

## ЛЕТАЛЬНОСТЬ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА ПОСЛЕ ОСТРОГО ПЕРЕДНЕГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ЗУБЦОМ Q

**СОКУЕВА ХЕДИ ЮСУПОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-6706-1153; 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

**Реферат. Введение.** Сахарный диабет II типа является глобальной эпидемией нашего времени, его распространенность увеличилась во всем мире. Инфаркт миокарда является одной из основных причин смерти больных диабетом. **Цель исследования** – изучить летальность больных сахарным диабетом II типа в течение года после перенесенного острого переднего инфаркта миокарда с зубцом Q, получающих сахароснижающую терапию одним из препаратов сульфонилмочевины. **Материал и методы.** В исследовании участвовали 246 больных сахарным диабетом II типа и острым передним инфарктом миокарда с зубцом Q, получающие препараты сульфонилмочевины. Больные были разделены на 2 группы: контрольная ( $n=156$ ) и основная ( $n=90$ ). Все больные получали стандартное обследование и лечение острого инфаркта миокарда. Больным из основной группы был введен второй завтрак через 2 часа после приема препарата сульфонилмочевины для предупреждения гипогликемических реакций. **Результаты и их обсуждение.** Через год после перенесенного острого инфаркта миокарда с зубцом Q у больных сахарным диабетом II типа летальность в контрольной группе составила 26,2% ( $n=41$ ), а в основной – 1,1% ( $n=1$ ). Летальность в контрольной группе была значительно выше, что было статистически значимо ( $p<0,05$ ). Самой частой причиной смерти у больных контрольной группы явилась тяжелая степень хронической сердечной недостаточности (31,7%,  $n=13$ ), на втором месте – эпизоды нарушений ритма сердца (24,3%,  $n=10$ ) и повторный инфаркт миокарда (24,3%,  $n=10$ ), а самой редкой причиной стала тромбоэмболия легочной артерии (3,7%,  $n=3$ ). Наибольшая летальность в контрольной группе наблюдалась в подгруппе глибенкламида (39%,  $n=16$ ), затем в подгруппе глимепирида (34,1%,  $n=14$ ) и гликлазида (26,9%,  $n=11$ ). В контрольной группе проявлений гипогликемии было больше (49,3%,  $n=78$ ), чем в основной (15,5%,  $n=14$ ), что было статистически значимо ( $p<0,05$ ). Частота встречаемости гипогликемии в подгруппе глибенкламида была статистически выше ( $p<0,05$ ), чем в подгруппах гликлазида и глимепирида. **Выводы.** Летальность больных сахарным диабетом II типа в течение года после перенесенного острого переднего инфаркта миокарда с зубцом Q в группе пациентов, где минимизированы риски получения гипогликемических реакций, значительно меньше.

**Ключевые слова:** препараты сульфонилмочевины, сахарный диабет, инфаркт миокарда, летальность, сердечно-сосудистые заболевания.

**Для ссылки:** Сокуева, Х.Ю. Летальные исходы в течение года у больных сахарным диабетом II типа после острого переднего инфаркта миокарда с зубцом Q / Х.Ю. Сокуева // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, вып. 6. – С.93–99. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(6). 93-99.

## ONE-YEAR MORTALITY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE II AFTER ACUTE ANTERIOR MYOCARDIAL INFARCTION WITH Q-WAVE

**SOKUEVA KHEDI YU.**, ORCID ID: 0000-0002-6706-1153; 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

**Abstract. Introduction.** Type II diabetes is now a global epidemic, its prevalence has significantly increased globally. Myocardial infarction is the primary cause of death in type II diabetes patients. **Aim.** The aim is to study one-year mortality in patients with diabetes mellitus type II after acute anterior myocardial infarction with Q-wave, receiving one of the sulfonylureas. **Material and methods.** Participated in the study 246 patients with type II diabetes and acute anterior Q-wave myocardial infarction receiving sulfonylureas. The patients were divided into 2 groups: control group ( $n=156$ ) and the main group ( $n=90$ ). All patients received standard examination and treatment of acute myocardial infarction. Patients from the main group were given a second breakfast 2 hours after taking sulfonylurea to prevent hypoglycemic reactions. **Results and discussion.** One year after acute anterior Q-wave myocardial infarction in patients with type II diabetes mellitus mortality in the control group was 26,2% ( $n=41$ ), and in the main group – 1,1% ( $n=1$ ). The mortality rate in the control group was significantly higher, which was statistically significant ( $p<0,05$ ). The main cause of mortality in patients in control was a severe degree of chronic heart failure (31,7%,  $n=13$ ), in second place are episodes of heart arrhythmia (24,3%,  $n=10$ ), and repeated myocardial infarction (24,3%,  $n=10$ ), and the rarest cause was pulmonary embolism (3,7%,  $n=3$ ). The greatest mortality in the control group was observed in the glibenclamide subgroup (39%,  $n=16$ ), then in the glimepiride subgroup (34,1%,  $n=14$ ) and gliclazide (26,9%,  $n=11$ ). In the control group, hypoglycemia was higher (49,3%,  $n=78$ ) than in the main group (15,5%,  $n=14$ ), which was statistically significant ( $p<0,05$ ). The incidence of hypoglycemia in the glibenclamide subgroup was statistically higher ( $p<0,05$ ) than in the gliclazide and glimepiride subgroups. **Conclusion.** Mortality in patients with type II diabetes within a year after an acute anterior myocardial infarction with a Q-wave in a group of patients where the risk of receiving repeated hypoglycemic reactions is minimized is significantly less.

**Key words:** sulfonylureas, diabetes mellitus, myocardial infarction, mortality, cardiovascular disease.

**For reference:** Sokueva KhYu. One-year mortality in patients with diabetes mellitus type II after acute anterior myocardial infarction with Q-wave. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15(6): 93-99. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(6) 93-99.

**Введение** Сахарный диабет (СД) II типа принято считать неинфекционной эпидемией нашего времени. Распространение СД II типа опережает все прогнозы. Почти 20 лет назад Всемирная организация здравоохранения предполагала, что к 2025 г. количество больных СД II типа в мире составит 300 млн человек, но уже в 2017 г. было зарегистрировано 425 млн случаев диагностированного СД. На момент постановки диагноза СД II типа больные уже имеют диабетические осложнения, значительно ухудшающие качество и продолжительность жизни [1, 2].

Хорошо известно, что смертность при наличии СД II типа в 2–3 раза выше, чем у лиц без диабета, что обусловлено высокой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у таких больных [3]. СД II типа принято считать эквивалентом ишемической болезни сердца (ИБС). Риск развития инфаркта миокарда (ИМ) у больных с диабетом составляет 20,2%, а у больных с перенесенным ИМ риск повторного его развития составляет 45% [4, 5].

У больных СД II типа и острым периодом ИМ интенсивный гликемический контроль может повысить сердечно-сосудистый риск вследствие развития тошачковой и/или постпрандиальной гипогликемии. Известно, что гипогликемия является неблагоприятным предиктором смерти за счет активации вегетативной нервной системы, повышения уровня контринсулярных гормонов и катехоламинов крови. Последние в свою очередь могут приводить к кардиальным адренергическим эффектам. При гипогликемии возникающая вазоконстрикция и ухудшение реологических свойств крови приводят к повышению потребности миокарда в кислороде, ухудшению процессов реполяризации миокарда и миокардиальной перфузии с развитием острой ишемии или с нарушением ритма сердца, что повышает риск внезапной смерти.

Практически во всех крупномасштабных исследованиях (ACCORD, VADT, ADVANCE) интенсивный гликемический контроль не приводил к снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний. Было показано, что в группах с интенсивным гликемическим контролем увеличивались частота гипогликемии и сердечно-сосудистых катастроф. В исследовании VADT гипогликемические состояния были независимыми предикторами сердечно-сосудистой смертности (3,72;  $p < 0,01$ ) и общей смертности (соотношение рисков 6,37;  $p = 0,001$ ). При этом гипогликемия не была непосредственной причиной смерти при ИМ, но она отяжеляла его течение, вызывая повторный ИМ и нарушения сердечного ритма, тем самым повышая риск смерти [6].

Современные клинические рекомендации по лечению СД II типа делают акцент на тщательном мониторинге и контроле гликемических уровней с целью улучшения сердечных исходов. Выбор сахароснижающего препарата является одним из важных моментов, так как от него зависит степень компенсации углеводного обмена и частота гипогликемии. Очень важным является не допустить критического снижения гликемии у пациентов с СД II типа и сердечно-сосудистой патологией. В мировой литературе имеется недостаточно сведений

о влиянии таких препаратов сульфонилмочевины (ПСМ), как *глибенкламид*, *гликлазид* и *глимепирид*, на гликемический контроль, прогноз и смертность у больных СД II типа и перенесенным ИМ. Публикаций, посвященных изучению данной темы, в доступной литературе не найдено. Отсутствуют данные о частоте сердечно-сосудистых осложнений и смертности у таких больных. Все вышесказанное подтверждает актуальность исследования применения ПСМ у больных СД II типа и перенесенным ИМ. Сведения о влиянии приема ПСМ на контроль сахарного диабета II типа и течение перенесенного ИМ требуют дальнейшего изучения.

**Цель исследования** – изучить летальность больных сахарным диабетом II типа в течение года после перенесенного острого переднего инфаркта миокарда с зубцом Q.

**Материал и методы.** В исследовании в течение года участвовали 246 больных сахарным диабетом II типа и острым передним инфарктом миокарда с зубцом Q, которые были включены в контрольную и основную группы. В основную группу вошли пациенты ( $n=90$ ), находившиеся на стационарном лечении по поводу острого инфаркта миокарда. Контрольную группу составили пациенты ( $n=156$ ), проходившие стационарное лечение ранее и включенные ретроспективно на основании изучения архивных историй болезни. В исследовании было больше женщин (52,8%,  $n=130$ ), чем мужчин (47,2%,  $n=116$ ). Все больные основной и контрольной групп в качестве сахароснижающей терапии получали один из ПСМ (гликлазид, глибенкламид, глимепирид). Все пациенты получали стандартное лечение острого инфаркта миокарда. Больные, включенные в исследование, были сопоставимы по возрасту, длительности диабета, индексу массы тела (ИМТ), сопутствующим заболеваниям и другим критериям, кроме пола, среднесуточной дозы гликлазида и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (табл. 1).

Больные из основной группы включались в исследование после подписания добровольного информированного согласия и одобрения локального этического комитета. В исследование включались больные, которым не требовались тромболитическое и аортокоронарное шунтирование. Больные из основной группы осматривались исходно, через 3 мес и через год. В зависимости от получаемого ПСМ в каждой группе сформировались подгруппы. В основной группе было три подгруппы: 1-я подгруппа получала гликлазид ( $n=30$ ), 2-я подгруппа – глибенкламид ( $n=30$ ), 3-я подгруппа – глимепирид ( $n=30$ ). В контрольной группе также сформировались 3 подгруппы: 1-я подгруппа получала гликлазид ( $n=60$ ), 2-я подгруппа – глибенкламид ( $n=53$ ), 3-я подгруппа – глимепирид ( $n=43$ ).

Критериями включения в исследование явились: подписание добровольного медицинского согласия, передний ОИМ с зубцом Q, СД II типа, сахароснижающая терапия ПСМ (гликлазид или глибенкламид, или глимепирид). Критериями исключения из исследования были: СД I типа, инсулинотерапия, сахароснижающая терапия не препаратами сульфонилмочевины, отказ от подписания добровольного

## Клиническая характеристика больных

Table 1

## Clinical characteristics of patients

Показатель	Основная группа (n=90)	Контрольная группа (n=156)	p
Пол, м/ж	43/47	73/83	0,00
Возраст, лет	60,9±6,4	61,2±4,2	0,96
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,4±2,1	31,3±1,8	0,74
Длительность СД, лет	6,8±3,1	7,3±3,0	0,90
СКФ, мл/мин, 1,73 м <sup>2</sup>	55,6±3,1	54,4±3,2	0,00
Среднее значение гликемии при поступлении, ммоль/л	14,4±4	16±5	0,08
Средняя суточная доза гликлазида МВ, мг	60	85	0,00
Средняя суточная доза глибенкламида, мг	3,5	3,5	1,00
Средняя суточная доза глимепирида, мг	3,0	3,5	0,48
Дислипидемия, %	100	100	1,00
Артериальная гипертензия, %	100	100	1,00

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

медицинского согласия, отказ от участия в исследовании.

Всем пациентам проводились общеклинические исследования: общий анализ крови и общий анализ мочи, а также определялись уровни гликемии, глюкозурии, креатинина и мочевины крови, альбумина, электролитов, общего билирубина, общего белка, креатининфосфокиназы, щелочной фосфатазы, липидного спектра на аппаратах Clima MC-15, Ral (Испания), Beckman Coulter AU 480 (США). Исследовались уровни сердечных тропонинов на аппарате RAMP 200 System (Response Biomedical Corp., Канада). Всем больным проводились электрокардиограмма (ЭКГ) 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. Диагноз ОИМ устанавливал кардиолог по данным клиники, ЭКГ, уровней КФК, КФК-МВ-фракции, сердечных тропонинов плазмы, по данным ЭхоКГ.

Статистическая обработка полученных материалов проводилась с помощью программного обеспечения Statistica-6 (компания StatSoft Inc.). Полученные данные представлены в средних арифметических значениях и стандартном отклонении (M±SD). Для оценки показателей до и после лечения применялись параметрические (Стьюдента) и непараметрические критерии (Уилкоксона, Ман-

на – Уитни). Сравнение средних групповых величин по количественным признакам проводилось с помощью критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони, статистические расчеты качественных признаков в связанных совокупностях проводили с помощью теста  $\chi^2$  МакНемара. Сопоставление номинальных результатов происходило при помощи критерия  $\chi^2$ . Статистическими значимыми считали значения при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** В контрольной группе (n=156) через год после перенесенного переднего ОИМ с зубцом Q зафиксирован 41 летальный случай (26,2%, n=41). Летальность среди мужчин составила 56,1% (n=23), что было выше, чем у женщин (43,9%, n=18). Данная разница не была статистически значимой ( $p > 0,05$ ). Основной причиной смертности у пациентов стали сердечно-сосудистые заболевания (табл. 2).

Как видно из представленных данных, самой частой причиной летальности у больных контрольной группы явилась тяжелая степень хронической сердечной недостаточности (31,7%, n=13), на 2-м месте – эпизоды нарушений ритма сердца (24,3%, n=10) и повторный ИМ (24,3%, n=10), а самой редкой причиной смерти стала тромбоэмболия легочной артерии (3,7%, n=3).

У больных основной группы зафиксирован 1 летальный случай за год наблюдения, что было значительно ниже, чем в контрольной группе (табл. 3).

Таблица 2

## Причины летальности в контрольной и основной группах

Table 2

## Mortality causes in the control and main groups

Группа	ХСН		НРС		Повторный ИМ		ТЭЛА		ОЛЖН	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Контрольная	13	31,7	10	24,3	10	24,3	3	3,7	5	12,2
Основная	1	1,1	0	0	0	0	0	0	0	0

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, НРС – нарушение ритма сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность.

## Летальность в основной и контрольной группах

Table 3

## Mortality in the main and control groups

Признак	Контрольная группа (n=156)		Основная группа (n=90)		p
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Смертельный исход	41	26,3	1	1,1	<0,001

Примечание. В сравнении с показателями контрольной группы:  $\chi^2$  Пирсона=25,653;  $p<0,001$ .

В контрольной группе одной из причин смерти явилось нарушение ритма сердца: в группе приема гликлазида – 7,37% ( $n=3$ ;  $p>0,05$ ), в группе приема глибенкламида – 2,43% ( $n=1$ ;  $p>0,05$ ), в группе приема глимепирида – 14,6% ( $n=6$ ;  $p<0,05$ ) (по сравнению с данными группы глибенкламида). Также зафиксирована смерть от острой левожелудочковой недостаточности у одного пациента, принимавшего гликлазид (1,6%;  $p>0,05$ ), у двух – глибенкламид (3,7%;  $p>0,05$ ), у двух – глимепирид (4,6%;  $p>0,05$ ). Смерть от тромбоэмболии легочной артерии фиксировалась по одному случаю в каждой группе ( $p>0,05$ ). Повторный ИМ стал причиной смерти для 10 пациентов контрольной группы (6,4%), из них 3 (7,31%) пациента принимали гликлазид, 6 (14,6%) пациентов – глибенкламид, 1 (2,43%) пациент – глимепирид. В группе больных, принимавших глибенкламид, было больше повторных случаев ИМ – 60% ( $n=6$ ) против 30% ( $n=3$ ) в группе больных, принимавших гликлазид, и 10% ( $n=1$ ) в группе больных, принимавших глимепирид. Другой причиной смерти больных контрольной группы стала тяжелая хроническая сердечная недостаточность (8,3%,  $n=13$ ). Из них 3 (23,2%) больных получали гликлазид МВ, 6 (46,1%) больных – глибенкламид, 4 (30,7%) пациента – глимепирид (табл. 4).

Из представленных данных видно, что чаще всего летальные исходы были зафиксированы в группе больных, принимающих глибенкламид (39%,  $n=16$ ), по сравнению с группами больных, принимающих гликлазид МВ и глимепирид. Основной причиной смерти больных, получавших глибенкламид, стали повторный ИМ и тяжелая степень хронической сердечной недостаточности, которые были выявлены в 75% ( $n=12$ ) случаев ( $p<0,05$ ). В группе больных, принимавших глибенкламид, значимо реже причиной смерти явилось нарушение сердечного ритма (10%,  $n=1$ ), в отличие от группы больных, принимавших гликлазид МВ (30%,  $n=3$ ), и группы больных, принимавших глимепирид (60%,  $n=6$ ), причем в последней данные отличия были статистически значимыми ( $p<0,05$ ).

Меньшее количество летальных эпизодов при нарушении ритма сердца у пациентов, получающих глибенкламид, может быть обусловлено его механизмом действия. Если АТФ-зависимые калиевые каналы (КАТР-каналы) закрыты во время ишемии, то уменьшается повреждение миокарда. Это явление называется ишемическим прекондиционированием (ИПК). ИПК было впервые описано С.Е. Murry et al. в 1986 г. и было определено как «повышение устойчивости миокарда к ишемическому воздействию в

Таблица 4

## Летальность в течение года пациентов с СД II типа и перенесенным ИМ в зависимости от получаемого сахароснижающего препарата

Table 4

## Mortality within a year of patients with type II diabetes who underwent MI, depending on the received hypoglycemic drug

Причина смерти	Группа гликлазида (n=60)		Группа глибенкламида (n=53)		Группа глимепирида (n=43)		p
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	
ОЛЖН	1	2,43	2	4,87	2	4,87	$p_1=0,487$ $p_2=0,831$
ТЭЛА	1	2,43	1	2,43	1	2,43	$p_1=0,930$ $p_2=0,882$
ИМ повторный	3	7,31	6	14,6	1	2,43	$p_1=0,216$ $p_2=0,092$
ХСН	3	7,31	6	14,6	4	9,75	$p_1=0,216$ $p_2=0,748$
НРС	3	7,31	1	2,43	6	14,6	$p_1=0,372$ $p_2=0,024$
Всего	11	26,8	16	39,02	14	34,14	$p_1=0,141$ $p_2=0,804$ $p_3=0,097$

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; НРС – нарушение ритма сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность;  $p_1$  – сравнение между группами 1 и 2;  $p_2$  – сравнение между группами 2 и 3;  $p_3$  – сравнение между группами 1 и 3. Сравнение между группами проводилось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Статистически значимым считался уровень  $p<0,05$ .

результате повторных кратковременных эпизодов сублетальной ишемии, чередующихся с периодами реперфузии». При нормальном физиологическом состоянии КАТР-каналы сердечной мышцы закрыты. Если КАТР-каналы открыты во время гипоксии, это приводит к защитному сокращению сердечных потенциалов действия, что улучшает работу сердца. Защитная роль КАТР-каналов, обеспечивающих ИПК при кратковременной ишемии, потенциально опасна с точки зрения инициации желудочковых аритмий при развитии ИМ [7]. Глибенкламид, закрывая КАТР-каналы, предотвращает потерю клетками ишемизированного миокарда ионов калия и снижает риск возникновения фибрилляции желудочков у пациентов с СД II типа по сравнению с пациентами с ОИМ и нормальным углеводным обменом, а также с пациентами, получающими гликлазид МВ (11,8% против 18,0% соответственно).

Больше всего летальных эпизодов нарушения ритма сердца было выявлено в группе больных, принимавших глимепирид (60%,  $n=6$ ), по сравнению с группами больных, принимавших гликлазид МВ (30%,  $n=3$ ) и глибенкламид (10%,  $n=3$ ), что является статистически значимым ( $p<0,05$ ). Глимепирид по сравнению с другими препаратами сульфонилмочевины является препаратом третьего поколения. Он стимулирует секрецию инсулина, связываясь со специфическим белком 65 кДа на КАТР-канале  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, и ингибирует SURX-комплекс. В отличие от других представителей класса сульфонилмочевины глимепирид имеет низкое сродство к SURX (в 2–3 раза ниже, чем у глибенкламида). Глимепирид имеет высокие константы ассоциации и диссоциации рецепторов (соответственно в 2,5–3 и 8,9 раза больше, чем глибенкламид) [7].

Всем больным, включенным в исследование, измеряли глюкозу венозной плазмы при поступлении в стационар. В контрольной группе средняя гликемия при поступлении в стационар составляла ( $16\pm 5$ ) ммоль/л, а в основной группе – ( $14\pm 4$ ) ммоль/л.

Средний уровень гликемии в первые сутки наблюдения в основной группе составил ( $6,7\pm 2,1$ ) ммоль/л, а в контрольной – ( $11,7\pm 2,1$ ) ммоль/л. Высокие показатели гликемии у больных в остром коронарном периоде являются неблагоприятным предиктором смертности [8]. Известно, что при гликемии выше 7,7 ммоль/л у больных СД II типа и ОИМ смертность увеличивается на 11,7%. Так, в исследовании Volk et al. при гликемии 11,0 ммоль/л у больных с передним ОИМ смертность в течение года составила 44% [9].

Другим неблагоприятным фактором, увеличивающим смертность у больных ОИМ и СД II типа, является гипогликемия. Гипогликемия – предиктор острых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных нарушений [10]. В контрольной группе было зафиксировано 78 случаев гипогликемии, а в основной – 14 эпизодов, причем в 51 случае эпизоды гипогликемии в контроле были повторными (табл. 5).

По данным табл. 5, у пациентов из контрольной группы, получающих гликлазид МВ, диагностировано 26 (16,6%) случаев гипогликемии, из них 16 (61,5%) эпизодов были повторными. У больных из контрольной группы, получающих глибенкламид, было выявлено 30 (18,8%) случаев гипогликемии, а повторных – 20 (66,6%). У пациентов из группы, получающей глимепирид, было зафиксировано 22 (13,9%) случая гипогликемии, при этом повторных – 15 (68,1%). На основании полученных данных видно, что в группе глибенкламида чаще встречались гипогликемические реакции (30 случаев) и повторные гипогликемии (20 случаев), что было статистически не значимым по сравнению с группой гликлазида и глимепирида ( $p>0,05$ ).

В основной группе наблюдались 14 эпизодов гипогликемии, которые происходили в период максимального действия ПСМ. Из представленной табл. 5 видно, что в основной группе, получающей глибенкламид, частота встречаемости гипогликемии была статистически выше ( $p<0,05$ ), чем в группах, получающих гликлазид и глимепирид.

Таблица 5

Частота эпизодов гипогликемии у пациентов контрольной и основной групп в зависимости от получаемого препарата сульфонилмочевины

Table 5

The frequency of episodes of hypoglycemia in patients of the control and main groups, depending on the sulfonylurea drug received

Признак	Группа гликлазида		Группа глибенкламида		Группа глимепирида		p
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	
<i>Контрольная группа</i>							
Гипогликемия	26	16,6	30	18,8	22	13,9	$p_1=0,760$ $p_2=0,742$
Повторная гипогликемия	16	61,5	20	66,6	15	68,1	$p_1=0,208$ $p_2=0,773$
<i>Основная группа</i>							
Гипогликемия	3	9,9	10	33,3	1	3,3	$p_1=0,029$ $p_2=0,003$ $p_3=0,301$
Повторная гипогликемия	0	0	0	0	0	0	$p_1=1,00$

Примечание:  $p_1$  – сравнение между группами 1 и 2;  $p_2$  – сравнение между группами 2 и 3;  $p_3$  – сравнение между группами 1 и 3. Сравнение между группами проводилось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Статистически значимым считался уровень  $p<0,05$ .

## Гипогликемические реакции до и после введения второго завтрака

Table 6

## Hypoglycemic reactions before and after the second breakfast

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

Примечание. В сравнении с исходными показателями:  $\chi^2$  МакНемара = 6,677;  $p < 0,01$ .

Наличие частых гипогликемических реакций у пациентов в контроле послужило поводом для снижения дозы ПСМ, что в последующем нормализовало гликемию через 2 ч после приема сахароснижающего препарата, но во второй половине дня привело к постпрандиальной гипергликемии. Данное обстоятельство требовало дальнейшей коррекции дозы ПСМ.

В основной группе для коррекции гипогликемии был введен дополнительный второй завтрак в количестве 1–1,5 ХЕ в период максимального действия препарата сульфонилмочевины. На фоне дополнительного приема 10–15 г углеводов у пациентов основной группы гипогликемия в дальнейшем не фиксировалась (табл. 6).

Известно, что препараты сульфонилмочевины являются сильными стимуляторами секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. В период их максимального действия (2–2,5 ч после приема препарата) может происходить гипогликемическая реакция, что требует приема второго завтрака в это время. Для предотвращения гипогликемии был назначен второй завтрак большим основной группы, после чего повторных эпизодов гипогликемии зафиксировано не было. В основной группе гипогликемические реакции чаще диагностировались в группе больных, принимающих глибенкламид, по сравнению с группами, которые принимали гликлазид и глимепирид. Глибенкламид является самым сильным стимулятором секреции инсулина, что связано с наибольшей аффинностью к SUR-1-рецепторам калиевых каналов в  $\beta$ -клетках. Поэтому глибенкламид обладает самым выраженным гипогликемическим эффектом среди всех сахароснижающих препаратов. Гипогликемическое действие глибенкламида продолжается при нормогликемии, гипергликемии и даже при гипогликемии. Поэтому при его приеме встречается больше всего гипогликемических реакций, а гипогликемия значительно увеличивает риск смерти. Исследование ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) показало, что смертность выше у больных с гипогликемией. Риск смерти повышается на 3,3% после возникшей гипогликемической реакции [7, 11]. При гипогликемии происходит активация контринсулярных гормонов (катехоламинов, адреналина, глюкагона, кортикостероидов), нарушаются процессы деполяризации миокарда, усиливается тромбогенез, активируются воспалительные интерлейкины, усиливается миокардиальная ишемия, что может привести к ОИМ, нарушениям ритма сердца и внезапной смерти [12]. При длительном стаже СД II типа и повторяющихся

гипогликемических состояниях происходит поражение автономной нервной системы, что приводит к снижению чувствительности к гипогликемическим состояниям. Нераспознанные гипогликемии несут значимую опасность для больного СД II типа. Больной теряет чувствительность к предвестникам гипогликемии, что может проявиться в последующем внезапной потерей сознания или сердечно-сосудистой катастрофой [13]. Нераспознанные гипогликемии встречаются у 10% больных СД II типа. При наличии у больного кардиальной нейропатии и снижения чувствительности к гипогликемии многократно увеличивается риск внезапной смерти [14].

**Выводы.** Основной причиной смерти больных СД II типа в течение года после перенесенного переднего ОИМ с зубцом Q является ХСН, повторный ИМ и НРС. Летальность выше среди пациентов, принимающих глибенкламид, что, возможно, связано с высокой частотой гипогликемии среди этих пациентов. Также в подгруппе, принимающей глибенкламид, реже всего причиной смерти является НРС, что, вероятно, связано с механизмом действия препарата. Летальные исходы встречаются значительно меньше в группе, где минимизированы риски получения повторных гипогликемических реакций.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Автор лично разработала концепцию, дизайн исследования. Окончательная версия рукописи одобрена автором. Автор не получала гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. DF Diabetes Atlas, 8th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2017. Available from: <https://www.idf.org/e-library/epidemiologyresearch/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>.
2. Остроумова О.Д., Голобородова И.В., Фомина В.М. Сердечно-сосудистые риски у больных сахарным диабетом II типа // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 3. – С.81–94. [Ostroumova O.D., Goloborodova I.V., Fomina V.M. Serdechno-sosudistyye riski u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa [Cardiovascular risk in type II diabetes patients.] Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2018; 17(3): 81–94. (In Russ.). DOI:10.15829/1728-8800-2018-4-81-94.]
3. Bertoluci MC, Rocha VZ. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. Diabetol Metab Syndr. 2017; 19(9): 70. DOI:10.1186/s13098-017-0270-9.

4. Avogaro A, Bonora E, Consoli A, et al. Glucose-lowering therapy and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome. *Diab Vasc Dis Res.* 2019; 16: 399-414. DOI: 10.1177/1479164119845612.
5. Hajar R. Diabetes as «Coronary Artery Disease Risk Equivalent»: A Historical Perspective. *Heart Views.* 2017; 18 (1): 34-37. DOI: 10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS\_37\_17.
6. Macisaac RJ, Jerums G. Intensive glucose control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *Heart Lung Circ.* 2010; 20(10): 647-654. DOI: 10.1016/j.hlc.2010.07.013.
7. 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<sup>+</sup> channels. *Journal Mol Pharmacol.* 2004; 65(5): 1198-1207. DOI: 10.1124/mol.65.5.1198.
8. Lee TF, Burt MG, Heilbronn LK, et al. Relative hyperglycemia is associated with complications following an acute myocardial infarction: a post-hoc analysis of HI-5 data. *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 16: 157. DOI: 10.1186/s12933-017-0642-3.
9. Bolk J, van der Ploeg T, Cornel JH, et al. Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2001; 79: 207-214.
10. Hanefeld M, Frier BM, Pistrosch F. Hypoglycemia and cardiovascular risk: is there a major link? *Diabetes Care.* 2016; 39: 205-209.
11. Иванова Л.А., Сокуева Х.Ю., Король И.В. Влияние второго завтрака на частоту гипогликемических состояний у больных сахарным диабетом II типа и острым инфарктом миокарда с зубцом Q, получающих препараты сульфонилмочевины // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, № 3. – С.33–39. [Ivanova LA, Sokueva HYu, Korol IV. Vliyaniye vtorogo zavtraka na chastotu gipoglikemicheskikh sostoyaniy u bol'nykh sakharnym diabetom II tipa i ostrym infarktomyokarda s zubtsom Q, poluchayushchikh preparaty sul'fonilmocheviny [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]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2019; 12(3): 33-39. (In Russ.)]. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(3).33-39.
12. Dluhi RG, McMahoan GT. Intensive Glycemic Control in the ACCORD and ADVANCE Trials. *N Eng J Med.* 2008; 358: 2630-2633. DOI: 10.1056/NEJMe0804182.
13. Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, et al. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2005; 48(1): 164-171. DOI:10.1007/s00125-004-1617-y.
14. Yang Sh, Park K, Zhou Yu. The Impact of Hypoglycemia on the Cardiovascular System: Physiology and Pathophysiology. *Angiology.* 2016; 67(9): 802-809. DOI: 10.1177/0003319715623400.