

КОРОТИНА
Мария Антоновна

**УПРАВЛЕНИЕ ГЛИКЕМИЕЙ НА СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ
ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ**

3.1.19. Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Самара - 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Починка Илья Григорьевич

Официальные оппоненты:

Бабенко Алина Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонифицированной профилактики Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», профессор кафедры эндокринологии Института медицинского образования.

Бирюкова Елена Валерьевна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита диссертации состоится «19» сентября 2023 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.05 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, доцент

Губарева Ирина Валерьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) является серьезной медико-социальной проблемой, что обусловлено его высокой распространенностью (в Российской Федерации – 5% населения), неуклонной тенденцией к росту числа больных, высокой инвалидизацией и влиянием на смертность. Наличие СД2 ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, в частности риск развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) в 2,0-2,5 раза выше, чем в общей популяции [Roman G., 2021]. По данным различных регистров не менее 25-30% всех больных ОИМ, страдают СД2 [Калашников В.Ю., 2019, Milazzo V., 2021]. При этом летальность при ОИМ у больных СД2 несмотря на использование современных реперфузионных технологий остается в 1,5-2,0 раза выше, чем у лиц, не имеющих диабета [Стронгин Л.Г., 2018].

Имеются многочисленные наблюдения, демонстрирующие ассоциацию между повышенным уровнем гликемии и неблагоприятным прогнозом при инфаркте миокарда [Uprig H., 2022]. В экспериментальных работах [Salvatore T., 2022] выявляется прямое негативное влияние острой гипергликемии на различные процессы, которые потенциально могут обуславливать ухудшение прогноза при ОИМ. При этом гипергликемия при ОИМ может оказаться не столько повреждающим фактором, сколько маркером тяжести ОИМ и его осложнений [Swieszkowski S.P., 2022]. Имеются противоречивые данные о возможности улучшить прогноз при ОИМ путем активной коррекции гипергликемии [Negreiros P.H., 2019]. К тому же в работах, посвященных этому вопросу, чаще всего исследуется контроль гликемии в течение первых суток, связь между уровнем гликемией в течение всего госпитального этапа и прогнозом при ОИМ, как правило, остается за пределами интереса исследователей.

Управление гликемией во время госпитализации по поводу ОИМ имеет известные сложности. На сегодняшний день существует консенсус по целевому диапазону гликемии и способах его достижения [Дедов И.И., 2021], однако отсутствуют четкие критерии выбора вариантов гликемического контроля у больных ОИМ и СД2 с учетом клинической неоднородности, обусловленной многообразием вариантов как СД2, так и ОИМ, а также наличием осложнений этих заболеваний. При этом можно предположить, что дифференцированный подход к управлению гликемией позволит не только более надежно поддерживать целевой уровень гликемии, но и окажет позитивное влияние на прогноз при ОИМ у больных СД2.

Изложенные выше факты определяют актуальность дальнейшего изучения вопроса о влиянии управления гликемией на стационарном этапе лечения ОИМ на прогноз у больных СД2.

Степень разработанности темы исследования

Негативное влияние различных параметров дисгликемии на сосудистую стенку при ОИМ детально изучено и находит свое подтверждение в различных экспериментальных и клинических исследованиях, что широко освещается в литературе. [Аметов, А.С., 2016, Alfieri V., 2021]. Значение гипергликемии при поступлении как предиктора неблагоприятного исхода при ОИМ является общепризнанным [Cui K., 2022, Shahid M., 2020]. Исследование DIGAMI [Malmberg K., 1995] продемонстрировало улучшение прогноза больных при назначении инсулинотерапии для управления гликемией при ОИМ, но более поздние работы DIGAMI 2 [Malmberg K., 2005] и HI-5 study [Cheung N.W., 2006] преимущества инсулинотерапии не выявили. В исследовании NICE-SUGAR [Finfer S., 2009] изучался оптимальный уровень гликемии у госпитализированных больных СД в критических состояниях, включая ОИМ. Было обнаружено, что стратегия поддержания эугликемии (4,5-6,0 ммоль/л) сопровождалась многократным повышением риска

гипогликемии и ухудшением прогноза по сравнению с более мягким режимом контроля гликемии с целевым уровнем $< 10,0$ ммоль/л. Признается, что острый коронарный синдром не является обязательным показанием для перевода на инсулинотерапию и предусматривается возможность применения таблетированных сахароснижающих препаратов (ТСП) [Дедов И.И., 2021], но эффективность и безопасность применения современных классов (ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, агонисты глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа) продолжает изучаться, открытой остается дискуссия относительно применения метформина при ОИМ.

Цель исследования

Разработать дифференцированный подход к управлению гликемией у больных сахарным диабетом 2 типа во время стационарного лечения по поводу острого инфаркта миокарда с учетом фенотипических особенностей пациентов.

Задачи исследования

1. Выявить влияние гликемического контроля у больных СД2 на течение и прогноз ОИМ и определить критическое значение времени пребывания гликемии в целевом диапазоне (hTIR, «hospital time in range»), ассоциированное с благоприятным прогнозом.
2. Изучить факторы, определяющие качество гликемического контроля у больных СД2 во время стационарного лечения по поводу ОИМ.
3. Разработать критерии фенотипов больных СД2 и ОИМ, требующих различных подходов к управлению гликемией во время стационарного лечения.
4. Оценить безопасность и качество гликемического контроля при применении метформина у больных СД2 во время стационарного лечения ОИМ.
5. Исследовать влияние дифференцированного подхода к управлению гликемией у больных СД2 на качество гликемического контроля во время стационарного лечения по поводу ОИМ и прогноз в течение 12 месяцев.

Научная новизна

В исследовании впервые показана связь между временем пребывания гликемии в целевом диапазоне у больных СД2 во время стационарного лечения по поводу ОИМ и прогнозом в течение 12 месяцев.

Впервые определено минимальное значение времени пребывания гликемии в целевом диапазоне, ассоциированное с более благоприятным прогнозом.

Впервые изучены факторы, определяющие время пребывания в целевом диапазоне гликемии у больных СД2 во время стационарного лечения ОИМ.

В работе впервые определены критерии фенотипов больных СД2 и ОИМ, нуждающихся в различных подходах к управлению гликемией.

Впервые предложен дифференцированный подход к управлению гликемией при ОИМ у больных СД2 в зависимости от определенного фенотипа и доказано преимущество такого подхода.

Впервые разработана программа для ЭВМ:

«Программа, определяющая фенотип пациента и способ управления гликемией при сочетании сахарного диабета 2 типа и острого инфаркта миокарда в течение госпитализации» (Заявка на государственную регистрацию программы для ЭВМ №2023662643 от 09.06.2023 г.; авторы Коротина М.А., Починка И.Г., Фролов А.А.)

Теоретическая значимость работы

1. Установлено, что гипергликемия у больных СД2 во время стационарного лечения по поводу ОИМ включает стрессорный компонент и собственно диабетическую составляющую. Исходя из понимания дуалистической природы этого явления, доказано, что гипергликемия, с одной стороны, является маркером тяжести ОИМ и предиктором неблагоприятного прогноза, с другой стороны, гипергликемия является механизмом повреждения, определяющим особенности течения патологических процессов при ОИМ.

2. Доказано, что активное управление гликемией, основанное на дифференцированном подходе, сопровождается не только улучшением показателей гликемического контроля, но и способно оказывать влияние на прогноз.

Практическая значимость работы

1. Показано значение времени пребывания гликемии в целевом диапазоне во время стационарного лечения по поводу ОИМ как критерия качества гликемического контроля и определено его критическое значение ($hTIR > 55\%$).

2. Определены критерии фенотипов больных СД2 и ОИМ, нуждающихся в различных подходах к управлению гликемией.

3. Разработаны принципы и алгоритм дифференцированного подхода к управлению гликемией у больных СД2 во время стационарного лечения по поводу ОИМ.

4. Доказана безопасность применения метформина у больных ОИМ за пределами 48 часов после применения йодсодержащих контрастных веществ.

5. Выяснено, что приблизительно каждый четвертый больной СД2 во время стационарного лечения по поводу ОИМ не требуют назначения инсулинов.

6. Показано, что у больных СД2 при возникновении показаний к назначению инсулинотерапии во время стационарного лечения по поводу ОИМ, применение инсулинов в виде базис-болюсной терапии должно быть минимально необходимым по продолжительности и его целесообразно прекратить сразу после разрешения факторов, ограничивающих применение ТСП. Продемонстрировано, что необоснованная пролонгация инсулинотерапии не приводит к улучшению качества гликемического контроля и сопровождается дополнительными рисками для больных.

7. Разработан и апробирован протокол базис-болюсной инсулинотерапии во время стационарного лечения по поводу ОИМ для больных СД2, получающим до госпитализации ТСП.

8. Продемонстрированы возможности и выявлены ограничения использования непрерывного мониторингирования уровня глюкозы у больных СД2 во время госпитализации по поводу ОИМ.

Положения, выносимые на защиту

1. Гипергликемия у больных СД2 во время стационарного лечения ОИМ является не только маркером тяжести ОИМ и предиктором прогноза, но и повреждающим фактором, определяющим течение патологических процессов при ОИМ и детерминирующим исходы в течение 12 месячного наблюдения.

2. Многообразие вариантов клинического течения СД2, ОИМ и их осложнений обуславливает неоднородность группы больных с сочетанной патологией и определяет наличие трех фенотипов пациентов, нуждающихся в различных подходах к управлению гликемией во время стационарного лечения: 1) назначение инсулина на весь период госпитализации, 2)

назначение инсулина с последующим возможным переходом на ТСП и 3) назначение ТСП без использования инсулинов.

3. Дифференцированный подход к управлению гликемией, основанный на определении фенотипа и следовании формальному правилу при назначении сахароснижающей терапии, сопровождается более качественным гликемическим контролем во время госпитализации по сравнению с группой контроля, в которой сахароснижающее лечение не регламентировалось конкретными критериями.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточных по своему объему данных и количеству материала, современных методах исследования и статистической обработке данных.

Материалы исследования были представлены в виде устных и постерных докладов на VI Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием «VolgaMedScience», V Всероссийской научно-практической конференции РКО с международным участием: Кардиологическом форуме «Практическая кардиология: достижения и перспективы», 2 кардиологических форумах с международным участием «Неделя здорового сердца в Нижнем Новгороде», 2 межрегиональных научно-практических конференциях ПФО «Сахарный диабет и другие аспекты современной эндокринологии», VI межрегиональной научно-практической конференции: «Вограликовские чтения. Один пациент — командное решение» (г. Нижний Новгород, 2020-2022 г.), V, VI научно-практических конференциях Регионального сосудистого центра №1 (г. Дзержинск, 2020, 2022 г.), 11-я Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (г. Самара, 2022 г.), Межрегиональной конференции молодых ученых с международным участием "Сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра" (г. Саратов, 2022 г.), на 3 всероссийских диабетологических и эндокринологических конгрессах (г. Москва 2021, 2022, 2023 г.), на 2 российских национальных кардиологических конгрессах (г. Санкт-Петербург, 2021, г. Казань 2022 г.).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседании кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (20.04.2023 г.).

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены и используются в практике ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №13 Автозаводского района» г. Нижнего Новгорода. Основные научно-практические положения работы применяются в обучении ординаторов-эндокринологов на кафедре эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автором обоснована цель и задачи исследования, выбран методологический подход к их решению, определены положения, выносимые на защиту. Им проводились сбор и обработка первичного материала, обследование и лечение пациентов, проводилось непрерывное мониторирование глюкозы. Автором самостоятельно проведен анализ полученных результатов, сформулированы выводы, практические рекомендации и подготовлены публикации по результатам проведенной работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.19. Эндокринология, а именно: разработка научных, методологических и клинических подходов в диагностике заболеваний эндокринной системы с использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных, других методов исследования и современных технологий.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования опубликовано 12 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, из них 1 статья в журнале, входящем в базу данных SCOPUS.

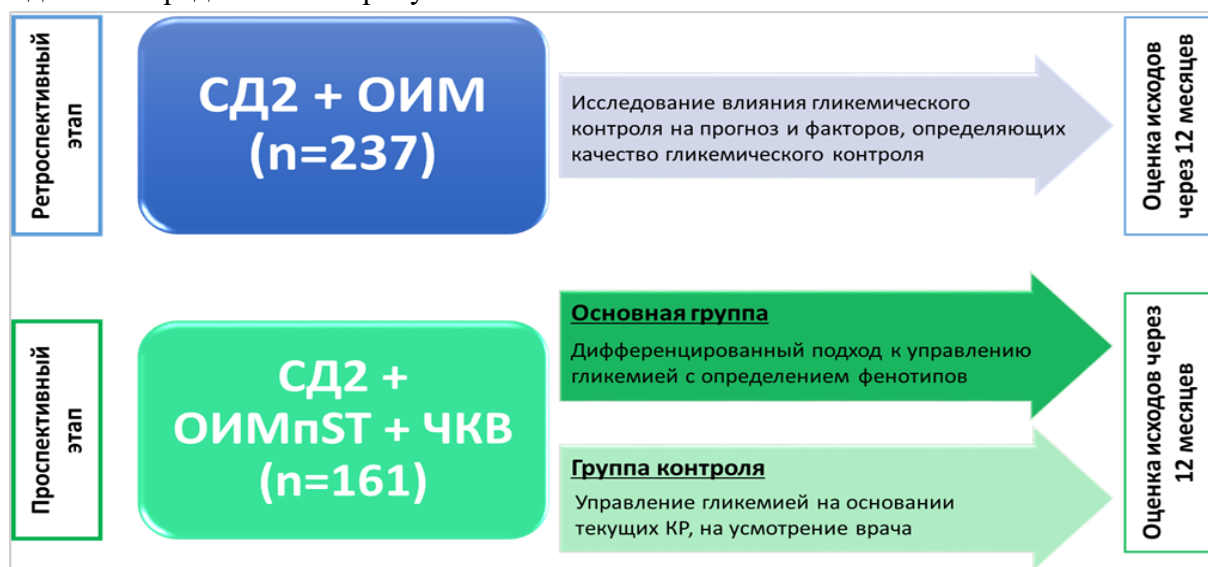
Объем и структура работы

Диссертация изложена на 125 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах, двух глав, отражающих результаты собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 27 таблицами и 27 рисунками. Список литературы включает 145 источников, из которых – 28 отечественных авторов и 117 - зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для выполнения поставленных задач исследование проводилось в два этапа. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Примечание. СД2 – сахарный диабет 2 типа, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОИМпST – острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Первый этап – ретроспективный. Изучение влияния компонентов дисгликемии в течение стационарного лечения острого инфаркта миокарда на прогноз у больных сахарным диабетом 2 типа.

Тип исследования – одноцентровое когортное. Включены 237 больных ОИМ и сопутствующим СД2, последовательно госпитализированные в Региональный сосудистый центр (РСЦ) на базе «Городской клинической больницы №13 Автозаводского района г. Нижнего

Новгорода» в течение 200 дней с 01.01.2018 по 19.07.2018 года. Оценка отдаленных исходов проводилась в течение года после выписки из стационара. На основании анализа данных сформирована концепция дифференцированного подхода к управлению гликемией, основанная на выделении трех фенотипов больных СД2, госпитализированных по поводу ОИМ.

В течение 7 месяцев наблюдения всего было госпитализировано 927 пациентов с ОИМ, в 237 случаях выявлен СД2 (26 %), эти пациенты и составили исследуемую когорту. Средний возраст пациентов исследуемой когорты составил 68 ± 11 лет. В группе наблюдения преобладают женщины (59 % больных). Селективная коронарография (СКГ) проведена в 73 % случаев. При проведении СКГ, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) было осуществлено в 78 % случаев. Длительный стаж сахарного диабета (более 10 лет) был у 67 (28 %) пациентов. Диагноз впервые выявленного СД был выставлен во время текущей госпитализации в 37 (16 %) случаях. Исходно до госпитализации инсулинотерапию получали 53 (22 %) человека.

Второй этап – проспективный. Оценка влияния дифференцированного подхода у больных СД2 во время стационарного лечения ОИМ на гликемический контроль и исходы.

Тип исследования второго этапа - одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование. Критерии включения: больные СД2, последовательно госпитализированные в Региональный сосудистый центр «Городской клинической больницы №13» г. Нижнего Новгорода в связи с ОИМ с подъёмом сегмента ST, подвергнутые ЧКВ и подписавшие информированное согласие, в течение 8 месяцев 2021 года. Больных распределяли в основную группу и группу контроля в соотношении 2:1. Рандомизацию проводили с помощью on-line программы ЭВМ, генерирующей случайные числа (<https://xn--80akjcielidvhr6cf.xn--plai/>). Если выпадающее число не делилось без остатка на 3, то пациент включался в основную группу, при выпадении числа, делящегося без остатка на 3, больного относили к группе контроля. Включение в исследование ограничивалось 8 месяцами, по истечении этого срока включение пациентов было прекращено. Критерии исключения: случаи с досрочной летальностью. Общее количество включенных пациентов составило 161, из них основную группу составили 102 человека, группу контроля – 59. Клиническая характеристика исследуемой когорты представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика основной и контрольной групп пациентов исследуемой когорты

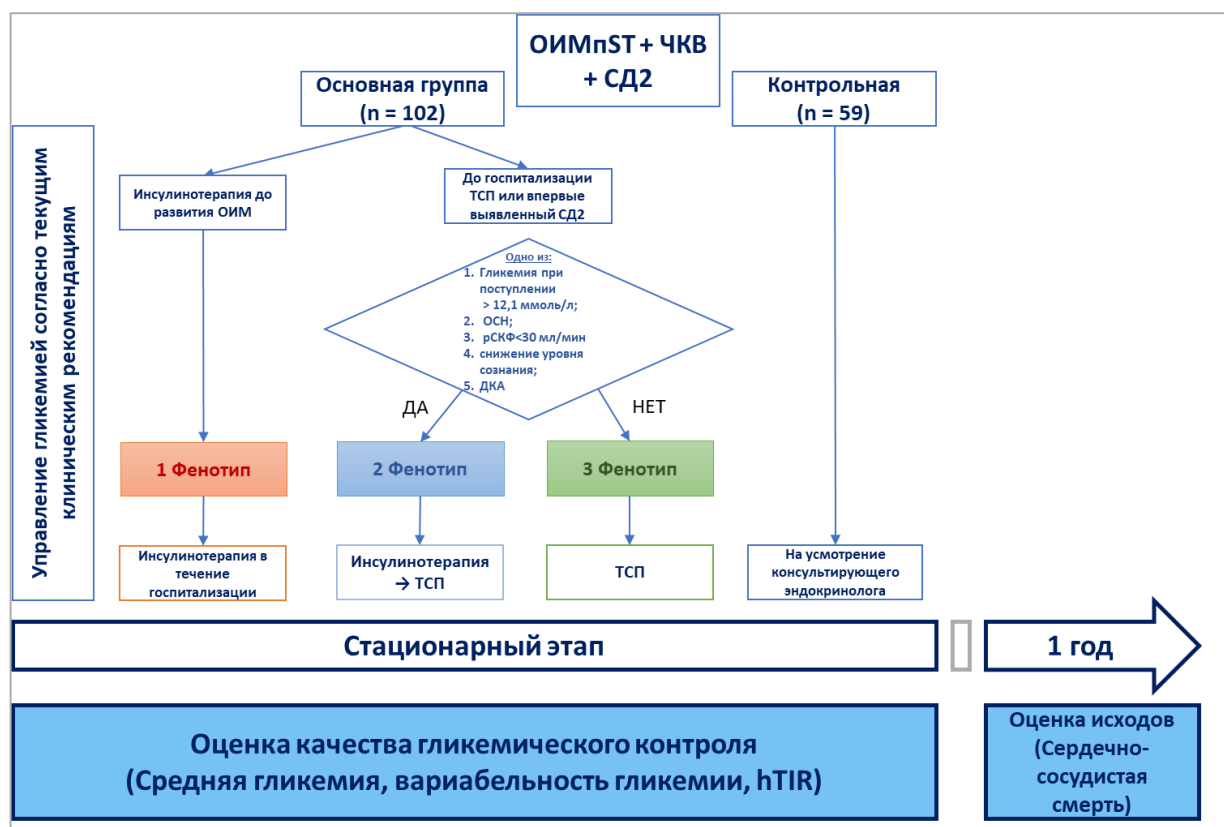
Параметр		Основная (n=102)	Контрольная (n=59)	p
Возраст, годы		65 ± 9	68 ± 9	0,080*
Мужчины / женщины, n (%)		48 (47 %) / 54 (53 %)	25 (42 %) / 34 (58 %)	0,565**
Срок госпитализации от момента начала симптомов, n (%)	< 2 часов	13 (13 %)	6 (10 %)	0,267**
	2-12 часов	64 (63 %)	29 (49 %)	
	12- 24 часа	16 (15 %)	14 (24 %)	
	> 24 часов	9 (9 %)	10 (17 %)	
Инфаркт-связанная артерия, n (%)	ПНА	41 (40 %)	30 (51 %)	0,306**
	ОА	16 (16 %)	4 (7 %)	
	ПКА	41 (40 %)	23 (39 %)	
Достигнутый кровоток по TIMI < 3 баллов		6 (6 %)	9 (15 %)	0,237**
Острая сердечная недостаточность	ОЛЖН	9 (9 %)	7 (12 %)	0,534**
	Кардиогенный шок	10 (10 %)	1 (2 %)	0,049**
Фибрилляция предсердий, n (%)		12 (12 %)	4 (7 %)	0,308**

Предшествующий инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)		18 (18 %)	8 (14 %)	0,497**
ОНМК в анамнезе, n (%)		14 (14 %)	8 (14 %)	0,148**
Длительность СД2, годы		7 [1; 10]	7 [0,1; 13]	0,876***
Впервые выявленный СД2, n (%)		16 (16 %)	9 (15 %)	0,239**
HbA1c, %		8,1 ± 1,8	8,2 ± 1,8	0,868*
ИМТ, кг/м ²		30,7 [27,7; 35,4]	29,9 [27; 33,7]	0,328***
Предшествующая сахароснижающая терапия, n (%)	Инсулин	22 (22 %)	11 (19%)	0,735**
	Метформин	54 (53 %)	35 (59 %)	0,334**
	Препараты СМ	45 (45 %)	22 (37 %)	0,821**
	иДПП-4	8 (8 %)	6 (10 %)	0,410**
	иНГЛТ-2	5 (5 %)	0 (0 %)	0,229**
Сахароснижающая терапия в течение госпитализации, n (%)	Инсулин	76 (75 %)	45 (76 %)	0,700**
	Метформин	73 (72 %)	26 (44 %)	<0,001**
	Препараты СМ	55 (54 %)	22 (37 %)	0,042**
	иНГЛТ-2	44 (43 %)	7 (12 %)	<0,001**
Лабораторные показатели	Гемоглобин, г/л	134,6 ± 17,9	132,8 ± 17,8	0,534*
	Лейкоциты, *10 ⁹ /л	10,3 [8,4; 12,3]	10,8 [9,4; 13,6]	0,077***
	Креатинин при поступлении, мкмоль/л	83,9 [73; 113]	86,1 [75,8; 104]	0,801***
	рСКФ при поступлении, мл/мин	69,2 ± 24	69,3 ± 23,3	0,971*
	Креатинин через 48 часов после ЧКВ, мкмоль/л	86,7 [77,1; 109,9]	94,8 [80,9; 122,5]	0,279***
	рСКФ через 48 часов после ЧКВ, мл/мин	66 ± 22,1	62 ± 21,2	0,255*
	АЛТ, Ед/л	27,3 [20,5; 41,3]	29,4 [22,3; 42]	0,596***
	Билирубин общий, мкмоль/л	10,9 [8,6; 15,1]	11,4 [9,1; 16,2]	0,455***
	Общий холестерин, ммоль/л	4,8 ± 1,3	5,2 ± 1,4	0,151*
	ЛПНП, ммоль/л	3,3 ± 1,0	3,4 ± 0,9	0,523*
	Триглицериды, ммоль/л	1,8 [1,3; 2,4]	1,8 [1,4; 2,7]	0,915***
	Калий, ммоль/л	4,3 [4; 4,7]	4,2 [4; 4,6]	0,772***
	СРБ, г/л	23,5 [9,8; 73,2]	22,6 [9,9; 62,9]	0,688***
	Максимальный уровень тропонина I, пг/мл	32000 [14520; 50000]	41295 [12456; 50000]	0,550***
	NT-proBNP, пг/мл	460 [120; 888]	206 [64; 551]	0,323***
	Протеинурия, мг/дл	0 [0; 0,3]	0,1 [0; 0,3]	0,370***
	МАУ, n (%)	27 (26 %)	10 (17 %)	0,167**
	Кетоз при поступлении, n (%)	43 (42 %)	30 (51 %)	0,311**
	Кетоз на 3 сутки, n (%)	11 (11 %)	6 (10 %)	0,966**
ЭХО-КГ	ФВ ЛЖ, %	45,5 ± 7,9	46 ± 8,4	0,714*
	КДО, мл	115 ± 31	116 ± 39	0,827*
	ЛП, макс. в мм	51,9 ± 6,2	52,4 ± 5,3	0,620*
	СДЛА, мм рт ст	39,8 ± 10,3	40,4 ± 15,6	0,805*
	Митральная регургитация 3-4 степени	4 (4 %)	0 (0 %)	0,129**

	Аортальный стеноз	7 (7 %)	1 (2 %)	0,157**
	Аневризма ЛЖ	6 (6 %)	4 (7 %)	0,863**
	Тромб ЛЖ	7 (7 %)	5 (8 %)	0,603**
Лечение ОИМ	Догоспитальная ТЛТ, n (%)	18 (18 %)	6 (10 %)	0,199**
	Ацетилсалициловая кислота, n (%)	102 (100 %)	58 (98 %)	0,190**
	Клопидогрель, n (%)	67 (66 %)	38 (64 %)	0,870**
	Тикагрелор, n (%)	42 (41 %)	24 (41 %)	0,950**
	НФГ, n (%)	93 (91 %)	56 (95 %)	0,384**
	НМГ, n (%)	11 (11 %)	7 (12 %)	0,834**
	Статины, n (%)	97 (95 %)	57 (97 %)	0,650**
	ИАПФ, n (%)	97 (95 %)	49 (83 %)	0,011**
	БРА, n (%)	4 (4 %)	13 (22 %)	<0,001**
	β-блокаторы, n (%)	100 (98 %)	57 (97 %)	0,575**
	АМКР, n (%)	33 (32 %)	31 (53 %)	0,012**
	Фуросемид, n (%)	23 (23 %)	11 (19 %)	0,559**

Примечание. ПНА – передняя нисходящая артерия, ОА – огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия, TIMI - Thrombolysis In Myocardial Infarction, ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД2 – сахарный диабет 2 типа, HbA1c – гликированный гемоглобин, ИМТ – индекс массы тела, СМ – сульфонилмочевина, иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа, иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, СРБ – С-реактивный белок, NT-proBNP – натрийуретический пептид, МАУ – микроальбуминурия, ЭХО-КГ – эхокардиография сердца, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДО – конечный диастолический объем, ЛП – левое предсердие, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ТЛТ – тромболитическая терапия, НФГ – нефракционированный гепарин, НМГ – низкомолекулярные гепарины, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов (* – t-тест, ** – χ^2 Pearson, *** – Mann-Whitney)

Интерквартильный интервал включения составил 15 [9; 15] часов от момента поступления. До включения в исследование контроль гликемии проводился в соответствии с текущими рекомендациями дежурными реаниматологами. В основной группе применялся дифференцированный подход к управлению гликемией, основанный на определении фенотипа пациента с ОИМ, страдающего СД2. Дизайн проспективного этапа исследования представлен на рисунке 2.



Примечание. ОИМпST – острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство СД2 – сахарный диабет 2 типа, ОСН – острая сердечная недостаточность, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ДКА – диабетический кетоацидоз, ТСП – таблетированные сахароснижающие препараты, SD – стандартное отклонение, hTIR – время в целевом диапазоне в течение стационарного этапа лечения

Рисунок 2. Дизайн проспективного этапа исследования

Критерии распределения пациентов основной группы по фенотипам. Первый фенотип составили пациенты, получавшие до госпитализации регулярное сахароснижающее лечение инсулинами как в виде монотерапии, так и в сочетании с ТСП. Ко второму фенотипу относили пациентов, имеющих один из следующих признаков или их сочетание: 1) первое значение гликемии > 12,1 ммоль/л, 2) острая сердечная недостаточность (острая левожелудочковая недостаточность, кардиогенный шок), 3) скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин, 4) нарушение сознания, 5) кетоацидоз. Третий фенотип составили пациенты, не имеющие критериев 1 и 2-го фенотипов.

Сахароснижающую терапию в основной группе проводили по следующим правилам: больным с первым фенотипом применяли инсулинотерапию в течение всего стационарного лечения. Пациентам с вторым фенотипом применяли инсулинотерапию с возможным последующим переходом на ТСП. Больным с третьим фенотипом назначались ТСП.

Практика инсулинотерапии. При применении инсулинотерапии больным первого и второго фенотипа использовали следующее правило: при первом значении гликемии выше 17,0 ммоль/л назначалась непрерывная внутривенная инфузия инсулина короткого действия с расчетом скорости введения по динамике гликемии (частота контроля - 1 раз в час) с последующим переходом базис-болюсную терапию. Базис-болюсная терапия проводилась с использованием двух инъекций в сутки инсулина NPH и инсулина короткого действия перед каждым основным приемом пищи с расчетом общей суточной дозы инсулина, исходя из суточной дозы инсулина до госпитализации (при первом фенотипе), длительности заболевания

СД2 и массы тела, и расчетом добавочной дозы инсулина короткого действия, исходя из текущего уровня гликемии.

Практика назначения ТСП. Решение о возобновлении ТСП у больных со вторым фенотипом принималось по мере разрешения преходящих факторов, ограничивающих их применение: купирования острой сердечной недостаточности, появление возможности приема пищи, повышение рСКФ до исходного уровня $\pm 10\%$ (но не менее 30 мл/мин), отсутствие кетонов в моче, отсутствии признаков острого повреждения печени. Больным с третьим фенотипом ТСП (за исключением метформина и ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2)) могли назначаться уже в течение первых суток пребывания в стационаре. При выборе ТСП и их дозы больным второго и третьего фенотипов ориентировались на терапию, которую пациент использовал до госпитализации с учетом ограничений к конкретным препаратам по рСКФ. Метформин и иНГЛТ-2 назначались не ранее чем через 48 часов после введения рентгеноконтрастных препаратов с учетом результатов повторного исследования рСКФ, АЛТ, кетонов в моче. Алгоритм определения фенотипа пациента в основной группе представлен на рисунке 2.

В группе контроля сахароснижающая терапия проводилась на основе текущих клинических рекомендаций – при стойкой гликемии более 10 ммоль/л показана инсулинотерапия, наличие ОИМ не являлось обязательным показанием для перевода на инсулинотерапию и пациенты могли получать ТСП, показания для назначения инсулинотерапии в целом такие же, как у больных без ОКС [Дедов И.И., 2021]. В группе контроля решение эндокринолога по сахароснижающей терапии в отличие от основной группы не регламентировалось более четкими критериями. Использование метформина и иНГЛТ-2 в соответствии со стандартными операционными процедурами стационара было возможно за пределами 48 часов после введения йодсодержащих контрастных препаратов. Оценка отдаленных исходов через год после выписки из стационара.

Исследование общего анализа крови выполнялось на автоматическом анализаторе «CELL-DYN Ruby» («Abbott», США), общего анализа мочи и исследование на кетонурию – на автоматическом анализаторе «URISCAN PRO» (Южная Корея). Исследования биохимических анализов крови (уровень глюкозы в венозной плазме, аланинаминотрансфераза, креатинин, общий билирубин, общий холестерин) проводились на автоматическом биохимическом анализаторе «OLYMPUS AU 400» (OLYMPUS, Япония). Скорость клубочковой фильтрации определялась с помощью расчетного метода по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) исследовался на аппарате «Architect i2000» (Abbott, США). Показатели кислотно-щелочного состояния и уровень лактата исследовались с помощью аппарата ABL 800 flex (Radiometer, Дания). Уровень гликированного гемоглобина определялся на автоматическом биохимическом анализаторе «OLYMPUS AU 400» (OLYMPUS, Япония). Для контроля гликемии использовались глюкометры Accu-Check Active (Roche, Швейцария) и SD-Check Gold (SD-Biosensor, Республика Корея). Непрерывное мониторирование уровня глюкозы проводилось 44 пациентам с помощью аппарата непрерывного флэш-мониторинга глюкозы FreeStyle Libre, (Abbott Laboratories, США).

Анализ гликемического контроля по следующим показателям: средней гликемии, стандартному отклонению (Standard Deviation, SD), количеству случаев гипогликемии (уровень глюкозы $< 3,9$ ммоль/л), коэффициенту вариации (Coefficient of Variation, CV), доле измерений гликемии в пределах целевого диапазона 6,1–10,0 ммоль/л во время госпитализации («hospital Time In Range», hTIR). Расчет параметров variability гликемии (ВГ) производился с

помощью калькулятора EasyGV, доступного для скачивания на сайте www.easygv.co.uk. Для оценки показателей ВГ использовались следующие показатели: SD (Standard Deviation) – стандартное отклонение, CV (Coefficient of Variation) - коэффициент вариации, CONGA (Continuous Overlapping Net Glycemic Action) - 2-часовой индекс длительного повышения гликемии, LI (Lability Index) - индекс лабильности, HBGI (High Blood Glucose Index) - индекс риска гипергликемии, LBGI (Low Blood Glucose Index) - индекс риска гипогликемии, MAG (Mean Absolute Glucose rate of change) - скорость изменений уровня глюкозы.

Электрокардиография пациентам проводилась в 12 стандартных отведениях с помощью аппарата EDAN SE-12 («EDAN», Китай). При анализе электрокардиограммы использовались стандартные расчеты продолжительности интервалов и амплитуды зубцов. Эхокардиография сердца проводилась с помощью ультразвуковых сканеров «LOGIQ 5 EXPERT» (GE, США).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ STATISTICA 10 («TIBCO», США) и MedCalc 18.6 («MedCalc software», Бельгия). Характер распределения количественных данных оценивался при помощи теста Колмогорова – Смирнова. Количественные данные с нормальным распределением были представлены в виде среднего и стандартного отклонения $\text{Mean} \pm \text{SD}$. При описании количественных данных с распределением, отличающимся от нормального, использовались медиана и интерквартильные интервалы Median [Q1; Q3].

В двух независимых группах для оценки достоверности отличия количественных данных использовался Student's t-test (для нормального распределения), тест Mann-Whitney (при распределении, отличающемся от нормального), тест Wilcoxon (в двух зависимых группах). При сравнении долей в независимых выборках использовался χ^2 (Хи-квадрат) Pearson. Проведение корреляционный анализ осуществлялось с помощью метода Spearman. При оценке качества бинарной классификации (для оценки диагностического теста, поиска точки отсечения) использовался ROC - анализ (receiver operating characteristic). Для исследования выживаемости использовался метод Kaplan-Meier, сравнение выживаемости в двух группах проводилось с помощью теста Gehan – Wilcoxon, многофакторный анализ выживаемости проводился с помощью модели пропорционального риска (регрессионного анализа по Cox).

Для всех видов статистического анализа рассчитывали р-значение: критический уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Прогностическое значение гликемического контроля у больных сахарным диабетом 2 типа во время стационарного лечения острого инфаркта миокарда

Во время госпитализации по поводу ОИМ из 237 пациентов скончались 34 человека. Таким образом, госпитальная летальность составила 14 %. Для сравнения за этот же период времени из 690 пациентов с ОИМ, не имеющих сахарного диабета смерть в стационаре наступила в 38 случаях (летальность составила 6 %, $p < 0,001$, χ^2 Pearson). На 365 день от момента госпитализации из 203 выписанных пациентов с СД2 смерть наступила 19 случаях (9 %), таким образом общее число смертельных исходов в течение 1 года с учетом случаев смерти во время госпитализации составило 53 (22 %).

У больных с острой сердечной недостаточностью (ОСН) уровень гликемии при поступлении был выше и составил $16,7 \pm 7,1$ vs $12,6 \pm 1,9$ ммоль/л у больных ОИМ без ОСН, ($p < 0,001$, t-test).

При оценке факторов, ассоциированных с неблагоприятным исходом в течение времени наблюдения (дискриминантный анализ, $p < 0,001$), были выделены следующие: проведение ЧКВ, наличие ОШ, уровень фракции выброса левого желудочка, уровень скорости клубочковой фильтрации, время пребывания гликемии в течение госпитализации («hospital time in range», hTIR) в диапазоне 6,1 – 10,0 ммоль/л. При проведении ROC-анализа (рисунок 3) была определена оптимальная точка отсечения для времени пребывания гликемии в диапазоне целевых значений гликемии во время стационарного лечения hTIR (6,1 – 10,0 ммоль/л) в отношении неблагоприятного исхода, она составила 0,55 (чувствительность 83 % и специфичность 45 %). Таким образом, если у больного СД2 hTIR > 55 % в диапазоне гликемии 6,1 – 10,0 ммоль/л во время стационарного лечения по поводу ОИМ, то шансы неблагоприятного исхода уменьшаются. Из 92 больных, имеющих hTIR > 55 %, смерть в течение года наступила в 9 случаях (10 %), из 145 больных, имеющих hTIR ≤ 55 % во время стационарного лечения, смерть наступила в 43 случаях (30 %), ($p < 0,001$, χ^2 Pearson).

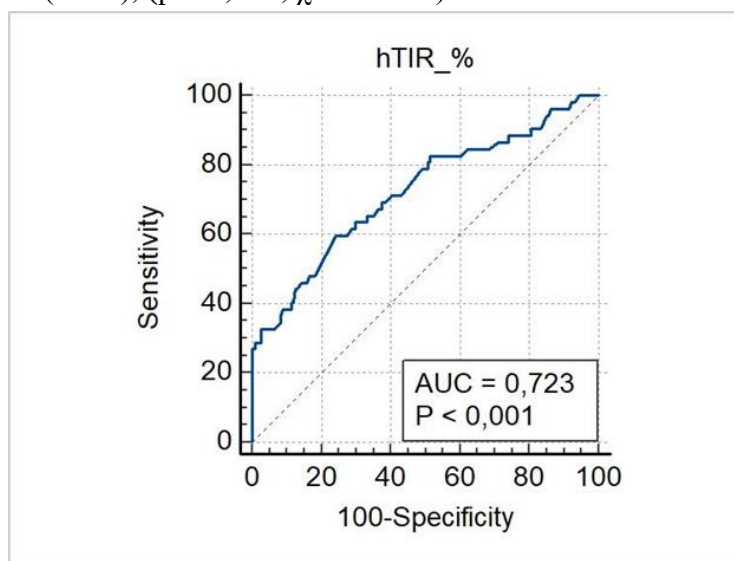


Рисунок 3 – Результаты ROC-анализа hTIR в отношении смерти в течение 12 месяцев (AUC 0,72, 95% ДИ 0,66-0,78)

Достоверная ассоциация между временем в диапазоне гликемии 6,1 – 10,0 ммоль/л во время стационарного лечения и прогнозом в течение 12 месяцев выявлялась не только в общей когорте пациентов, но также и в подгруппе больных, подвергнутых ЧКВ (рисунок 4).

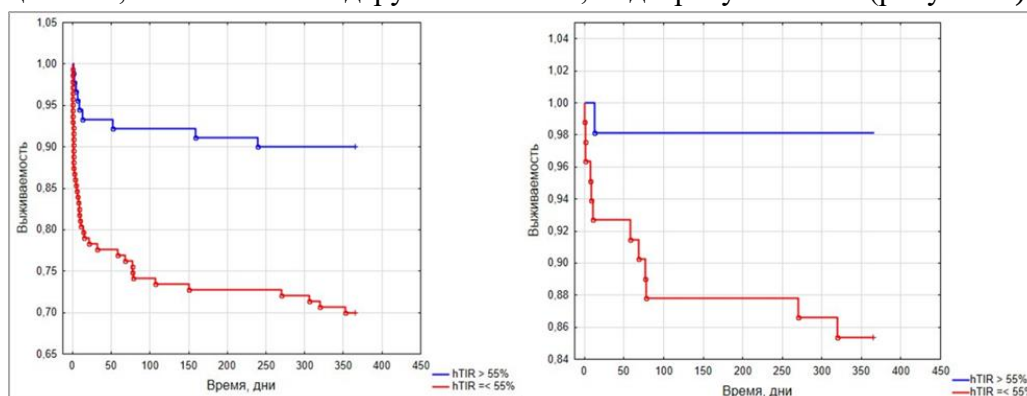


Рисунок 4 – Кривые выживаемости (Kaplan-Meier) пациентов с различным гликемическим статусом А) в общей когорте ($p < 0,001$, Gehans` Wilcoxon test), Б) в подгруппе с выполненным ЧКВ ( $p = 0,015$ , Gehans` Wilcoxon test)

При проведении многофакторного анализа достижение $hTIR > 55\%$ измерений в диапазоне гликемии 6,1 - 10,0 ммоль/л сопровождается 3-кратным снижением риска наступления летального исхода в течение 12 месяцев после выписки из стационара (таблица 2).

Таблица 2 – Результаты многофакторного регрессионного анализа выживаемости в течение 12 месяцев (модель пропорциональных рисков Сох, $p < 0,001$)

Параметр	ОР	95% ДИ ОР	p
Выполнение ЧКВ	0,28	0,15 - 0,54	$< 0,001$
ОЛЖН и/или кардиогенный шок	5,71	3,14 – 10,4	$< 0,001$
ФВ ЛЖ $< 40\%$	1,65	0,93 - 2,95	0,088
$hTIR$ 6,1 - 10,0 ммоль/л $> 55\%$	0,3	0,14 – 0,61	$< 0,001$
рСКФ < 30 мл/мин	2,6	1,4 – 4,98	0,004

Примечание. ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, $hTIR$ – время в целевом диапазоне во время стационарного этапа лечения, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

Определены предикторы плохого гликемического контроля в течение госпитализации (дискриминантный анализ, $p < 0,001$): 1) исходное (до развития ОИМ) регулярное применение инсулинов и 2) первое значение гликемии при поступлении. С помощью ROC-анализа (рисунок 5) определена оптимальная точка отсечения для первого значения гликемии, она составила 12,1 ммоль/л (чувствительность 77 %, специфичность 67 %).

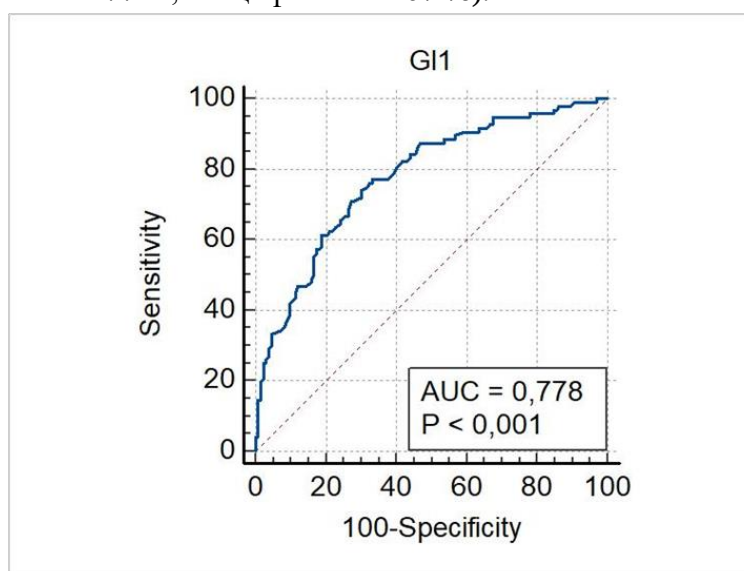


Рисунок 5 – Результаты ROC-анализа в отношении первого значения гликемии (AUC 0,78, 95%ДИ 0,72-0,83)

Среди больных, не достигающих $hTIR > 55\%$, чаще в течение госпитализации наблюдались кардиогенный шок/острая левожелудочковая недостаточность (28 % против 17 %, $p < 0,001$, χ^2 Pearson), был уровень рСКФ менее 30 мл/мин (14 % против 6 %, $p = 0,0024$, χ^2 Pearson).

Дифференцированный подход к управлению гликемией во время стационарного лечения острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа

Гликемия при поступлении в стационар в основной и контрольной группах достоверно не отличалась: $13,8 \pm 5,2$ и $13,4 \pm 4,6$ ммоль/л ($p = 0,629$, t-test). Однако, средняя гликемия в течение всей госпитализации в основной группе по сравнению с контрольной оказалась статистически значимо ниже: $9,4 \pm 1,7$ ммоль/л против $10,3 \pm 2,3$ ммоль/л ($p = 0,006$, t-test). Значение $hTIR$ в основной группе составило 58 [53; 71] % против 46 [33; 63] % в контрольной группе ($p < 0,001$,

Mann-Whitney). В основной группе $hTIR > 55\%$ достигли 68 пациентов (67 %) vs 21 (35 %) в группе контроля, ($p < 0,001$, χ^2 Pearson).

Летальные исходы в течение госпитализации в исследуемой когорте наступили в 11 случаях (7 %), в том числе в основной группе – 6 (6 %), в контрольной – 5 (8 %), $p = 0,530$ (χ^2 Pearson). В течение года после выписки из стационара было зафиксировано еще 12 смертельных исходов, в том числе 8 (9 %) в основной группе и 4 (9 %) в группе контроля. Из общего числа летальных исходов ($n = 23$) смерть от сердечно-сосудистых причин наступила в 15 случаях. Выжившие пациенты имели лучшие показатели гликемии и вариабельности гликемии достигали большего значения времени в целевом диапазоне во время стационарного лечения (таблица 3). Из 89 пациентов, имеющих во время госпитализации $hTIR > 55\%$, сердечно-сосудистая смерть в течение 12 месяцев наступила в 4 (4%) случаях, из 72 пациентов с $hTIR \leq 55\%$ - в 11 (15 %) случаях, $p = 0,015$ χ^2 Pearson. В основной группе выявлена тенденция к меньшей частоте смертельных исходов от сердечно-сосудистых причин в течение 12 месяцев после выписки из стационара: 7 (7 %) случаев против 8 (14 %) в группе контроля, $p = 0,160$ (χ^2 Pearson).

Таблица 3 – Показатели гликемического контроля во время госпитализации в зависимости от исходов в течение года после выписки в общей когорте

Параметр	Выжившие пациенты	Умершие	p
Смерть от сердечно-сосудистых причин	(n=138)	(n=15)	
Средняя гликемия, ммоль/л	$9,4 \pm 1,7$	$12,1 \pm 2,5$	$< 0,001^*$
SD гликемии, ммоль/л	$2,9 \pm 1,1$	$4,2 \pm 1,5$	$< 0,001^*$
$hTIR$, %	57 [45; 71]	24 [8; 57]	$< 0,001^{**}$
CV, %	$29,9 \pm 9$	$36,3 \pm 14,2$	$0,014^*$
N пациентов, имеющих хотя бы 1 измерение гликемии $< 3,9$ ммоль/л, n (%)	12 (9 %)	3 (20 %)	$0,258^{***}$

Примечание. SD - standard deviation /стандартное отклонение, $hTIR$ - «hospital time in range», время в целевом диапазоне во время госпитализации, CV – коэффициент вариации (* - t-test, ** - Mann-Whitney, *** - χ^2 Pearson)

При проведении многофакторного анализа ($p < 0,001$) показатель низкой ВГ ($CV \leq 36\%$) ассоциируется со снижением риска наступления сердечно-сосудистой смерти в течение года после выписки по поводу ОИМ (ОР 0,29 95%ДИ 0,09-0,89, $p = 0,03$). Также при высокой ВГ ($CV > 36\%$) чаще развивался феномен коронарной микрососудистой обструкции (синдром «no-reflow»), диагностируемый на основании снижения скорости коронарного кровотока в подвергнутой ЧКВ артерии по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction): 9 (21 %) против 6 (5 %), $p = 0,005$, χ^2 Pearson. CV был выше у больных с данным синдромом: $38,8 \pm 14,6$ против $29,9 \pm 9,1\%$ ($p = 0,001$, t-test), то есть в ситуации, когда не достигнута полноценная реперфузия миокарда и имеются предпосылки к патологическому постинфарктному моделированию и развитию сердечной недостаточности. Выявлена положительная корреляция CV с уровнем гликированного гемоглобина, который отражает исходную компенсацию СД2 до госпитализации по поводу ОИМ ($r = 0,35$, $p < 0,001$, Spearman). В свою же очередь, показатель HbA1c обратно коррелирует с достигнутым кровотоком в коронарной артерии после ЧКВ по TIMI: $r = -0,23$, $p = 0,03$, Spearman. Это доказывает, что исходный контроль гликемии СД2 оказывает непосредственное влияние на течение ОИМ и возможность достижения адекватной реперфузии миокарда после проведенного ЧКВ.

Качество гликемического контроля и исходы у пациентов различных фенотипов в основной группе

В основной группе 22 больных (22 %) соответствовали критериям 1-го фенотипа, 54 (53 %) – критериям 2-го фенотипа и 26 (25 %) – критериям 3-го фенотипа. Больные 1 фенотипа имеют статистически значимо больший стаж СД2 по сравнению с больными 2 фенотипа: 10 [7; 11] против 5 [0; 9] лет ($p_{1-2} < 0,001$, Mann-Whitney); в 80 % случаев против 26 % имеют установленные осложнения СД2 ($p_{1-2} = 0,001$, χ^2 Pearson), чаще на фоне ИТ имели гипогликемии в течение стационарного этапа лечения (27% против 6%, $p_{1-2} = 0,021$, χ^2 Pearson). С другой стороны, все случаи острой сердечной недостаточности произошли у пациентов 2-го фенотипа: 0 против 17 (31 %), ($p_{1-2} = 0,002$, χ^2 Pearson).

У больных 2 фенотипа медиана длительности инсулинотерапии в стационаре у этих пациентов составила 5 [3; 7] дней. После прекращения инсулинотерапии и возобновления терапии ТСП наблюдаются достоверные изменения параметров гликемического контроля: снижается средняя гликемия $11,3 \pm 2,1$ vs $8,2 \pm 1,4$ ммоль/л ($p < 0,001$, t-test), снижается вариабельность гликемии ($SD\ 3,4 \pm 1,4$ vs $1,8 \pm 1,0$ ммоль/л, $p < 0,001$, t-test) и возрастает время пребывания в целевом диапазоне гликемии (hTIR 42 [33; 56] vs 75 [67; 86] %, $p < 0,001$, Wilcoxon). Снижение различных параметров вариабельности гликемии при переходе на ТСП подтверждено в подгруппе пациентов с проведенным НМГ (таблица 4).

Таблица 4 – Показатели ВГ на фоне инсулинотерапии и ТСП во время стационарного лечения ОИМ по результатам проведения НМГ

Показатель	Инсулины (n=24)	ТСП (n=24)	p
Mean, ммоль/л	$9,5 \pm 1,4$	$7,7 \pm 1,2$	$<0,001^*$
CV, %	$32,9 \pm 9,7$	$26,7 \pm 6,1$	$<0,001^*$
SD, ммоль/л	$3,1 \pm 0,8$	$2,1 \pm 0,5$	$<0,001^*$
CONGA, ммоль/л	$7,6 \pm 1,3$	$6,3 \pm 1,2$	$<0,001^*$
LI, (ммоль/л) ² /ч	$10,8 \pm 6,2$	$6,1 \pm 3$	$<0,001^*$
LBGI	2,1 [0,3; 3,7]	1,7 [0,8; 2,2]	0,346**
HBGI	9,0 [7,3; 13,7]	4,8 [2,6; 6,1]	$<0,001^{**}$
MAG, ммоль/л/ч	$5,4 \pm 1,0$	$4,1 \pm 0,8$	$<0,001^*$

Примечание. ТСП – таблетированные сахароснижающие препараты, Mean – средний уровень глюкозы, CV – коэффициент вариабельности, SD – стандартное отклонение, CONGA – 2-часовой индекс длительного повышения гликемии, LI – индекс лабильности, LBGI – индекс риска гипогликемии, HBGI – индекс риска гипергликемии, MAG – скорость изменений уровня глюкозы (* – t-test, ** – Wilcoxon)

Таким образом, с одной стороны, высокая гипергликемия является одним из поводов для инициации инсулинотерапии, но контроль гликемии после прекращения инсулинотерапии и возобновления ТСП становится более качественным. Эта группа пациентов требует наиболее интенсивного управления гликемией во время госпитализации и оптимизации лечения СД2 после выписки с учетом исходно недостаточной компенсации по уровню гликированного гемоглобина ($8,4 \pm 1,8\%$). При переводе пациентов 2 фенотипа на ТСП в процессе госпитализации интенсификация лечения ТСП по сравнению с исходной терапией проведена в 38 (70 %) случаях, деэскалация в 4 (7 %) случаях.

Пациенты 3 фенотипа характеризуются более низкими уровнями гликемии при поступлении ($9,3 \pm 1,8$ vs $16,2 \pm 5,0$ ммоль/л, $p_{2-3} < 0,001$, t-test), средней гликемии в течение госпитализации ($7,9 \pm 0,98$ vs $9,9 \pm 1,6$ ммоль/л, $p_{2-3} < 0,001$, t-test), более низкой вариабельностью гликемии ($23,7 \pm 5,7$ vs $34 \pm 9,5$ %, $p_{2-3} < 0,001$, t-test) и более высоким уровнем hTIR (72 [60; 84] vs 57 [48; 67] %, $p_{2-3} = 0,008$, Mann-Whitney), отсутствием гипогликемий, а также исходно лучшим

гликемическим контролем по уровню HbA1c по сравнению с пациентами 2-го фенотипа ($7,0 \pm 0,7$ vs $8,5 \pm 1,8$ %, $p_{2-3} = 0,002$, t-test). Среди пациентов 3-го фенотипов не было зафиксировано летальных случаев. Эта группа больных имела неосложнённое течение ОИМ: по сравнению с пациентами 2 фенотипа достоверно более низкий уровень тропонина ($17103 [4394; 41170]$ vs $45520 [21120; 50000]$ пг/мл, $p_{2-3} = 0,008$, Mann-Whitney) и NT-proBNP ($295 [120; 415]$ vs $624 [101; 1358]$ пг/мл, $p_{2-3} = 0,05$, Mann-Whitney), отсутствие синдрома no-reflow (0 против 6 (11%), $p = 0,058$, χ^2 Pearson), более высокий уровень ФВ левого желудочка ($48 \pm 8,6$ vs $44,2 \pm 6,8$ %, $p_{2-3} = 0,028$, t-test), pСКФ ($75,9 \pm 16,7$ vs $64,7 \pm 25$ мл/мин, $p_{2-3} = 0,042$, t-test) по сравнению с пациентами 2-го фенотипа. Такие пациенты не требуют перевода на инсулинотерапию в стационаре во время лечения ОИМ и имеют наиболее благоприятный прогноз.

Применение метформина у больных сахарным диабетом 2 типа во время стационарного лечения острого инфаркта миокарда

До госпитализации метформин принимали 89 пациентов, суточная доза препарата составила $1500 [1000; 2000]$ мг. Среди больных, использующих метформин до госпитализации, ОПП зарегистрировано в 14 случаях (16%); из 72 больных, не применявших метформин до поступления, ОПП развилось в 15 (21%) случаях, ($p = 0,478$, χ^2 Pearson). Применение метформина до госпитализации по поводу ОИМ (и, соответственно, непосредственно до проведения СКГ с использованием рентгеноконтрастных препаратов) не сопровождалось увеличением риска развития ОПП: ОР 0,85; 95% ДИ 0,37-1,96, $p=0,691$.

В течение госпитализации метформин был назначен 99 больным (61 %) в суточной дозе $2000 [1000; 2000]$ мг, из них в 31 случае впервые. При анализе показателей кислотно-щелочного состояния на 3 сутки от начала использования метформина отмечаются достоверные, но клинически незначимые изменения: 1) снижение pH с $7,40 [7,38; 7,42]$ при поступлении до $7,37 [7,36; 7,40]$, ($p = 0,009$, Wilcoxon) и 2) нарастание дефицита оснований BE с $-0,8 [-1,9; 0,8]$ ммоль/л при поступлении до $-1,3 [-2,4; -0,2]$ ($p = 0,011$, Wilcoxon). При этом уровень лактата не увеличивался $1,4 [1,1; 1,7]$ и $1,4 [1,1; 1,6]$ ммоль/л ($p = 0,799$, Wilcoxon). Случаев лактатацидоза в исследуемой когорте не было зафиксировано.

Применение метформина сопровождалось более качественным гликемическим контролем во время стационарного лечения по поводу ОИМ: достоверно более низкими уровнями средней гликемии ($9,3 \pm 1,6$ vs $10,3 \pm 2,3$, $p = 0,002$, t-test, её вариабельности ($SD 2,87 \pm 1,06$ vs $3,26 \pm 1,8$, $p=0,05$, t-test, а также увеличением времени пребывания в целевом диапазоне гликемии во время стационарного лечения ($58 [48; 72]$ vs $53 [33; 64]$ %, $p = 0,003$ Mann-Whitney), результаты представлены в таблице. Среди пациентов, получавших метформин, TIR > 55% достигли 61 (62 %) пациент против 28 (45 %) больных, которым он не назначался ($p = 0,042$, χ^2 Pearson). Кривые выживаемости в зависимости от назначения метформина расходятся, в первую очередь, за счет 11 случаев госпитальной летальности, что объясняется тяжестью ОИМ, поэтому метформин этим пациентам закономерно не назначался (рисунок 6А). При проведении анализа прогноза выписанных пациентов видно, что кривые выживаемости в группах в зависимости от применения метформина в течение стационарного этапа лечения достоверно не расходятся, рисунок 6Б.

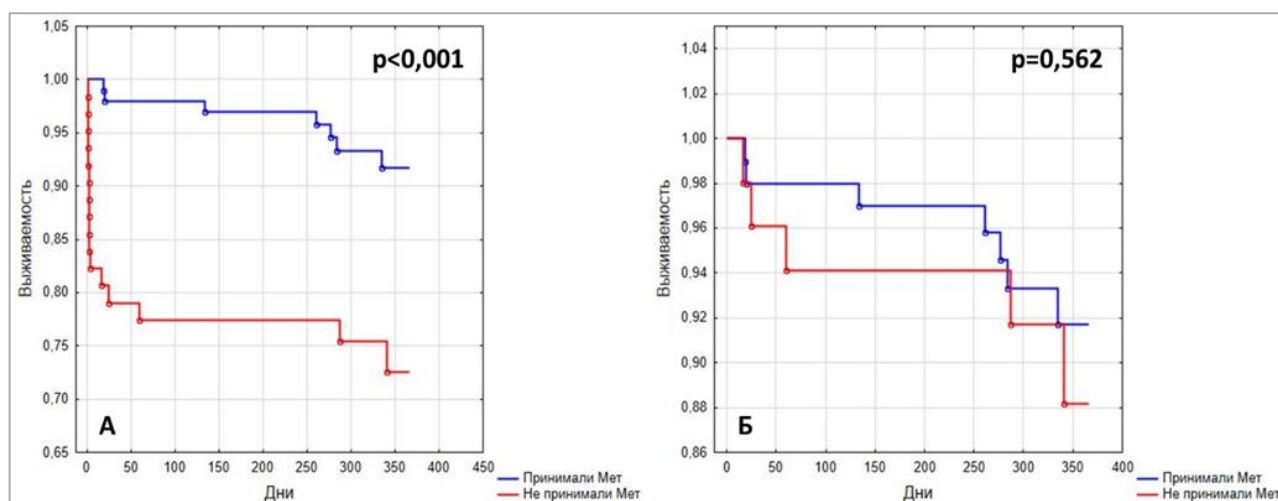


Рисунок 6 – Кривые выживаемости (Kaplan-Meier) в течение года после стационарного лечения в группах в зависимости от назначения метформина. А – с учетом умерших в стационаре ($p < 0,001$, Gehan's Wilcoxon test), Б – только выписанных пациентов ($p = 0,562$, Gehan's Wilcoxon test).

Выводы

1. У больных СД2 качество гликемического контроля как до развития ОИМ, так и во время госпитализации оказывает влияние на течение ОИМ и детерминирует исходы: пребывание гликемии более 55% времени в целевом диапазоне 6,1-10,0 ммоль/л, равно как и низкая вариабельность гликемии, ассоциируются с более легким течением ОИМ, снижением частоты развития его осложнений и снижением риска смерти в течение 12 месяцев после выписки из стационара (ОР 0,30, 95%ДИ 0,14-0,61, $p < 0,001$ для $hTIR > 55\%$ и ОР 0,29, 95%ДИ 0,09-0,89, $p = 0,030$ для $CV \leq 36\%$); HbA1c обратно коррелирует с достигнутым кровотоком в коронарной артерии после ЧКВ по TIMI: $r = -0,23$, $p = 0,03$.

2. К предикторам низкого качества гликемического контроля у больных СД2 во время стационарного лечения ОИМ относятся: предшествующая регулярная инсулинотерапия, первое значение гликемии при поступлении в стационар $\geq 12,1$ ммоль/л (AUC 0,78, 95%ДИ 0,72-0,83), снижение рСКФ < 30 мл/мин и развитие острой сердечной недостаточности (ОЛЖН и/или кардиогенного шока).

3. Дифференцированное управление гликемией во время стационарного лечения ОИМ у больных СД2 возможно путем разделения их на три фенотипа: 1-й фенотип (показана инсулинотерапия в течение всего времени стационарного лечения) - пациенты, получающие регулярное лечение инсулином до развития ОИМ; 2-ой фенотип (показана инсулинотерапия с последующим возможным переводом на ТСП) - пациенты, не получавшие предшествующую инсулинотерапию, но имеющие один из следующих признаков или их сочетание: уровень гликемии при поступлении $\geq 12,1$ ммоль/л, острая сердечная недостаточность (ОЛЖН и/или кардиогенный шок), рСКФ < 30 мл/мин, кетоацидоз и нарушения сознания; 3-й фенотип (назначаются ТСП, инсулинотерапия не показана) - пациенты, не имеющие критериев 1 и 2-го фенотипов.

4. Применение метформина у больных СД2 при ОИМ безопасно и обосновано: проведение коронарной ангиографии с использованием йодсодержащих контрастных препаратов у больных, исходно получающих регулярную терапию метформином, не сопровождается

повышением риска развития ОПП (ОР 0,85; 95% ДИ 0,37-1,96, $p=0,691$); назначение метформина за пределами 48 часов после СКГ, не приводит к повышению лактата ($1,4 [1,1; 1,7]$ и $1,4 [1,1; 1,6]$ ммоль/л, $p = 0,799$), при этом увеличивает время пребывания гликемии в целевом диапазоне (hTIR 58 [48; 72] vs 53 [33; 64], $p = 0,003$) и снижает ее вариабельность ($SD 2,87 \pm 1,06$ vs $3,26 \pm 1,8$, $p = 0,049$).

5. Дифференцированный подход к управлению гликемией сопровождается более качественным гликемическим контролем во время госпитализации (hTIR 58 [53; 71] vs 46 [33; 63], $p < 0,001$) и тенденцией к меньшей частоте смерти от сердечно-сосудистых причин в течение 12 месяцев (7 % vs 14 %, $p = 0,160$).

Практические рекомендации

1. Критерии разделения больных СД2 на фенотипы: Первый фенотип - пациенты, получавшие до госпитализации регулярное сахароснижающее лечение инсулинами как в виде монотерапии, так и в сочетании с ТСП. 2-ой фенотип - пациенты, имеющие один из следующих признаков или их сочетание: 1) первое значение гликемии $\geq 12,1$ ммоль/л, 2) острая сердечная недостаточность (острая левожелудочковая недостаточность, кардиогенный шок), 3) скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин, 4) нарушение сознания. Третий фенотип - пациенты, не имеющие критериев 1 и 2-го фенотипов. Больным с первым фенотипом применяется инсулинотерапия в течение всего стационарного лечения. Пациентам со вторым фенотипом применяется инсулинотерапия с последующим переходом на ТСП. Больным с третьим фенотипом в течение госпитализации назначаются только ТСП (приложение 1).

2. Для больных СД2, получавших до госпитализации по поводу ОИМ таблетированные сахароснижающие препараты, при переводе на инсулинотерапию во время стационарного лечения разработан протокол ББИТ (приложение 2).

3. Около четверти больных СД2 во время стационарного по поводу ОИМ не нуждается в назначении инсулинотерапии. Следует избегать необоснованного использования и неоправданной пролонгации инсулинотерапии у больных. Для больных СД2, которые получали ТСП на догоспитальном этапе, продолжительность терапии инсулинами во время стационарного лечения по поводу ОИМ должна быть минимально необходимой. После ликвидации преходящих причин, лимитирующих назначение таблетированных сахароснижающих препаратов (купирование острой сердечной недостаточности, достижение допустимых значений СКФ и т.п.), целесообразно в кратчайшие сроки отменять инсулинотерапию и переходить на ТСП.

4. Применение инсулинов и препаратов СМ сопровождается повышением параметров ВГ. Следует отдавать предпочтение препаратам, обладающим меньшим влиянием на ВГ (метформин, иНГЛТ-2, аналоги человеческих инсулинов).

5. Применение метформина через 48 часов после проведения СКГ при строгом лабораторном контроле и отсутствии формальных противопоказаний сопровождается улучшением показателей гликемического контроля во время госпитализации по поводу ОИМ.

6. Непрерывное мониторирование глюкозы в режиме реального времени – удобная современная технология для гликемического контроля во время стационарного лечения ОИМ у больных СД2, предоставляющая врачу информацию по текущему уровню глюкозы, времени пребывания в целевом диапазоне и параметрам вариабельности гликемии.

Перспективы дальнейшей разработки темы

1. Требуется дальнейшее изучение возможности применения современных сахароснижающих препаратов во время ОИМ: иНГЛТ-2, иДПП-4, аГПП-1, аналогов инсулина, в отношении гликемического контроля в течение стационарного этапа и влияния на отдаленный прогноз.
2. Продолжить изучение управления гликемией в течение 1 суток с момента поступления в стационар: возможности применения помповой инсулинотерапии как альтернативы НВИИ.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа во время стационарного лечения по поводу острого инфаркта миокарда / М. А. Коротина, И. Г. Починка, Л. Г. Стронгин, А. А. Фролов // Медицинский альманах. – 2023. – Т. 75, № 2. – С. 13-22.**
2. Гликемия у больных сахарным диабетом 2 типа во время стационарного лечения по поводу острого инфаркта миокарда: влияние на прогноз / М. А. Коротина, И. Г. Починка, А. А. Фролов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 15-21. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4239.
3. Дифференцированный подход к гликемическому контролю у больных сахарным диабетом 2 типа во время стационарного лечения по поводу острого инфаркта миокарда / М. А. Коротина, И. Г. Починка, Л. Г. Стронгин, С. Н. Ботова // Инновационные технологии в эндокринологии: Сборник тезисов IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов с международным участием, Москва, 22–25 сентября 2021 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Типография "Печатных Дел Мастер", 2021. – С. 371. – DOI 10.14341/Conf22-25.09.21-371.
4. **Коротина, М. А. Безопасность применения метформина при рентгенологических исследованиях с использованием йодсодержащих контрастных препаратов у больных сахарным диабетом 2 типа / М. А. Коротина, И. Г. Починка, Л. Г. Стронгин // Медицинский альманах. – 2023. – Т. 74, № 1. – С. 41-47. – DOI 10.14341/probl13170.**
5. Коротина, М. А. Возможность применения метформина у больных сахарным диабетом во время стационарного лечения острого инфаркта миокарда / М. А. Коротина, С. Н. Ботова, И. Г. Починка // Сахарный диабет и ожирение - неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века : сборник тезисов IX (XXVIII) Национального диабетологического конгресса с международным участием, Москва, 05–08 сентября 2022 года / ОО «Российская ассоциация эндокринологов»; ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. – Москва: Б. и., 2022. – С. 105. – DOI 10.14341/Conf05-08.09.22-105.
6. Коротина, М. А. Дифференцированный подход к управлению гликемией у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при остром инфаркте миокарда: влияние на гликемический контроль и прогноз / М. А. Коротина, И. Г. Починка // Сборник тезисов 11-ой Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы», г. Самара, 21 октября 2022. – 2022. – С. 15-16.
7. Коротина, М. А. Использование дифференцированного подхода к управлению гликемией у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на стационарном этапе лечения острого инфаркта миокарда / М. А. Коротина, Л. Г. Стронгин, И. Г. Починка // Сахарный диабет и ожирение - неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века : сборник тезисов IX (XXVIII)

Национального диабетологического конгресса с международным участием, Москва, 05–08 сентября 2022 года / ОО «Российская ассоциация эндокринологов»; ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. – Москва: Б. и., 2022. – С. 106. – DOI 10.14341/Conf05-08.09.22-106.

8. Коротина, М. А. Оценка влияния гликемии на исходы при инфаркте миокарда у больных сахарным диабетом / М. А. Коротина, И. Г. Починка // VOLGAMEDSCIENCE: Сборник тезисов VI Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием, Нижний Новгород, 16–17 марта 2020 года. – Нижний Новгород: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020. – С. 91-92.

9. Коротина, М. А. Применение дифференцированного подхода для управления гликемией во время стационарного этапа лечения острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа / М. А. Коротина, И. Г. Починка // Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов, г. Казань, 29 сентября 2022 – 1 октября 2022 г. – 2022. – С. 148.

10. Коротина, М. А. Применение метформина у больных сахарным диабетом 2 типа при остром инфаркте миокарда: безопасность и влияние на гликемический контроль / М. А. Коротина, И. Г. Починка, Л. Г. Стронгин // Проблемы эндокринологии. – 2023. – Т. 69, № 1. – С. 28-35. – DOI 10.14341/probl13170.

11. Коротина, М. А. Прогностическое значение гликемического контроля при инфаркте миокарда у больных сахарным диабетом / М. А. Коротина, И. Г. Починка, Л. Г. Стронгин // Инновационные технологии в эндокринологии: Сборник тезисов IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов с международным участием, Москва, 22–25 сентября 2021 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Типография "Печатных Дел Мастер", 2021. – С. 149. – DOI 10.14341/Conf22-25.09.21-149.

12. Коротина, М. А. Управление гликемией на стационарном этапе лечения острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом: возможность применения непрерывного флэш-мониторирования глюкозы / М. А. Коротина, И. Г. Починка // Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов, г. Санкт-Петербург, 21 октября 2021 г. – 2021. – С. 219.

Свидетельства о регистрации программ для ЭВМ

«Программа, определяющая фенотип пациента и способ управления гликемией при сочетании сахарного диабета 2 типа и острого инфаркта миокарда в течение госпитализации» (Заявка на государственную регистрацию программы для ЭВМ №2023662643 от 09.06.2023 г.; авторы Коротина М.А., Починка И.Г., Фролов А.А.)

КОРОТИНА

Мария Антоновна

УПРАВЛЕНИЕ ГЛИКЕМИЕЙ НА СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ
ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2
ТИПА: ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать
Ризография. Тираж 100 экз. Заказ № ...

Отпечатано в типографии ...