frequency of hypoglycemic conditions in patients with type II diabetes and acute myocardial infarction with Q-wave receiving sulphonylurea medications, and to reduce their number by adding a second breakfast. **Material and methods.** The study included 90 patients [mean age (55±3,7) years] with

type II diabetes mellitus and acute myocardial infarction with Q-wave. The patients were divided into 3 groups: patients of group 1 ($n=30$) were receiving gliclazide (mean daily dose 60 mg), group 2 ($n=30$) – micronized glybenclamide (mean daily dose 3,5 mg), group 3 ($n=30$) – glimepiride (mean daily dose 3 mg). At the first stage of the study the diet consisted of 3 main meals. At the second stage second breakfast was added 2 hours after morning sulphonylurea medication intake. Laboratory tests, electrocardiography and echocardiography were performed in all patients at both stages. **Results and discussion.** It was revealed that the frequency of hypoglycemic conditions is significantly higher in patients on three meals a day without snacking. Hypoglycemia occurred 2–2,5 hours after morning sulphonylurea drug intake. The highest frequency of hypoglycemia was observed in the group of patients receiving glybenclamide. After adding a second breakfast, hypoglycemia disappeared. **Conclusion.** Hypoglycemic condition frequency reduction in patients with type II diabetes and acute myocardial infarction with Q-wave receiving sulphonylurea medications is possible by adding a second breakfast, containing 12–15 grams of carbohydrates, at the drug action spike.

Key words: sulphonylurea medications, diabetes mellitus, hypoglycemic state.

For reference: Ivanova LA, Sokueva Khu, Korol IV. The impact of the second breakfast on the frequency of hypoglycemic states in patients with type 2 diabetes mellitus and acute myocardial infarction with Q-wave, receiving sulphonylurea medications. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (3):33-39. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(3).33-39.

Введение. В настоящее время в мире, в том числе и в России, в геометрической прогрессии увеличивается частота сахарного диабета (СД) II типа, в связи с чем его относят к пандемии неинфекционного характера XXI в. [1]. Ожидается, что количество заболевших сахарным диабетом к 2025 г. увеличится со 135 до 300 млн человек. При этом большинство случаев заболевания сахарным диабетом составит СД II типа [2].

Согласно данным Федерального регистра сахарного диабета (статус 2017 г.), общая численность пациентов с СД в России составила 4 498 955 (3,06% всего населения), из них на долю СД I типа приходится 5,7% (256,1 тыс. человек), СД II типа – 92,1% (4,15 млн человек), на другие типы СД – 1,9% (83,8 тыс. человек) [3]. Но важно отметить, что на самом деле количество больных СД II типа в нашей стране значительно больше, что подтверждается результатами масштабного российского эпидемиологического исследования NATION. Согласно полученным данным, частота СД II типа у взрослого населения составила 5,4%, причем более чем у половины из них заболевание было выявлено впервые. Таким образом, реальная численность пациентов с СД II типа в России составляет не менее 8–9 млн человек [4].

Также в мире существенно увеличивается распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5]. При этом ССЗ являются ведущей причиной смерти населения. Несмотря на очевидные успехи последних десятилетий в области повышения эффективности лечения ССЗ, острый инфаркт миокарда (ОИМ) по-прежнему остается самым тяжелым и прогностически неблагоприятным сердечно-сосудистым заболеванием.

В нашей стране, по данным Федерального регистра 2017 г., самой частой причиной смерти пациентов с СД является сердечно-сосудистая патология, из которой на первый план выходят инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, хроническая сердечно-сосудистая недостаточность и острые сердечно-сосудистые события. Данные ССЗ стали причиной смерти 39,8% пациентов с СД I типа и 54,9% пациентов с СД II типа в 2017 г. [3]. Поэтому становится очевидным масштаб негативного влияния на продолжительность и качество

жизни больных сочетание СД II типа и сердечно-сосудистых заболеваний.

СД II типа оказывает существенную роль в прогрессировании атеросклероза, развитии ишемической болезни сердца (ИБС) и ОИМ [6]. Доказано, что СД II типа часто сочетается с ИБС и существенно ухудшает ее течение и прогноз, а также повышает частоту и тяжесть осложнений. Наличие СД II типа повышает риск развития ИБС у женщин в 3–7 раз, а у мужчин – в 2–3 раза по сравнению с лицами без сахарного диабета. При этом риск смерти от ССЗ у данного контингента больных в 2–4 раза выше, в первую очередь от инфаркта миокарда [6, 7, 8]. Американская ассоциация сердца [9] и Европейское общество кардиологов [10] рассматривают СД II типа как эквивалент ИБС в отношении риска последующих сердечно-сосудистых событий. СД II типа приравнивается к ИБС не только вследствие высокой вероятности первичной заболеваемости ИБС, но и типичной для него ассоциации с факторами риска, характерными для атеросклероза и ИБС. Более 50% больных СД II типа имеют тяжелые ССЗ [3]. Частота ОИМ у больных СД II типа в 4 раза выше, чем у пациентов без диабета. Но в последние годы в динамике распространенности сердечно-сосудистых заболеваний в России в 2013–2016 гг. отмечается существенная положительная тенденция. Так, отмечается снижение количества новых случаев ИМ у больных СД I и II типа и увеличение пациентов среднего возраста с развитием ССЗ [11].

Доказано, что наличие СД II типа значительно ухудшает госпитальный прогноз у пациентов с ОИМ в сравнении с пациентами без диабета. Например, у молодых больных (в возрасте до 50 лет) СД II типа и ОИМ достоверно чаще развивался трансмуральный ИМ со снижением фракции выброса левого желудочка, высокой частотой диастолической дисфункции левого желудочка и повышенным риском внутрибольничной смерти [12]. Также при наблюдении в течение 1,5 года 393 пациентов с ОИМ в анамнезе выявлено, что наличие СД II типа существенно повышает сердечно-сосудистую смертность, а также риск внезапной сердечной смерти по сравнению с лицами без данной сочетанной патологии [13]. Наибольшую опасность для больных СД представляют безболевыми формы ИБС и ОИМ. Причиной этого слу-

жит автономная нейропатия, при которой вследствие нарушения иннервации сердечной мышцы теряется естественное болевое ощущение развивающейся ишемии миокарда [6]. При сочетании СД II типа и ОИМ достоверно чаще выявляется безболевой вариант начала болезни, в отличие от больных без СД. Такие больные имеют худший последующий прогноз за счет развития острых и хронических сердечно-сосудистых осложнений [14].

Очень важным для профилактики развития макрососудистых осложнений у больных СД II типа, предупреждения развития осложнений уже имеющих ССЗ, а также улучшения прогноза перенесенных острых сердечно-сосудистых событий (ОИМ, ОНМК) является достижение компенсации углеводного обмена. В последние годы в арсенале врача-эндокринолога появились новые группы сахароснижающих препаратов, имеющих высокую доказательную базу не только по эффективности гипогликемического действия, но и по положительному влиянию на сердечно-сосудистые события и функцию почек. Но препараты сульфонилмочевины (ПСМ) остаются по-прежнему на лидирующих позициях в ряду самых часто назначаемых пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП). Это связано не только с длительным опытом применения (более 50 лет), хорошей изученностью и небольшой стоимостью ПСМ, но и самым высоким гипогликемическим действием из всех известных ПССП, а также положительными экстрапанкреатическими эффектами. В настоящее время имеется недостаточно сведений о влиянии ПСМ на течение, осложнения, прогноз ОИМ. Недостаточно изучен диапазон базальной и постпрандиальной гликемии, частоты гипогликемических состояний у больных ОИМ и СД II типа на фоне лечения препаратами сульфонилмочевины, что дает основание для проведения специальных исследований в этой группе пациентов. Все вышесказанное подтверждает актуальность исследования больных ОИМ и СД II типа, получающих ПСМ. Сведения о влиянии гипогликемических состояний на течение и прогноз острой коронарной патологии у таких больных требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования – определить частоту гипогликемических состояний у больных сахарным диабетом II типа и острым инфарктом миокарда с зубцом Q, получающих препараты сульфонилмочевины, и снизить их количество путем добавления второго завтрака во время максимального действия ПСМ.

Материал и методы. В исследование после подписания добровольного информированного согласия и одобрения локального этического комитета были включены 90 пациентов [средний возраст (55±3,7) года] с сахарным диабетом II типа и ОИМ с зубцом Q, которым не требовалось проведение тромболитической и аортокоронарного шунтирования. Пациенты были распределены на 3 группы слепым методом, которые отличались гипогликемической терапией. В качестве сахароснижающей терапии на всех этапах исследования использовался один из препаратов сульфонилмочевины: пациенты

1-й группы ($n=30$) получали гликлазид, пациенты 2-й группы ($n=30$) – микронизированный глибенкламид, пациенты 3-й группы ($n=30$) – глимепирид. Средняя суточная доза гликлазида составила 60 мг, микронизированного глибенкламида – 3,5 мг, глимеперида – 3,0 мг.

Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе все больные получали высокобелковую, гиполипидемическую, изокалорийную или гипокалорийную диету с исключением легкоусвояемых углеводов, которая включала в себя 3 основных приема пищи и дополнительно 150 мл кефира или молока (2,5% жирности) перед сном. На втором этапе через 2 ч после утреннего приема ПСМ к данной диете всем больным был добавлен второй завтрак, содержащий углеводы в количестве 1,0–1,5 ХЕ.

Критерии включения в исследование: ОИМ с зубцом Q, СД II типа, сахароснижающая терапия препаратами сульфонилмочевины, подписанное пациентом информированное согласие. Критерии исключения из исследования: детский возраст, СД I типа, инсулинотерапия СД II типа, отказ от участия в исследовании.

Всем пациентам проводились следующие лабораторные исследования: определение показателей HbA_{1c} в цельной крови, глюкозы плазмы крови [ежечасно в первый день госпитализации, затем 4 раза в день (натощак и через 2 ч после завтрака, обеда, ужина)]. Определялись уровни креатинина, мочевины, электролитов, общего билирубина, общего белка, альбумина, креатининфосфокиназы, щелочной фосфатазы, липидного спектра на аппаратах Ciima MC-15, Rai (Испания), Beckman Coulter AU 480 (США). Исследовались уровни сердечных тропонинов на аппарате RAMP 200 System (Response Biomedical Corp., Канада). Проводились общеклинические исследования – общий анализ крови и общий анализ мочи. Всем пациентам проводились следующие инструментальные исследования: стандартная ЭКГ покоя в 12 отведениях на электрокардиографе «Shiller Cardiovit CH-6340» (Швейцария), эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате «LOGIQ 500» («General Electric», США) в М- и В-режимах в стандартных эхокардиографических позициях. По показаниям применялись электростимулятор «HSE Stimulator II» (Германия) и газоанализатор «Corning-165» (Швеция). Критериями постановки диагноза ОИМ являлись специфические изменения на ЭКГ, повышение уровней КФК, КФК-МВ фракции плазмы в 2 раза выше верхней границы нормы, повышение уровня сердечных тропонинов плазмы, характерная клиника, данные ЭхоКГ.

Результаты, полученные в ходе исследования, обрабатывали с помощью пакета программы Statistica 6.0 (StatSoft Russia). Статистические расчеты качественных признаков в связанных совокупностях проводили с помощью теста χ^2 МакНемара. Достоверными считали полученные значения при $p < 0,05$.

Демографические, исходные клинические и лабораторные показатели в исследуемых группах больных представлены в *табл. 1*.

Таблица 1

Демографические, клинические и лабораторные характеристики пациентов в основных группах

Признак	1-я группа, % (n=30)	2-я группа, % (n=30)	3-я группа, % (n=30)
Возраст, лет	62,4±7,9	61,2±5,3	59,2±6,2
Мужчины/женщины	13/17	16/14	14/16
ИМТ, кг/м ²	30,4±2,1	31,2±0,9	31,6±
Длительность СД II типа, лет	6,8±3,5	7,0±3,8	6,7±2,1
Частота ДР I степени	60,0 (n=18)	40,0 (n=12)	63,3 (n=19)
Частота ДР II степени	16,7 (n=5)	20,0 (n=6)	13,3 (n=4)
Частота ДР III степени	3,3 (n=1)	6,6 (n=2)	3,3 (n=1)
ДН, ХБП С2 А1	16,7 (n=5)	40,0 (n=12)	3,3 (n=1)
ДН, ХБП С3а (А1-А2)	56,7 (n=17)	36,7 (n=11)	86,7 (n=26)
ДН, ХБП С3б (А1-А2)	26,7 (n=8)	23,3 (n=7)	10,0 (n=3)
Диабетическая полинейропатия	100 (n=30)	100 (n=30)	100 (n=30)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ДР – диабетическая ретинопатия, ДН – диабетическая нефропатия, ХБП – хроническая болезнь почек.

Результаты и их обсуждение. При анализе частоты и степени тяжести гипогликемических состояний на первом и втором этапах исследования выявлено, что частота гипогликемических состояний была существенно выше у пациентов, находящихся на трехразовом питании без перекусов. Важно отметить, что при добавлении 2-го завтрака через 2 ч после приема ПСМ гипогликемия полностью купировалась. Так, у 10 пациентов в первой части исследования наблюдалось 14 эпизодов нетяжелых гипогликемических состояний. Из них 6 пациентов получали глибенкламид (10 эпизодов гипогликемии, при этом одному больному была уменьшена доза глибенкламида на 50%), 3 пациента – гликлазид (3 эпизода гипогликемии) и один – глимепирид (1 эпизод гипогликемии). Данные гипогликемические реакции не сопровождалась клинической симптоматикой и для их купирования не требовалось внутривенного введения глюкозы. Данные по частоте гипогликемических реакций в исследуемых группах после введения второго завтрака представлены в табл. 2.

Таблица 2

Частота гипогликемических состояний у пациентов, принимающих препараты сульфонилмочевины

Признак	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)	3-я группа (n=30)
Пациенты без 2-го завтрака, % (n)	9,9 (3)	33,3 (10)	3,3 (1)
Пациенты со 2-м завтраком, % (n)	0	0*	0

Примечание: в сравнении с исходными показателями: * χ^2 МакНемара = 6,677; $p < 0,01$.

В ходе исследования выявлено, что гипогликемические состояния у пациентов в первой части исследования возникали через 2–2,5 ч после утреннего приема ПСМ. На основании известных данных о фармакокинетике и фармакодинамике ПСМ можно сделать вывод, что данные гипогликемические состояния возникали на фоне максимального действия препаратов сульфонилмочевины. Данные о фармакокинетике и фармакодинамике ПСМ представлены в табл. 3, из которой видно, что пик действия ПСМ практически одинаков у всех исследуемых препаратов и составляет от двух до трех часов. Самое быстрое начало действия имеет микронизированный глибенкламид и глимепирид, а самое длительное – гликлазид и обычная форма глибенкламида. Это важно отметить для пациента, так как начало действия ПССП должно совпадать с началом приема пищи, что является дополнительным пунктом в профилактике постпрандиальной гипогликемии.

Группа ПСМ представлена самым эффективным ПССП – глибенкламидом, который снижает HbA_{1c} на 1,2–1,9% [15] в зависимости от его исходного уровня, что сравнимо только с эффектом инсулинотерапии. Механизм действия ПСМ обусловлен максимальным воздействием к плазматическим рецепторам бета-клеток – SUR1, связанным с АТФ-зависимыми калиевыми каналами, что приводит к закрытию калиевых каналов и повышению концентрации калия в клетке, в результате чего клеточная мембрана деполаризуется и открываются кальциевые каналы. Следствием указанных процессов является повышение уровня кальция в цитоплазме бета-клеток, что приводит к экзоцитозу секреторных гранул и секреции инсулина в кровоток. ПСМ также обладают способностью комплексироваться в клетках периферических тканей с рецепторами SUR2A и SUR2B [16], что

Таблица 3

Фармакокинетика и фармакодинамика препаратов сульфонилмочевины

Признак	Гликлазид МВ	Гликлазид	Глибенкламид М	Глибенкламид	Глимепирид
Биодоступность, %	95	95	90–100	64–90	100
Связывание с белками плазмы, %	94	94	99	99	99
Период полувыведения, ч	12–20	8–11	4–10	10–12	5–8
Длительность действия, ч	24	16–24	16–24	16–24	24
Максимальное действие, ч	2–3	2–3	1,75 мг–1–7; 3,5 мг–2,5	2	2–3
Начало действия после приема, мин	30–60	30–60	15–30	40–60	20–30
Путь элиминации, %	Почки 60–70	Почки 60–70	Почки 50, печень 50	Почки 50, печень 50	Почки 60

обуславливает экстрапанкреатические эффекты, итогом которых является повышение чувствительности к инсулину и снижение образования глюкозы печенью.

Убедительно доказано, что как при СД I типа [17], так и при СД II типа [18] имеет место повышение уровня свободных радикалов и гидроперекисей липидов, при этом нарушается работа антиоксидантной системы организма. Поэтому дополнительным положительным эффектом применения ПСМ является уменьшение перекисного окисления липидов, что особенно актуально для больных СД. ПСМ также обладают кардиопротективным действием за счет антиагрегационного эффекта вследствие избирательного ингибирования циклооксигеназы, участвующей в образовании тромбосана А₂, а также в уменьшении дисфункции эндотелия. При этом важно отметить, что взаимодействие глибенкламида с АТФ-зависимыми калиевыми каналами кардиомиоцитов вследствие повышения концентрации внутриклеточного калия приводит к выраженному антиаритмическому действию ПСМ, что особенно важно в острый период ИМ, когда чаще всего смерть пациента наступает вследствие развития фибрилляции желудочков. В литературе указывается о возможном негативном влиянии ПСМ на миокард в условиях ишемии, в первую очередь глибенкламида, за счет нарушения процессов ишемического preconditionирования вследствие связывания с АТФ-зависимыми калиевыми каналами кардиомиоцитов [19]. Но подтверждения данному факту не найдено. Например, в ходе исследования LAMBDA (The LAngendreeer Myocardial infarction and Blood glucose in Diabetic patients Assessment) [20] было продемонстрировано, что у пациентов с СД II типа и ОИМ в анамнезе предшествующий прием ПСМ не оказал отрицательного влияния на уровень выживаемости. В то же время выявлено, что глимепирид обладает наименьшим отрицательным влиянием на ишемическое preconditionирование миокарда из всех ПСМ за счет минимального связывания с митохондриальными калиевыми каналами, что обуславливает большую безопасность применения глимепирида у пациентов с СД II типа и ишемией миокарда.

Таким образом, ПСМ имеют множество положительных эффектов, направленных на улучшение течения углеводного и липидного обменов, а также ССЗ. В то же время ПСМ, как и другие ПССП, имеют ряд недостатков. Самым неблагоприятным фактором приема ПСМ является высокий риск развития гипогликемических состояний, который выше по сравнению с сахароснижающими препаратами других групп. Поэтому одной из первоочередных задач при назначении ПСМ является сведение к минимуму появления гипогликемий. Это можно достигнуть путем постепенного титрования ПСМ, начиная с минимальных доз, под постоянным контролем базальной и постпрандиальной гликемии, использования микронизированных фракций глибенкламида, фракции медленного высвобождения гликлазида, а также правильного назначе-

ния режима диетотерапии. Если будет устранен или сведен к минимуму риск гипогликемий, то класс ПСМ будет обладать дополнительным преимуществом при выборе ПССП для лечения СД II типа.

Выполнение правил диетотерапии вносит важнейший вклад в достижение эффективности лечения сахарного диабета. Лечебное рациональное питание способствует улучшению показателей углеводного и жирового обменов, а также кардиометаболических факторов риска. Правильное питание является профилактикой депрессии и улучшает когнитивную функцию больных. Препараты сульфонилмочевины относятся к классу секретогогов, поэтому пациентам необходимо вводить дополнительные приемы пищи к основным, особенно в пик максимального действия ПСМ. При этом суточное употребление трудноусвояемых углеводов должно составлять 120–150 г в сут, так как их недостаток в рационе будет способствовать развитию гипогликемии. Важно, чтобы больной получал углеводы во все основные и дополнительные приемы пищи. Перекусы должны содержать 1–1,5 ХЕ, а также белковый компонент с наибольшим содержанием молочного жира (например, 100 г творога + 1 стандартный кусок хлеба или стакан молока). Часто пациенты не знают, какие продукты питания содержат углеводы, поэтому необходимо проводить соответствующее обучение больных.

Вышесказанное находит подтверждение в результатах, полученных в ходе нашего исследования. Было выявлено, что все гипогликемические состояния, которые имелись у больных, возникали во время максимального действия ПСМ – через 2–2,5 ч после утреннего приема препаратов. Наибольшая частота гипогликемических состояний наблюдалась в группе глибенкламида (10 эпизодов), а наименьшая – в группе глимепирида (1 эпизод), в группе гликлазида отмечалось 3 эпизода гипогликемии. Полученные данные обусловлены тем, что глибенкламид имеет наибольшую афинность к SUR1-рецепторам калиевых каналов в бета-клетках, что обуславливает самый выраженный гипогликемический эффект и, соответственно, самую высокую частоту гипогликемий. Глимепирид, в отличие от глибенкламида и гликлазида, связывается с SUR-X-рецепторами, что сопровождается менее прочной связью, снижающей риск гипогликемий, что и продемонстрировано в нашем исследовании. Низкая частота гипогликемических состояний при приеме глимепирида получена также в ходе крупномасштабных исследований. Из 22 000 пациентов, получающих глимепирид, лишь у 0,3% имелись симптомы гипогликемии. По данным другого исследования, у пациентов с впервые выявленным СД II типа, принимающих глимепирид, гипогликемические состояния наблюдались у 0,4% пациентов.

Если у пациента, принимающего ПСМ, в пик действия препарата снижается постпрандиальная гликемия ниже целевых значений или появляются симптомы гипогликемии (чувство голода, слабость, дрожь в теле, сердцебиение), то необ-

ходимо рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата или коррекции диеты. Но снижение дозы ПСМ может сопровождаться повышением гликемии в дневные или вечерние часы в связи с недостаточной дозой ПССП в это время. Поэтому лучшим решением в данном случае может быть добавление второго завтрака через 2–2,5 ч после приема ПСМ, что предотвратит развитие гипогликемии утром и исключит подъем гликемии в дальнейшем. На примере наших больных видно, что после добавления 2-го завтрака через 2 ч после приема любого препарата ПСМ гипогликемии у больных были полностью купированы. Это привело к удовлетворительному контролю углеводного обмена в острый период ИМ, что является важной профилактикой развития осложнений в данный период, а также определяет прогноз пациента в дальнейшем.

Выводы. У пациентов с СД II типа и ОИМ, получающих препараты сульфонилмочевины, частота гипогликемических состояний существенно выше при трехразовом режиме питания без перекусов, которые возникают через 2–2,5 ч после утреннего приема ПСМ. Наибольшая частота гипогликемий наблюдается в группе больных, получающих глибенкламид. Снизить частоту гипогликемических состояний у больных СД II типа и ОИМ с зубцом Q, получающих ПСМ, возможно путем добавления второго завтрака, содержащего 12–15 г углеводов, в максимальный пик действия препарата.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

- Whiting, D.R. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030 / D.R. Whiting, L. Guariguata, C. Weil [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2011. – Vol. 94 (3). – P.311–321.
- IDF Diabetes Atlas / Nam Han Cho ed. – 8th ed. – Brussels: International Diabetes Federation, 2017. – 150 p.
- Дедов, И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра СД, статус 2017 г. / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова [и др.] // *Сахарный диабет.* – 2018. – Т. 21, № 3. – С.144–159.
- Дедов, И.И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения в России (исследование NATION) / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян // *Сахарный диабет.* – 2016. – Т. 19, № 2. – С.104–112.
- Бойцов, С.А. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, М.Г. Бубнова [и др.] // *Российский кардиологический журнал.* – 2018. – Т. 23, № 6. – С.7–12.

- Дедов, И.И. Введение в диabetологию: руководство для врачей / И.И. Дедов, В.В. Фадеев. – М.: Берг, 2011. – 200 с.
- Мкртумян, А.М. Влияние постпрандиальной гликемии на сердечно-сосудистую заболеваемость сахарным диабетом II типа и ее коррекция / А.М. Мкртумян // *Consilium medicum.* – 2004. – Т. 6, № 9. – С.3–7.
- Abbud, Z.A. Effect of diabetes mellitus on short- and long-term mortality rates of patients with acute myocardial infarction: a statewide study. *Myocardial Infarction. Data Acquisition System Study Group / Z.A. Abbud // Am. Heart J.* – 2009. – Vol. 130, № 51. – P.8.
- Smith, S.C. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute / S.C. Smith, J. Allen, S.N. Blair [et al.] // *Circulation.* – 2006. – № 113 (22). – P.847.
- Ryden, L. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Ryden, E. Standi, L. Bartnik // *Eur. Heart J.* – 2007. – № 28 (1). – P.88–136.
- Калашников, В.Ю. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом по данным Федерального регистра Российской Федерации (2013–2016 гг.) / В.Ю. Калашников, О.К. Викулова, А.В. Железнякова [и др.] // *Сахарный диабет – пандемия XXI: сборник тезисов VIII (XXV) Всероссийского диабетологического конгресса с международным участием.* – М.: ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов», 2018. – С.10–11.
- Давид, Л.А. Прогноз острого инфаркта миокарда в зависимости от возраста и присутствия сахарного диабета / Л.А. Давид // *Медицинский алфавит.* – 2014. – Т. 14, № 2. – С.54–57.
- Давид, Л.А. Сердечно-сосудистая смертность и риск внезапной смерти в постинфарктном периоде выше у больных сахарным диабетом / Л.А. Давид, А.А. Гросу, А.М. Радукан // *Евразийский кардиологический журнал.* – 2016. – № 3. – С.159–160.
- Синякова, А.К. Клинико-диагностические аспекты и гендерные отличия инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом II типа / А.К. Синякова, Р.М. Валеева, Е.В. Ивонина // *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов.* – 2014. – № 4. – С.39–43.
- Дедов, И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров; под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова // *Сахарный диабет.* – 2017. – № 1 (вып. 8). – С.1–12.
- Yamada, M. The nucleotide-binding domains of sulfonylurea receptor 2A and 2B play different functional roles in nicorandil-induced activation of ATP-sensitive K⁺ channels / M. Yamada, Y. Kurachi // *Mol. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 65, № 5. – P.1198–1207.
- Быков, И.М. Особенности свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у детей с сахарным диабетом II типа / И.М. Быков, Л.Г. Ивченко, Д.А. Доменик // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2017. – № 4. – С.27–38.
- Алексеевко, Е.А. Нарушения окислительного метаболизма у больных сахарным диабетом II типа и заболеваниями органов дыхания / Е.А. Алексеевко, И.М. Быков, И.А. Луконин // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2017. – № 1. – С.7–11.

19. Klepzig, H. Sulfonylureas and ischemic preconditioning: a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide / H. Klepzig, G Kober, C. Matter [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1999. – № 20. – P.439–446.
20. Meier, J.J. Plasma glucose at hospital admission and previous metabolic control determine myocardial infarct size and survival in patients with and without type 2 diabetes: the Langendreer Myocardial Infarction and Blood Glucose in Diabetic Patients Assessment (LAMBDA) / J.J. Meier, S. Deifuss, A. Klamann // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28 (10). – P.2551–2553.

REFERENCES

1. Whiting DR, Guariguata L, Weil C et al. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 94 (3): 311-321.
2. Nam Han Cho ed. IDF Diabetes Atlas, 8th ed. Brussels: International Diabetes Federation. 2017; 150 p.
3. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Saharnyj diabet v Rossijskoj Federacii: rasprostanennost', zbolevaemost', smertnost', parametry uglevodnogo obmena i struktura saharosnizhayushchej terapii po dannym Federal'nogo registra SD, status 2017 g [Diabetes mellitus in the Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of carbohydrate metabolism and structure of hypoglycemic therapy according to the Federal register of diabetes, status 2017]. *Saharnyj diabet [Diabetes mellitus].* 2018; 3 (21): 144-159.
4. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. Rasprostranennost' sahnogo diabeta 2 tipa u vzroslogo naseleniya v Rossii (issledovanie NATION) [Prevalence of type 2 diabetes mellitus in adult population in Russia (NATION study)]. *Saharnyj diabet [Diabetes mellitus].* 2016; 2 (19): 104-112.
5. Bojcov SA, Pogosova NV, Bubnova MG. Kardiovaskulyarnaya profilaktika 2017; Rossijskie nacional'nye rekomendacii [Cardiovascular prevention 2017; Russian national recommendations]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian cardiological journal].* 2018; 6 (23): 7-122.
6. Dedov II, Fadeev VV. Vvedenie v diabetologiyu: rukovodstvo dlya vrachej [Introduction to diabetology: a guide for physicians]. Moskva: Bereg [Moscow: Shore]. 2011; 200 p.
7. Mkrtumyan AM. Vliyanie postprandial'noj glikemii na serdechnososudistuyu zbolevaemost' sahnym diabetom 2 tipa i ee korrekciya [Effect of postprandial glycemia on cardiovascular incidence of type 2 diabetes mellitus and its correction]. *Consilium medicum.* 2004; 6 (9): 3-7.
8. Abbud ZA. Effect of diabetes mellitus on short- and long-term mortality rates of patients with acute myocardial infarction: a statewide study; Myocardial Infarction; Data Acquisition System Study Group. *Journal Am Heart.* 2009; 130 (51): 8.
9. Smith SC, Allen J, Blair SN et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Journal Circulation.* 2006; 113 (22): 847.
10. Ryden L, Standl E, Bartnik L. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Journal Eur Heart.* 2007; 28 (1): 88-136.
11. Kalashnikov VYu, Vikulova OK, Zheleznyakova AV. Epidemiologiya serdechno-sosudistyh zbolevanij u bol'nyh sahnym diabetom po dannym Federal'nogo registra Rossijskoj Federacii (2013-2016 gg) [Epidemiology

of cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus according to the Federal register of the Russian Federation (2013-2016). *Saharnyj diabet – pandemiya XXI sbornik tezisov VIII (XXV) Vserossijskogo diabetologicheskij kongress s mezhdunarodnym uchastiem: FGBU «NMIC endokrinologii» Minzdrava Rossii; OO «Rossijskaya asociaciya endokrinologov» [Diabetes mellitus is the pandemic of the XXI abstracts VIII (XXV) of the diabetes all-Russian Congress with international participation: NMHC endocrinology of the Ministry of health of Russia; «Russian Association of endocrinologists»].* 2018; 10-11.

12. David LA. Prognoz ostrogo infarkta miokarda v zavisimosti ot vozrasta i prisutstviya sahnogo diabeta [Prognosis of acute myocardial infarction depending on the age and presence of diabetes]. *Journal Medicinskij alfavit [Medical alphabet].* 2014; 2 (14): 54-57.
13. David LA, Grosu AA, Radukan AM. Serdechno-sosudistaya smertnost' i risk vnezapnoj smerti v postinfarktnom periode vyshe u bol'nyh sahnym diabetom [Cardiovascular mortality and the risk of sudden death in the post-infarction period is higher in patients with diabetes mellitus]. *Evrzijskij kardiologicheskij zhurnal [Eurasian cardiology journal].* 2016; 3: 159-160.
14. Sinyakova AK, Valeeva RM, Ivonina EV. Kliniko-diagnosticheskie aspekty i gendernye otlichiya infarkta miokarda u bol'nyh sahnym diabetom 2 tipa [Clinical and diagnostic aspects and gender differences of myocardial infarction in patients with type 2 diabetes]. *Journal Zdorov'e, demografiya, ekologiya finno-ugorskih narodov [Health, demography, ecology of the Finno-Ugric peoples].* 2014; 4: 39-43.
15. Dedov II, Shestakova MV, Majorov AYU. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshchi bol'nym sahnym diabetom: klinicheskie rekomendacii (8-j vypusk) [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes: clinical guidelines]. *Saharnyj diabet [Diabetes mellitus].* 2017; 1: 1-121.
16. Yamada M, Kurachi Y. The nucleotide-binding domains of sulfonylurea receptor 2A and 2B play different functional roles in nicorandil-induced activation of ATP-sensitive K⁺ channels. *Journal Mol Pharmacol.* 2004; 65 (5): 1198–1207.
17. Alekseenko EA, Bykov IM, Lukonin IA. Narusheniya oksidativnogo metabolizma u bol'nyh sahnym diabetom 2-go tipa i zbolevaniyami organov dyhaniya [The oxidative metabolism disorders in patients suffering from type II diabetes mellitus and diseases of the respiratory apparatus]. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik [Kuban Scientific Medical Bulletin].* 2017; 1 (1): 7-11.
18. Bykov IM, Ivchenko LG, Domenyuk DA et al. Osobennosti svobodnoradikal'nogo oksileniya i antioksidantnoj zashchity u detej s sahnym diabetom 2 tipa [Features of free radical oxidation and antioxidant protection in children with sugar diabetes of the first type]. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik [Kuban Scientific Medical Bulletin].* 2017; (4): 27-38.
19. Klepzig H, Kober G, Matter C, et al. Sulfonylureas and ischemic preconditioning: a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide. *Journal Eur Heart.* 1999; 20: 439–446.
20. Meier JJ, Deifuss S, Klamann A. Plasma glucose at hospital admission and previous metabolic control determine myocardial infarct size and survival in patients with and without type 2 diabetes: the Langendreer Myocardial Infarction and Blood Glucose in Diabetic Patients Assessment (LAMBDA). *Journal Diabetes care.* 2005; 28 (10): 2551-2553.